



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IMVANEX Injektionssuspension
Pocken- und Affenpockenimpfstoff (Modifiziertes Vacciniavirus Ankara, lebend)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Modifiziertes Vacciniavirus Ankara – Bavarian Nordic-Lebendvirus¹, mindestens 5×10^7 I.E.*

* Infektiöse Einheiten

¹ Produziert in Hühnerembryozellen

Dieser Impfstoff enthält Restspuren von Hühnerprotein, Benzolase, Gentamicin und Ciprofloxacin (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Hellgelbe bis blass-weiße, milchige Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung gegen eine durch Pocken-, Affenpocken- sowie Vacciniaviren hervorgerufene Erkrankung bei Personen ab 12 Jahren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dieser Impfstoff ist in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen anzuwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimpfung (bei Personen ohne vorherige Impfung gegen Pocken-, Affenpocken- oder Vacciniaviren)

Zum gewählten Zeitpunkt soll eine erste Dosis von 0,5 ml verabreicht werden. Frühestens 28 Tage nach der ersten Dosis soll eine zweite Dosis von 0,5 ml verabreicht werden, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Auffrischungsimpfung (bei Personen, die zuvor bereits gegen Pocken-, Affenpocken- oder Vacciniaviren geimpft wurden)

Zur Bestimmung des geeigneten Zeitpunkts für die Gabe von Auffrischungsdosen liegen keine hinreichenden Daten vor. Falls eine Auffrischungsdosis für notwendig gehalten wird, soll eine Einzeldosis von 0,5 ml verabreicht werden, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Besondere Patientengruppen

Immungeschwächte Patienten (z. B. Patienten mit HIV-Infektion, Patienten unter Immunsuppressiva), die zuvor bereits gegen Pocken-, Affenpocken- oder Vacciniaviren geimpft wurden, erhalten zwei Auffrischungsdosen. Die zweite Auffrischungsimpfung darf

nicht früher als 28 Tage nach der ersten Auffrischungsdosis erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMVANEX bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Immunisierung erfolgt durch subkutane Injektion, vorzugsweise in den Oberarm.

Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Restspuren (Hühnerprotein, Benzolase und Gentamicin und Ciprofloxacin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Wie bei allen Impfstoffen zur Injektion müssen für den seltenen Fall von anaphylaktischen Reaktionen auf die Impfstoffgabe jederzeit die Voraussetzungen für eine geeignete medizinischen Behandlung und Überwachung gegeben sein.

Gleichzeitige Erkrankung

Die Immunisierung soll bei Personen mit einer akuten schweren fieberhaften Erkrankung oder akuten Infektion verschoben werden. Bei Vorliegen einer leichten Infektion und/oder von leichtem Fieber muss die Impfung nicht verschoben werden.

Allgemeine Empfehlungen

IMVANEX darf nicht intravasal injiziert werden.

Einschränkungen der Wirksamkeit des Impfstoffs

Die Schutzwirkung von IMVANEX gegen eine durch Pocken-, Affenpocken- sowie Vacciniaviren hervorgerufene Erkrankung wurde beim Menschen nicht untersucht, siehe Abschnitt 5.1.

Es ist möglich, dass nicht bei allen Impfungen eine vollständige protektive Immunantwort hervorgerufen wird.

Zur Bestimmung des geeigneten Zeitpunkts für die Gabe von Auffrischungsdosen liegen keine hinreichenden Daten vor.

Eine vorherige Impfung mit IMVANEX kann die Hautreaktion auf nachfolgend verabreichte replikationskompetente Pockenimpfstoffe verändern und dazu führen, dass die Hautreaktion abgeschwächt wird oder ganz ausbleibt, siehe Abschnitt 5.1.

Menschen mit atopischer Dermatitis

Bei Menschen mit atopischer Dermatitis bildeten sich nach der Impfung in verstärk-

tem Maß örtliche und allgemeine Reaktionen aus (siehe Abschnitt 4.8).

Immunsupprimierte Personen

Bei HIV-infizierten Personen mit CD4-Zahlen ≥ 100 Zellen/ μ l und ≤ 750 Zellen/ μ l wurden Daten erhoben. Diese belegen bei HIV-infizierten Personen eine geringere Immunantwort gegenüber Gesunden (siehe Abschnitt 5.1). Zur Immunantwort auf IMVANEX bei anderen immungeschwächten Personen liegen keine Daten vor.

Die Anwendung zweier Dosen von IMVANEX im Abstand von 7 Tagen führte zu geringeren Immunantworten und einer etwas stärker ausgeprägten örtlichen Reaktogenität als zwei im Abstand von 28 Tagen verabreichte Dosen. Daher sind Dosierungsintervalle von weniger als 28 Tagen zu vermeiden.

Impfangstbedingte Reaktionen

Impfangstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingter Reaktionen, können in Verbindung mit der Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion auftreten. Es ist wichtig, dass Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um Verletzungen durch Ohnmacht zu vermeiden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln durchgeführt. Eine simultane Anwendung von IMVANEX mit anderen Impfstoffen soll daher unterbleiben. Eine gleichzeitige Anwendung des Impfstoffs mit Immunglobulinen einschließlich Vacciniammunglobulin (VIG) wurde nicht untersucht und soll vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von IMVANEX bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von IMVANEX während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Verabreichung von IMVANEX während der Schwangerschaft soll nur in Betracht gezogen werden, wenn der potentielle Nutzen jedwedes potentielle Risiko für Mutter und Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob IMVANEX in die Muttermilch übergeht. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von IMVANEX während der Stillzeit vermieden werden. Die Verabreichung von IMVANEX während der Stillzeit soll nur in Betracht gezogen werden, wenn der potentielle Nutzen jedwedes potentielle Risiko für Mutter und Kind überwiegt.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der weiblichen oder männlichen Fruchtbarkeit.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von IMVANEX auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen könnten allerdings die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (z. B. Schwindel).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von IMVANEX wurde in 20 klinischen Studien beurteilt, in denen 5 261 Vaccinia-naive Personen zwei Dosen von mindestens 5×10^7 I.E. im Abstand von vier Wochen erhalten haben, während 534 Vaccinia- und IMVANEX-erfahrenen Personen eine einzelne Auffrischungsdosis verabreicht wurde.

Die in klinischen Studien am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bestanden in Reaktionen an der Injektionsstelle und den für Impfstoffe typischen systemischen Reaktionen, die leicht bis mittelstark ausgeprägt waren und ohne Behandlung innerhalb von sieben Tagen nach der Impfung wieder abklangen.

Die nach den jeweiligen Impfdosen (1. Dosis, 2. Dosis oder Auffrischungsdosis) berichteten Nebenwirkungsraten waren vergleichbar.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus allen klinischen Studien sind entsprechend der folgenden Häufigkeitsdefinition aufgeführt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Personen mit atopischer Dermatitis (AD)

In einer nicht-placebokontrollierten klinischen Studie zum Vergleich der Sicherheit von IMVANEX bei Personen mit AD und bei gesunden Personen berichteten Personen mit AD häufiger über Erythem (61,2%) und Schwellung (52,2%) an der Injektionsstelle als gesunde Personen (49,3% bzw. 40,8%). Die folgenden allgemeinen Symptome wurden bei Personen mit AD häufiger beobachtet als bei gesunden Personen: Kopfschmerzen (33,1% vs. 24,8%), Myalgie (31,8% vs. 22,3%), Frösteln (10,7% vs. 3,8%), Übelkeit (11,9% vs. 6,8%) und Ermüdung (21,4% vs. 14,4%).

Bei 7% der Personen mit AD in klinischen Studien mit IMVANEX kam es während des Studienverlaufs zu einem Schub oder einer Verschlechterung der Hauterkrankung.

Hautausschlag

IMVANEX kann lokale Hautausschläge oder breitflächigere Eruptionen hervorrufen. Ereignisse in Form eines Hautausschlags nach der Impfung (entsprechende Fälle wurden bei 0,4% der Probanden beobachtet) mit

Tabelle 1: In abgeschlossenen klinischen Studien (N = 7 082 Personen) und aus der Zeit nach der Zulassung mit IMVANEX gemeldete Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	Nasopharyngitis Infektion der oberen Atemwege	Sinusitis Influenza Konjunktivitis	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	-	Lymphadenopathie	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	Appetitstörungen	-	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	Schlafstörungen	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	-	Schwindelgefühl Parästhesie	Migräne Periphere sensorische Neuropathie Somnolenz	Akute periphere Fazialislähmung (Bell-Parese)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	-	Vertigo	-
Herzkrankungen	-	-	-	Tachykardie	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	Pharyngolaryngeale Schmerzen Rhinitis Husten	Schmerzen im Oropharynx	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	-	Diarrhoe Erbrechen	Mundtrockenheit Abdominalschmerzen	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	-	Hautausschlag Pruritus Dermatitis	Urtikaria Hautverfärbung Hyperhidrose Ekchymose Nächtliches Schwitzen Subkutaner Knoten Angioödem	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie	Gliederschmerzen Arthralgie	Steifigkeit des Bewegungsapparats	Rückenschmerzen Nackenschmerzen Muskelspasmen Schmerzen des Bewegungsapparats Muskelschwäche	-

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3



Fortsetzung der Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle Schwellung an der Injektionsstelle Induration an der Injektionsstelle Pruritus an der Injektionsstelle Ermüdung/ Fatigue	Rigor/Frösteln Knoten an der Injektionsstelle Verfärbung an der Injektionsstelle Hämatom an der Injektionsstelle Erwärmung an der Injektionsstelle	Schwellung in der Achselhöhle Malaise Blutung an der Injektionsstelle Reizung an der Injektionsstelle Gesichtsrotung Brustschmerzen	Axilläre Schmerzen Exfoliation an der Injektionsstelle Entzündung an der Injektionsstelle Parästhesie an der Injektionsstelle Reaktion an der Injektionsstelle Hautausschlag an der Injektionsstelle Peripheres Ödem Asthenie Gefühllosigkeit an der Injektionsstelle Trockenheit an der Injektionsstelle Bewegungseinschränkung an der Injektionsstelle Grippeartige Erkrankung Blasenbildung an der Injektionsstelle	-
Untersuchungen	-	Körpertemperatur erhöht Pyrexie	Troponin I erhöht Leberenzym erhöht Leukozytenzahl erniedrigt Mittleres Thrombozytenvolumen erniedrigt	Leukozytenzahl erhöht	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	-	Kontusion	-

IMVANEX treten tendenziell innerhalb der ersten Tage nach der Impfung auf, sind leicht bis mittelstark ausgeprägt und klingen in der Regel ohne Folgen wieder ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

Kinder und Jugendliche **Jugendliche von 12–18 Jahren**

Vorläufige Daten aus der derzeit laufenden Studie DMID 22-0020 deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen im Wesentlichen mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist. An der Studie nahmen 315 Jugendliche teil. Die bis zum 57. Studientag erhobenen Daten gelten als bereinigt. Mehr als 99 % erhielten zwei Impfdosen. Nach der aktuellen Datenbank gehörten zu den häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %) und zu den häufigsten systemischen Nebenwirkungen zählten Ermüdung (> 50 %) und Kopfschmerzen (50 %).

4.9 Überdosierung

Es wurde über keinen Fall einer Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, andere virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX

Wirksamkeit bei Tieren

Studien mit nichtmenschlichen Primaten (NHP) haben gezeigt, dass eine Impfung mit IMVANEX eine ähnliche Immunantwort und Schutzwirkung induziert wie traditionelle Pockenimpfstoffe, die zur Eradikation von Pocken angewendet werden, und NHP vor einer schweren Erkrankung in Verbindung mit einer letalen Exposition gegenüber Affenpockenviren schützt. Wie auch bei traditionellen Pockenimpfstoffen war bei den mit IMVANEX geimpften NHP eine signifikante Reduktion der Mortalität und Morbidität (Viruslast, Gewichtsverlust, Anzahl von Pockenläsionen usw.) gegenüber nicht-geimpften Kontrollen zu verzeichnen.

In Studien an Mäusen wurde gezeigt, dass die Impfung mit IMVANEX Mäuse vor einer letalen Exposition mit replizierendem Vaccinia-virus, schützt.

Immunogenität

Serokonversion gegen Vacciniaviren bei Vaccinia-naïven gesunden und besonderen Populationen

Die Vaccinia-naïve Studienpopulation umfasste gesunde Personen sowie Personen mit HIV-Infektion und AD, die 2 Dosen IMVANEX im Abstand von 4 Wochen erhielten. Die Serokonversion bei Vaccinia-naïven Personen war definiert als Auftreten von Vaccinia-Antikörpertitern nach Erhalt von 2 Dosen IMVANEX, die dem Cut-off-Wert des Assays entsprachen oder höher lagen. Die Serokonversionsraten nach ELISA und PRNT sind nachstehend dargestellt:

Siehe Tabellen 2 und 3 auf Seite 4

Serokonversion gegen Vacciniaviren bei Vaccinia-erfahrenen gesunden und besonderen Populationen

Die Serokonversion bei Vaccinia-erfahrenen Personen war definiert als mindestens zweifacher Anstieg der Ausgangstiternach einer einzigen Impfung mit IMVANEX.

Siehe Tabellen 4 und 5 auf Seite 5

Langfristige Immunogenität gegen Vacciniaviren beim Menschen

Bislang stehen nur begrenzte Daten zur langfristigen Immunogenität über einen Zeitraum von 24 Monaten nach der Grundimpfung von Vaccinia-naïven Personen mit IMVANEX zur Verfügung. Diese sind im Folgenden dargestellt:

Siehe Tabelle 6 auf Seite 5

Tabelle 2 Serokonversionsraten bei Vaccinia-naiven gesunden und besonderen Populationen durch ELISA

SKR – ELISA			Tag 7/14 ¹	Tag 28 ¹	Tag 42 ¹
Studie	Gesundheitsstatus	n	SKR % (95%-KI)	SKR % (95%-KI)	SKR % (95%-KI)
POX-MVA-005 ²	Gesund	183	70,9 (63,7; 77,4)	88,9 (83,4; 93,1)	98,9 (96,0; 99,9)
POX-MVA-008 ³	Gesund	194	12,5 (8,1; 18,2)	85,4 (79,6; 90,1)	98,5 (95,5; 99,7)
	Atopische Dermatitis	257	22,9 (17,8; 28,6)	85,4 (80,5; 89,5)	97,3 (94,5; 98,9)
POX-MVA-009 ⁴	Gesund	66	69,7 (57,1; 80,4)	72,2 (60,4; 83,0)	96,8 (89,0; 99,6)
POX-MVA-011 ²	Gesund	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	Gesund	2.119 ⁶	k/A ⁵	k/A ⁵	99,7 (99,4; 99,9)

Tabelle 3 Serokonversionsraten bei Vaccinia-naiven gesunden (einschließlich Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren) und besonderen Populationen durch PRNT

SKR – PRNT			Tag 7/14 ¹	Tag 28 ¹	Tag 42 ¹
Studien an Erwachsenen					
Studie	Gesundheitsstatus	n	SKR % (95%-KI)	SKR % (95%-KI)	SKR % (95%-KI)
POX-MVA-005 ²	Gesund	183	45,1 (37,7; 52,6)	56,7 (49,1; 64,0)	89,2 (83,7; 93,4)
POX-MVA-008 ³	Gesund	194	5,4 (2,6; 9,8)	24,5 (18,6; 31,2)	86,6 (81,0; 91,1)
	Atopische Dermatitis	257	5,6 (3,1; 9,3)	26,8 (21,4; 32,7)	90,3 (86,0; 93,6)
POX-MVA-009 ⁴	Gesund	66	12,1 (5,4; 22,5)	10,6 (4,4; 20,6)	82,5 (70,9; 90,9)
POX-MVA-011 ²	Gesund	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	Gesund	2.119 ⁶	k/A ⁵	k/A ⁵	99,8 (99,5; 99,9)
Studie an Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) und Erwachsenen (18 bis 50 Jahre) – Daten aus der Zwischenanalyse					
DMID 22-00207	Jugendliche (Arm 5)	310	k/A ⁵	82,6 (77,9; 86,6)	99,0 (97,1; 99,8)
	Gesunde Erwachsene (Arme 3 und 4) ⁸	210	k/A ⁵	75,2 (68,8; 80,9)	97,6 (94,5; 99,2)
	Gesunde Erwachsene (nur Arm 4) ⁸	134	k/A ⁵	76,9 (68,8; 83,7)	97,7 (93,5; 99,5)

¹ Tag 7/14 entspricht 1 oder 2 Wochen nach der ersten IMVANEX-Dosis (Analysezeitpunkt an Tag 7 nur in den Studien POX-MVA-008 und POX-MVA-011; in POX-MVA-005 erfolgte die erste Analyse nach der Impfung an Tag 14); Tag 28 entspricht 4 Wochen nach der ersten IMVANEX-Dosis; Tag 42 entspricht 2 Wochen nach der zweiten IMVANEX-Dosis; SKR = Serokonversionsrate; PRNT = Plaque-reduktionsneutralisationstest; ELISA = Enzyme-linked-Immunsorbent-Assay unter Nutzung von MVA als Antigen; ² Full-Analysis-Set (FAS (für POX-MVA-013: Immunogenitätsanalyse-Set; IAS); ³ Per-Protocol-Analysis-Set (PPS), ⁴ Seropositivitätsraten, ⁵ keine Immunogenitätsprobe entnommen, ⁶ Gruppen 1–3 kombiniert; ⁷ Anzahl der Teilnehmer in der mITT-Population; ⁸ Arme 3 und 4 wurden in der Primäranalyse als Vergleichsgruppe zusammengefasst.

Auffrischungsdosis

Zwei klinische Studien haben gezeigt, dass IMVANEX in der Lage ist, gegen Vacciniaviren eine Antwort des bereits bestehenden immunologischen Gedächtnisses hervorzurufen, induziert durch entweder eine lang zurückliegende Impfung mit zugelassenen Pockenimpfstoffen oder nach einer 2 Jahre zurückliegenden Impfung mit IMVANEX.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 5

Immunogenität und Abschwächung der Hautreaktion auf ACAM2000 bei gesunden Probanden

In einer randomisierten, offenen Nichtunterlegenheitsstudie bei Pockenimpfstoff-naiven, gesunden Probanden (US-Militärangehörige) im Alter von 18 bis 42 Jahren (Studie POX-MVA-006) wurde IMVANEX mit ACAM2000 (einem aus Zellkultur gewonnenen und in den USA zugelassenen attenuierten Lebend-Pockenimpfstoff der ‚zweiten Generation‘) verglichen.

Insgesamt erhielten 433 Probanden nach Randomisierung im Verhältnis 1:1 entweder zwei Dosen IMVANEX, gefolgt von einer Einzeldosis ACAM2000 im Abstand von vier Wochen, oder nur eine Einzeldosis ACAM2000. ACAM2000 wurde mittels Skarifizierung verabreicht.

Der erste co-primäre Endpunkt war der Vergleich der gebildeten Vaccinia-spezifischen neutralisierenden Antikörper zu den Höchstwert-Zeitpunkten (bei IMVANEX an Tag 42 nach der ersten Impfung, wobei die Probanden gemäß dem Standard-Impfplan zwei Dosen erhielten, und bei ACAM2000 an Tag 28). IMVANEX induzierte in der Spitze einen geometrisch mittleren Titer (GMT) neutralisierender Antikörper von 153,5 (n = 185; 95%-KI 134,3, 175,6), was einer Nichtunterlegenheit gegenüber dem GMT von 79,3 (n = 186; 95%-KI 67,1, 93,8) entspricht, der nach Skarifizierung mit ACAM2000 ermittelt wurde.

Als zweiter co-primärer Endpunkt wurde evaluiert, ob die Impfung mit IMVANEX (n = 165) vor der Verabreichung von ACAM2000 zu einer Abschwächung der Hautreaktion auf ACAM2000 (n = 161) führte, gemessen an der maximalen Läsionsfläche in mm². An Tag 13–15 belief sich der Median der maximalen Läsionsflächen bei den Probanden, die ACAM2000 erhalten hatten bei 75mm² (95%-KI 69,0, 85,0) und bei denen, die IMVANEX erhalten hatten bei 0,0 (95%-KI 0,0, 2,0).

Impfstoffwirksamkeit

In Real-World-Beobachtungsstudien, die an Personen durchgeführt wurden, die (gemäß den lokalen Empfehlungen) für eine Impfung geeignet waren, wurde die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen Affenpocken mindestens 14 Tage nach der Impfung gezeigt^a, wobei die adjustierten Schätzungen der Impfstoffwirksamkeit nach einer IMVANEX-Dosis zwischen 35 % (95 %-KI, –2–59) und 89 % (95 %-KI, 76–95) und nach zwei IMVANEX-Dosen zwischen 66 % (95 %-KI, 47–78) und 90 % (95 %-KI, 86–92) lagen.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 6



Tabelle 4 Serokonversionsraten bei Vaccinia-erfahrenen gesunden und besonderen Populationen durch ELISA

SKR – ELISA			Tag 0 ¹	Tag 7/14 ¹	Tag 28 ¹	Tag 42 ¹
Studie	Gesundheitsstatus	n	SKR %	SKR % (95%-KI)	SKR % (95%-KI)	SKR % (95%-KI)
POX-MVA-005 ²	Gesund	200	-	95,5 (91,6; 97,9)	93,0 (88,5; 96,1)	Nicht zutreffend
POX-MVA-024 ²	Gesund	61	-	83,6 (71,9; 91,8)	79,7 (67,2; 89,0)	Nicht zutreffend
POX-MVA-011 ²	Gesund	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)

Tabelle 5 Serokonversionsraten bei Vaccinia-erfahrenen gesunden und besonderen Populationen durch PRNT

SKR – PRNT			Tag 0 ¹	Tag 7/14 ¹	Tag 28 ¹	Tag 42 ¹
Studie	Gesundheitsstatus	n	SKR %	SKR % (95%-KI)	SKR % (95%-KI)	SKR % (95%-KI)
POX-MVA-005 ²	Gesund	200	-	78,5 (72,2; 84,0)	69,8 (63,0; 76,1)	Nicht zutreffend
POX-MVA-024 ²	Gesund	61	-	73,8 (60,9; 84,2)	71,2 (57,9; 82,2)	Nicht zutreffend
POX-MVA-011 ²	Gesund	9	-	75,0 (34,9; 96,8)	62,5 (24,5; 91,5)	85,7 (42,1; 99,6)
	HIV	131	-	46,0 (37,0; 55,1)	59,7 (50,5; 68,4)	75,6 (67,0; 82,9)

¹ Tag 0 entspricht dem Tag der Impfung mit IMVANEX; Tag 7/14 entspricht 1 oder 2 Wochen nach der Impfung mit IMVANEX (in Studie POX-MVA-011 erfolgte die erste Analyse nach der Impfung an Tag 7, in den Studien POX-MVA-005 und POX-MVA-024 an Tag 14); Tag 28 entspricht 4 Wochen nach der Impfung mit IMVANEX; SKR = Serokonversionsrate; ² Full-Analysis-Set (FAS); PRNT = Plaquereduktionsneutralisationstest; ELISA = Enzyme-linked-Immunsorbent-Assay unter Nutzung von MVA als Antigen.

Tabelle 6 Serokonversionsraten bei Vaccinia-naiven Gesunden über einen Zeitraum von 24 Monaten durch ELISA und PRNT

Monat	n	ELISA		PRNT	
		SKR % (95%-KI)	GMT (95%-KI)	SKR % (95%-KI)	GMT (95%-KI)
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 = Enzyme-linked-Immunsorbent-Assay; GMT = geometrischer mittlerer Titer; n = Anzahl von Probanden in der jeweiligen Studiengruppe; PRNT = Plaquereduktionsneutralisationstest; SKR = Serokonversionsrate.

* entspricht Seropositivitätsraten

Tabelle 7 Serokonversionsraten nach einer Auffrischungsdosis durch ELISA und PRNT

Grundimmunisierung	n	Tag 0 ¹		n	Tag 7 ¹		Tag 14 ¹		
		ELISA	S+ %		GMT	S+ %	GMT	S+ %	GMT
2 Dosen IMVANEX	92		72	23	75	100	738	100	1.688
Zugelassener Pockenimpfstoff	200		79	39	195	-	-	98	621
	n	PRNT	S+ %	GMT	S+ %	GMT	S+ %	GMT	
2 Dosen IMVANEX	92		5,4	1	75	92	54	99	125
Zugelassener Pockenimpfstoff	200		77	22	195	-	-	98	190

¹ Tag 0 entspricht dem Tag der Auffrischungsimpfung mit IMVANEX (vor Auffrischung); Tag 7 und 14 entsprechen 1 oder 2 Wochen nach der Auffrischungsimpfung mit IMVANEX; n = Anzahl von Probanden in der jeweiligen Studiengruppe; ELISA = Enzyme-linked-Immunsorbent-Assay unter Nutzung von MVA als Antigen; PRNT = Plaquereduktionsneutralisationstest; S+ = Seropositivitätsrate; GMT = geometrischer mittlerer Titer.

Auswirkungen auf die Hospitalisierung

In einer Überwachungsstudie, die von Mai 2022 bis Mai 2023 in den USA durchgeführt wurde, zeigte sich, dass IMVANEX das Risiko einer affenpockenbedingten Hospitalisierung verringert. Im Vergleich zu ungeimpften Affenpocken-Patienten lag das statistische Quotenverhältnis einer Hospitalisierung nach einer IMVANEX-Dosis bei 0,27 (95 %-KI, 0,08 – 0,65) und nach zwei IMVANEX-Dosen bei 0,20 (95 %-KI, 0,01 – 0,90). Die geschätzte relative Risikoreduktion betrug 73 % nach einer IMVANEX-Dosis und 80 % nach zwei IMVANEX-Dosen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für IMVANEX eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Vorbeugung einer durch Pocken-, Affenpocken- sowie Vacciniaviren hervorgerufenen Erkrankung durch aktive Immunisierung gegen Pocken-, Affenpocken- und Vacciniavirusinfektion und -erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Derzeit läuft eine Studie an Jugendlichen (DMID 22-0020⁷), zu der bereits Immunogenitätsdaten bis zum Studientag 43 (14 Tage nach Dosis 2) vorliegen. Die Ergebnisse des primären Endpunkts zeigen eine Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Antikörperreaktion von Jugendlichen gegenüber Erwachsenen im Vaccinia-spezifischen Neutralisationstest.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 6

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur örtlichen Verträglichkeit,

Tabelle 8 Impfstoffwirksamkeit mindestens 14 Tage nach der Impfung^a

Land	Studiendesign, Periode	Impfstrategie	Wirksamkeit nach 1 Dosis % [95 %-KI]	Wirksamkeit nach 2 Dosen % [95 %-KI]
USA	Fall-Kontroll-Studie Aug. 2022 – Mar. 2023	PrEP/PEP	77 % (60–87)	89 % (56–97)
	Fall-Kontroll-Studie Aug. 2022 – Nov. 2022	PrEP	36 % (22–47)*	66 % (47–78)*
	Retrospektive Kohortenstudie Mai 2022 – Dez. 2022	PrEP/PEP	81 % (64–90)*	83 % (28–96)*
	Case-Coverage-Studie Jul. 2022 – Okt. 2022	PrEP/PEP	86 % (83–89)*	90 % (86–92)*
	Fall-Kontroll-Studie Jun. 2022 – Dez. 2022	PrEP/PEP	68 % (25–87)*	89 % (44–98)*
Spanien	Retrospektive Kohortenstudie Jul. 2022 – Dez. 2022	PrEP	79 % (33–100)*,**	-
	Prospektive Kohortenstudie Mai 2022 – Aug. 2022	PEP	89 % (76–95) ^a	-
Kanada	Fall-Kontroll-Studie Jun. 2022 – Sep. 2022	PrEP	35 % (-2–59) 65 % (1–87)***	-
Vereinigtes Königreich	Case-Coverage-Studie Jul. 2022 – Dez. 2022	PrEP	78 % (54–89)**	-

Hinweis: Alle Daten sind adjustierte Werte der Impfstoffwirksamkeit, basierend auf subkutaner Anwendung, sofern nicht anders angegeben.

* Deckt sowohl subkutane als auch intradermale Anwendung ab.

** Nicht adjustierte Impfstoffwirksamkeit.

*** Basierend auf Daten auf individueller Ebene, ergänzt durch Fragebogenantworten zum Risikoverhalten.

^a PEP wird \leq 14 Tage nach der Exposition verabreicht.

Tabelle 9 Vaccinia-spezifische Primärhypothesentests nach PRNT, mITT-Population

Hypothese	Statistik	Jugendliche (N = 313)	Erwachsene ^c (N = 211)	Erwachsene – nur Arm 4 (N = 135)
An Tag 43 ist die humorale Immunantwort bei Jugendlichen der bei Erwachsenen nicht unterlegen, ermittelt durch den Vaccinia-spezifischen PRNT GMT	n	304	208	132
	GMT (95 %-KI)	470,3 (422,3; 523,8)	293,2 (249,8; 344,2)	295,7 (240,8; 363,2)
	GMTR (95 %-KI)	k/A	1,60 (1,32; 1,95)	1,59 (1,26; 2,00)
	p-Wert ^a	k/A	< 0,001	< 0,001
	Ergebnis der Nichtunterlegenheit ^b	k/A	Ja	Ja

N = Anzahl der Teilnehmer in der mITT-Population; n = Anzahl der Teilnehmer mit Daten zu dem Zeitpunkt; GMT = geometrischer mittlerer Titer; GMTR = Verhältnis des geometrischen mittleren Titers zwischen Jugendlichen und Erwachsenen; KI = Konfidenzintervall, berechnet anhand der studentischen t-Verteilung für GMT und anhand des Welch t-Tests für GMTR.

^a Zweistichproben-t-Test mit ungleicher Varianz, einer Nichtunterlegenheitsspanne (NI) von 0,67 und einer zweiseitigen Fehlerrate vom Typ I von 0,05 zur Prüfung der Nullhypothese, dass die humorale Immunantwort bei Jugendlichen der bei Erwachsenen nicht unterlegen ist.

^b Wenn die untere Grenze des 95 %-KI des GMTR größer oder gleich 0,67 (NI = 0,174 log₁₀-Skala) vor der Rundung ist, lautet das Ergebnis „Ja“.

^c Die Studienarme 3 und 4 wurden in der Primäranalyse als Vergleichsgruppe zusammengefasst. Die Teilnehmer von Arm 3 wurden für eine Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen.

zur weiblichen Fertilität sowie zur embryofetalen und postnatalen Toxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre bei $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$
5 Jahre bei $-50\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$
9 Jahre bei $-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$

Nach dem Auftauen kann der Impfstoff vor der Anwendung über bis zu 2 Monate innerhalb der angegebenen Dauer der Haltbarkeit bei $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ im Dunkeln gelagert werden. Den Impfstoff nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern (bei $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ oder $-50\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$ oder $-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$). Das Verfalldatum hängt von der Lagertemperatur ab.

Der Impfstoff kann vor der Anwendung kurzzeitig über bis zu 2 Monate innerhalb der angegebenen Dauer der Haltbarkeit bei $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$ im Kühlschrank gelagert werden. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Brombutylgummi).

Packungsgrößen mit 1 Einzeldosis-Durchstechflasche, 10 Einzeldosis-Durchstechflaschen oder 20 Einzeldosis-Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflasche soll vor der Verabreichung eine Temperatur zwischen 8 °C und 25 °C erlangen. Vor der Anwendung die Durchstechflasche mindestens 30 Sekunden lang sanft schwenken.



BAVARIAN NORDIC

Die Suspension muss vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen kontrolliert werden. Der Impfstoff ist zu verworfen, wenn die Durchstechflasche beschädigt ist oder wenn die Suspension Fremdpartikel enthält oder ein anderes physikalisches Erscheinungsbild aufweist. Eine Dosis von 0,5 ml wird zur Injektion in eine Spritze aufgezogen.

Jede Durchstechflasche ist zum Einmalgebrauch.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

31. Juli 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

