

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 (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 TCID₅₀*

*dose infecciosa para 50% da cultura de tecidos

¹ Produzido em células de embrião de pinto

Esta vacina contém resíduos vestigiais de gentamicina (ver secção 4.3).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

Suspensão homogénea de cor leitosa pálida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização ativa contra a varíola em adultos (ver secção 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):

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):

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 deverão receber duas doses de reforço. A segunda vacinação de reforço deve ser administrada não menos de 28 dias após a primeira dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de IMVANEX em indivíduos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Modo de administração

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

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, benzonase e gentamicina).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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.

IMVANEX não deve ser administrada por injeção intravascular.

A eficácia protetora de IMVANEX contra a varíola não foi estudada. 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.

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

Foram gerados dados em indivíduos infetados pelo VIH com contagens de CD4 ≥ 200 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 4 semanas.

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

Os dados sobre a utilização de IMVANEX em mulheres grávidas são limitados (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, a utilização de IMVANEX deve ser evitada durante a gravidez a menos que se considere que o possível benefício em termos de prevenção da varíola supere o risco potencial.

Amamentação

Desconhece-se se IMVANEX é excretado no leite humano.

IMVANEX deve ser evitado durante a amamentação a menos que se considere que o possível benefício em termos de prevenção da varíola supere o risco potencial.

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

Alguns dos efeitos indesejáveis mencionados na secção 4.8 podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (p. ex., tonturas).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de IMVANEX foi avaliada em 18 ensaios clínicos nos quais 5.028 indivíduos não expostos previamente ao vírus *Vaccinia* receberam duas doses de 1×10^8 TCID₅₀ 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.

Resumo tabelado 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Tabela 1: Reações adversas notificadas em Ensaios Clínicos completados com IMVANEX (N = 6.775 indivíduos)

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Infeções e infestações	-	-	Nasofaringite Infecção das vias respiratórias superiores	Sinusite Conjuntivite Gripe
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
Afeções do ouvido e do labirinto	-	-	-	Vertigens
Cardiopatias	-	-	-	Taquicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	-	-	Dor faringolaríngea Rinite Tosse	-
Doenças gastrointestinais	Náuseas	-	Diarreia Vômitos Dor abdominal Xerostomia	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	-	-	Erupção cutânea Prurido Dermatite Descoloração cutânea	Urticária Equimose Hiperhidrose Sudorese noturna Nódulo subcutâneo Angioedema
Afeções	Mialgia	Dor nas extremidades	Rigidez	Espasmos musculares

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)
musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia	musculoesquelética Lombalgia Dor no pescoço	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 Descoloração no local de injeção Nódulo no local de injeção Hematoma no local de injeção	Edema axilar Calor no local de injeção 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 Mal-estar 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 Diminuição da contagem de leucócitos Diminuição do volume médio de plaquetas	Aumento da contagem de leucócitos
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	-	-	Contusão	-

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 0,64% 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](#).

4.9 Sobredosagem

Não foi comunicado nenhum caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Eficácia em animais

Estudos em primatas não humanos (*non-human primate* - NHP) demonstraram que a vacinação com IMVANEX induziu uma resposta imunitária e eficácia 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 morbilidade (carga viral, perda de peso, número de lesões variólicas) em primatas não humanos vacinados com IMVANEX, em comparação com controlos não vacinados.

Imunogenicidade nos seres humanos

Taxas de seroconversão 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 infeção pelo VIH e com DA, aos quais se administraram 2 doses de IMVANEX com 4 semanas de intervalo. As taxas de seroconversão (SCR) em indivíduos sem exposição prévia ao vírus Vaccinia foram definidas como o aparecimento de títulos de anticorpos iguais ou superiores ao valor limite de ensaio após receção de duas doses de IMVANEX. Indicam-se a seguir as taxas de seroconversão por ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática) e PRNT (teste de neutralização por redução em placas):

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)
	DA	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	2119 ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵	99,7 (99,4; 99,9)

SCR - PRNT			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	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)
	DA	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	2119 ⁶	N/A ⁵	N/A ⁵	99,8 (99,5; 99,9)

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; 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

Taxas de seroconversão 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.

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)

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 = taxa de seroconversão; ² Conjunto completo de análises (FAS);

Imunogenicidade a longo prazo 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:

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; GMT= título pela média geométrica; N = número de indivíduos no grupo do estudo específico; PRNT = teste de neutralização por redução em placas; SCR = taxa de 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 induzida por vacinas contra a varíola autorizadas, muito tempo antes ou dois anos após IMVANEX.

Imunização primária		N	Dia 0 ¹		N	Dia 7 ¹		Dia 14 ¹	
	ELISA		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	
	PRNT		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; PRNT = teste de neutralização por redução em placas; S+= taxa de seropositividade; GMT = título pela média geométrica.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com IMVANEX em todos os subgrupos da população pediátrica para prevenção da infecção da varíola por imunização ativa contra a infecção e doença da varíola (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

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 ausência da doença da varíola no mundo.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente 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 os seres humanos, segundo a 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, esta vacina não deve ser misturada com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
2 anos a $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$
5 anos a $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$

Após descongelação, a vacina deve ser utilizada imediatamente ou pode ser conservada entre 2°C - 8°C no escuro durante um período de até 8 semanas antes de ser utilizada.

Não recongelar um frasco para injetáveis após ter sido descongelado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no congelador (a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ou a $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ ou a $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$). O prazo de validade depende da temperatura de conservação.

Pode ser conservada a curto prazo num frigorífico, entre 2°C - 8°C , durante um período de até 8 semanas 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).

Apresentação de 20.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Deve deixar-se a vacina atingir a temperatura ambiente 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.

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
Hejreskovvej 10a
DK-3490 Kvistgaard
Dinamarca

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

EU/1/13/855/001

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

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{DD mês AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://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 libertação 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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 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 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).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES) POX-MVA-006: Um ensaio de não inferioridade de Fase III, aleatorizado, aberto, para comparar a imunogenicidade de IMVAMUNE (MVA-BN) com a da vacina contra a varíola convencional ACAM2000 em indivíduos saudáveis, previamente não expostos a Vaccinia, com 18-40 anos de idade	Relatório final do estudo clínico Q4 2017

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

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado 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 completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>Para assegurar a monitorização adequada da segurança e/ou eficácia, o requerente deve realizar os seguintes estudos para recolha de dados, nos quais IMVANEX é utilizado como vacina profilática e/ou utilizado em caso de reemergência de varíola circulante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS) POX-MVA-038: Um estudo da segurança pós-autorização, de observação e de não intervenção, da vacinação profilática com IMVANEX para [descrição da população vacinada alvo] • Estudo de eficácia pós-autorização não intervencional (PAES) POX-MVA-039: Um estudo da segurança e eficácia 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 pedido de reavaliação anual

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE 20 FRASCOS PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMVANEX suspensão injetável
Vacina contra a varíola (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 TCID₅₀ (TCID₅₀ = Dose infecciosa da cultura de tecidos)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Trometamol
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável.

20 frascos para injetáveis de dose unitária.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Descongelar à temperatura ambiente. Agitar suavemente o frasco para injetáveis durante pelo menos 30 segundos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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.

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
Hejreskovvej 10a
3490 Kvistgaard
Dinamarca

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

EU/1/13/855/001

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

IMVANEX[®] suspensão injetável
Vacina contra a varíola

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

3. PRAZO DE VALIDADE

Val. (-20°C +/-5°C):
Val (-50°C +/-10°C):
Val. (-80°C +/-10°C):

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

Conservar no congelador (a -20°C +/-5°C ou a -50°C +/-10°C ou a -80°C +/-10°C) protegido da luz.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

IMVANEX suspensão injetável

Vacina contra a varíola (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 secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários 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 receber IMVANEX
3. Como é administrado IMVANEX
4. Efeitos secundários 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 infeção da varíola em adultos.

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 o vírus da varíola.

IMVANEX não contém o vírus da varíola (*Variola*) e não pode disseminar ou causar a varíola.

2. O que precisa de saber antes de receber IMVANEX

Não deve receber IMVANEX

- Se teve anteriormente uma reação alérgica súbita com risco de morte a qualquer componente de Imvanex (indicados na secção 6) ou à proteína de galinha, à benzonase ou à gentamicina que podem estar presentes na vacina em quantidades muito pequenas.
- Se está doente com uma temperatura elevada. Neste caso, 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.

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

A eficácia protetora de IMVANEX contra a varíola não foi estudada.

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 supera os riscos potenciais de lhe administrar esta vacina.

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 secundários 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 de 1 mmol de sódio (23 mg) 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:

- 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:

- 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 se tenha esquecido de receber 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 secundários possíveis

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

Efeitos secundários 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 secundários

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 secundários 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 secundários, 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,
- descoloração, nódulo ou nódoa negra 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, dor nas costas, dor no pescoço,
- dores de garganta, corrimento nasal, tosse,
- diarreia, vômitos, dor abdominal, boca seca,
- erupção na pele, comichão, inflamação da pele, descoloração da pele,
- calor, hemorragia, irritação, descamação, inflamação, sensação anormal na pele, reação,
- inchaço nas axilas, rubor, dor no peito, dor na axila,
- 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,
- nódoa negra.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- infecção dos seios nasais,
- conjuntivite,
- gripe,
- urticária,
- nódulos negros na pele,
- transpiração,
- suores noturnos,
- nódulo na pele,
- câibras musculares,
- dor nos músculos,
- fraqueza muscular,
- inchaço dos tornozelos, pés ou dedos,
- batimento mais rápido do coração,
- sensação de andar à roda (vertigens),
- enxaqueca,
- doença dos nervos que causa fraqueza, formigamentos ou dormência, sonolência,
- erupção na pele, formigamentos, secura, perturbação dos movimentos, bolhas no local de injeção,
- fraqueza,
- sensação de mal-estar,
- doença do tipo gripe,
- inchaço da face, boca e garganta,
- aumento da contagem de glóbulos brancos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, 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 $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ou a $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ ou a $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$). O prazo de validade depende da temperatura de conservação. Não tornar a congelar a vacina depois de descongelada. Após descongelação, a vacina deve ser utilizada imediatamente ou pode ser conservada entre 2°C - 8°C no escuro durante um período de até 8 semanas 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 5×10^7 TCID₅₀*

*dose infecciosa para 50% da cultura de tecidos

¹ Produzido 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 gentamicina e benzonase.

Qual o aspeto de IMVANEX e conteúdo da embalagem

Depois da vacina congelada ter sido descongelada, IMVANEX é uma suspensão injetável homogénea de cor leitosa pálida.

IMVANEX é apresentado sob a forma de uma suspensão injetável num frasco para injetáveis (0,5 ml).

IMVANEX é apresentado em embalagens contendo 20 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Bavarian Nordic A/S

Hejreskovvej 10A,

3490 Kvistgaard

Dinamarca

tel +45 3326 8383.

fax +45 3326 8380.

e-mail: regulatory@bavarian-nordic.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

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 por razões científicas.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, 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: <http://www.ema.europa.eu>

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

Instruções para a preparação e administração da vacina:

Deve deixar-se a vacina atingir a temperatura ambiente 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.

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

Após descongelação, a vacina deve ser utilizada imediatamente ou pode ser conservada entre 2°C-8°C no escuro durante um período de até 8 semanas antes de ser utilizada.

Não tornar a congelar a vacina depois de descongelada.

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