



BAVARIAN NORDIC

# IMVANEX Injektionssuspension

▼ 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-Lebendvirus<sup>1</sup>, mindestens  $5 \times 10^7$  I.E.\*

\* Infektiöse Einheiten

<sup>1</sup> Produziert in Hühnerembryozellen

Dieser Impfstoff enthält Restspuren von Hühnerprotein, Benzonsäure, 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 Erwachsenen ab 18 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 sollte eine erste Dosis von 0,5 ml verabreicht werden.

Frühestens 28 Tage nach der ersten Dosis sollte 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, sollte 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 18 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, Benzonsäure 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 sollte 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  $\geq 100$  Zellen/ $\mu$ l und  $\leq 750$  Zellen/ $\mu$ 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.

### 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 sollte daher unterbleiben. Eine gleichzeitige Anwendung des Impfstoffs mit Immunglobulinen einschließlich Vaccinia-Immunglobulin (VIG) wurde nicht untersucht und sollte 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 sollte nur in Betracht gezogen werden, der potentielle Nutzen übersteigt jedwedes potentielle Risiko für Mutter und Fötus.

#### 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 sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der potentielle Nutzen die möglichen Risiken 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  $5 \times 10^7$  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 ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ )

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 beob-

achtet 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 Müdigkeit (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 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 biomed-

**Tabelle 1: In abgeschlossenen klinischen Studien mit IMVANEX gemeldete Nebenwirkungen (n = 7 082 Personen)**

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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

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

zinische 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](http://www.pei.de), anzuzeigen.

#### 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 gegenüber dem replizierenden Vacciniavirus schützt.

##### Immunogenität

##### Serokonversion zu Vacciniaviren bei Vaccinia-naiven gesunden und besonderen Populationen

Die Vaccinia-naive 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-naiven 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

##### Serokonversionsraten zu 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-naiven Personen mit IMVANEX zur Verfügung. Diese sind im Folgenden dargestellt:

Siehe Tabelle 6 auf Seite 5

##### Auffrischungsdosis

Zwei klinische Studien haben gezeigt, dass IMVANEX in der Lage ist, gegen Vacciniaviren eine Antwort des bereits bestehenden immunologischen Gedächtnisses hervorzu-rufen, 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

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

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

**Tabelle 3 Serokonversionsraten bei Vaccinia-naiven gesunden und besonderen Populationen nach PRNT**

| SKR – PRNT               |                   |                    | Tag 7/14 <sup>1</sup>       | Tag 28 <sup>1</sup>         | Tag 42 <sup>1</sup> |
|--------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Studie                   | Gesundheitsstatus | n                  | SKR % (95%-KI)              | SKR % (95%-KI)              | SKR % (95%-KI)      |
| POX-MVA-005 <sup>2</sup> | Gesund            | 183                | 45,1 (37,7; 52,6)           | 56,7 (49,1; 64,0)           | 89,2 (83,7; 93,4)   |
| POX-MVA-008 <sup>3</sup> | Gesund            | 194                | 5,4 (2,6; 9,8)              | 24,5 (18,6; 31,2)           | 86,6 (81,0; 91,1)   |
|                          | AD                | 257                | 5,6 (3,1; 9,3)              | 26,8 (21,4; 32,7)           | 90,3 (86,0; 93,6)   |
| POX-MVA-009 <sup>4</sup> | Gesund            | 66                 | 12,1 (5,4; 22,5)            | 10,6 (4,4; 20,6)            | 82,5 (70,9; 90,9)   |
| POX-MVA-011 <sup>2</sup> | 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 <sup>2</sup> | Gesund            | 2.119 <sup>6</sup> | Nicht bestimmt <sup>5</sup> | Nicht bestimmt <sup>5</sup> | 99,8 (99,5; 99,9)   |

<sup>1</sup> 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; <sup>2</sup> Full-Analysis-Set (FAS für POX-MVA-013: Immunogenitätsanalyse-Set; IAS); <sup>3</sup> Per-Protocol-Analysis-Set (PPS); <sup>4</sup> Seropositivitätsraten; <sup>5</sup> keine Immunogenitätsprobe entnommen; <sup>6</sup> Gruppen 1–3 kombiniert.

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 mm<sup>2</sup>. An Tag 13–15 belief sich der Median der maximalen Läsionsflächen bei den Probanden, die ACAM2000 erhalten hatten bei 75mm<sup>2</sup> (95%-KI 69,0, 85,0) und

bei denen, die IMVANEX erhalten hatten bei 0,0 (95%-KI 0,0, 2,0).

#### 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).

#### 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 Fachinformation 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, 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 °C ± 5 °C  
5 Jahre bei –50 °C ± 10 °C  
9 Jahre bei –80 °C ± 10 °C

Nach dem Auftauen kann der Impfstoff vor der Anwendung über bis zu 2 Monate innerhalb der angegebenen Dauer der Haltbarkeit bei 2 °C–8 °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 °C ± 5 °C oder –50 °C ± 10 °C oder –80 °C ± 10 °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 °C–8 °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 oder 20 Einzeldosis-Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.



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

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

| SKR – PRNT               |                   |     | Tag 0 <sup>1</sup> | Tag 7/14 <sup>1</sup> | Tag 28 <sup>1</sup> | Tag 42 <sup>1</sup> |
|--------------------------|-------------------|-----|--------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Studie                   | Gesundheitsstatus | n   | SKR %              | SKR % (95%-KI)        | SKR % (95%-KI)      | SKR % (95%-KI)      |
| POX-MVA-005 <sup>2</sup> | Gesund            | 200 | -                  | 78,5 (72,2; 84,0)     | 69,8 (63,0; 76,1)   | Nicht zutreffend    |
| POX-MVA-024 <sup>2</sup> | Gesund            | 61  | -                  | 73,8 (60,9; 84,2)     | 71,2 (57,9; 82,2)   | Nicht zutreffend    |
| POX-MVA-011 <sup>2</sup> | 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)   |

<sup>1</sup> 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; <sup>2</sup> 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 nach 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 nach ELISA und PRNT**

| Grundimmunisierung           | n   | Tag 0 <sup>1</sup> |      | n   | Tag 7 <sup>1</sup> |     | Tag 14 <sup>1</sup> |       |
|------------------------------|-----|--------------------|------|-----|--------------------|-----|---------------------|-------|
|                              |     | ELISA              | S+ % |     | S+ %               | GMT | S+ %                | GMT   |
| 2 Dosen IMVANEX              | 92  |                    | 72   | 75  | 100                | 738 | 100                 | 1.688 |
| Zugelassener Pockenimpfstoff | 200 |                    | 79   | 195 | -                  | -   | 98                  | 621   |
|                              | n   | PRNT               |      | n   | Tag 7 <sup>1</sup> |     | Tag 14 <sup>1</sup> |       |
|                              |     | 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   |

<sup>1</sup> 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.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Die Suspension sollte 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

## 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

März 2023

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

# IMVANEX Injektionssuspension



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt