▼ 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[1], mindestens 5×10^7 I.E.*

* Infektiöse Einheiten
[1] Produziert in Hühnerembryozellen

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Hellgelbe bis blass-weiße, klare bis milchige Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung gegen eine durch Pocken-, Affenpocken- sowie Vacciniaviren hervorgerufene Erkrankung bei Personen ab 2 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 2 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, Benzonase 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 medizinische 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 Impflingen 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 verstärktem Maß örtliche und systemische Reaktionen aus (siehe Abschnitt 4.8).

Immunsupprimierte Personen

Bei HIV-infizierten Personen mit CD4-Zahlen ≥ 100 Zellen/µl und ≤ 750 Zellen/µl 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 Vaccinia-Immunglobulin (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 22 klinischen Studien beurteilt (21 beendete und 1 laufende klinische Studie [POX-MVA-045]), in denen mehr als 6 000 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 (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten (≥ 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 systemischen 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

Tabelle 1: In klinischen Studien (N = 7 992 Personen) und aus der Zeit nach der Zulassung mit IMVANEX gemeldete Nebenwirkungen

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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	Nasopharyngitis Infektion der oberen Atemwege	Sinusitis Influenza Konjunktivitis Pharyngitis	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	-	Lymphadenopathie	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	Appetitstörungen	-	Appetit vermindert	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	Schlafstörungen	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	-	Schwindelgefühl Parästhesie	Migräne Periphere sensorische Neuropathie Somnolenz Präsynkope	Akute periphere Fazialislähmung (Bell-Parese)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	-	Vertigo	-
Herzerkrankungen	-	-	-	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 Ekchymose Hyperhidrose Nächtliches Schwitzen Subkutaner Knoten Angioödem	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Arthralgie Gliederschmerzen	Steifigkeit des Bewegungsapparats	Rückenschmerzen Muskelspasmen Nackenschmerzen 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 Fieber Hämatom an der Injektionsstelle	Wärme an der Injektionsstelle Schwellung in der Achselhöhle Malaise Blutung an der Injektionsstelle Reizung an der Injektionsstelle Gesichtsrötung Brustschmerzen	Axilläre Schmerzen Exfoliation an der Injektionsstelle Entzündung an der Injektionsstelle Parästhesie an der Injektionsstelle Hautausschlag an der Injektionsstelle Reaktion an der Injektionsstelle Peripheres Ödem Grippeartige Erkrankung Asthenie Gefühllosigkeit an der Injektionsstelle Trockenheit an der Injektionsstelle Bewegungseinschränkung an der Injektionsstelle Blasenbildung an der Injektionsstelle	-
Untersuchungen	-	Körpertemperatur erhöht	Troponin I erhöht Leberenzym erhöht Leukozytenzahl erniedrigt Mittleres Thrombozytenvolumen erniedrigt	Leukozytenzahl erhöht	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	-	Kontusion	-

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.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche von 12 – 17 Jahren

Daten von Teil 2 der Studie DMID 22-0020 zeigen ein ähnliches Sicherheitsprofil bei Jugendlichen wie bei Erwachsenen. An Teil 2 der Studie nahmen 315 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und 135 Erwachsene im Alter von 18 bis 50 Jahren teil. Die häufigste lokale Nebenwirkung war Schmerzen an der Injektionsstelle (> 70 %) und die häufigsten systemischen Nebenwirkungen waren Ermüdung (> 50 %) und Kopfschmerzen (50 %). Die Reaktogenität war bei jüngeren (12 bis 14 Jahre) und älteren (15 bis 17 Jahre) Jugendlichen ähnlich.

Kinder von 2 bis unter 12 Jahren

Die Sicherheit von IMVANEX wird in der aktuell laufenden Phase-II-Studie POX-MVA-045 mit 230 Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren untersucht. In dieser Studie (Topline-Bericht mit Daten bis zu 4 Wochen nach der zweiten Impfung) waren Art und Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen im Allgemeinen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen. Laut dem aktuellen Datenbestand waren Schmerzen an der Injektionsstelle die häufigste Reaktion an der Injektionsstelle (> 60 %) und Kopfschmerzen die häufigste systemische Nebenwirkung (> 30 %).

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.

4.9 Überdosierung

Es wurde über keinen Fall einer Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Pocken- und Affenpocken(Mpox)-Impfstoffe, ATC-Code: J07BX01

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 schützte. 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 Vacciniavirus, schützt.

Immunogenität

Serokonversion gegen Vacciniaviren bei Vaccinia-naiven gesunden und besonderen Erwachsenenpopulationen

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

Serokonversion gegen Vacciniaviren bei Vaccinia-erfahrenen gesunden und besonderen Erwachsenenpopulationen

Die Serokonversion bei Vaccinia-erfahrenen Personen war definiert als mindestens zwei-

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 und besonderen Populationen durch PRNT

SKR – PRNT			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	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)

[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 = Plaquereduktionsneutralisationstest; ELISA = Enzyme-linked-Immunosorbent-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.

facher Anstieg der Ausgangstiter nach einer einzigen Impfung mit IMVANEX.

Siehe Tabellen 4 und 5 auf Seite 5

Langfristige Immunogenität gegen Vacciniaviren bei Erwachsenen

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 bei Erwachsenen

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 Erwachsenen

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

Impfstoffwirksamkeit bei Erwachsenen

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 % und 89 % und nach zwei IMVANEX-Dosen zwischen 66 % und 90 % lagen.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 6

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 -erkran-

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	**Gesund-heitsstatus**	**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	**Gesund-heitsstatus**	**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-Immunosorbent-Assay unter Nutzung von MVA als Antigen.

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

		ELISA		PRNT	
Monat	**n**	**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-Immunosorbent-Assay; GMT = geometrischer mittlerer Titer; n = Anzahl von Probanden in der jeweiligen Studiengruppe; PRNT = Plaquereduktionsneutralisationstest; SKR = Serokonversionsrate.
* entspricht Seropositivitätsraten

kung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Studie an Jugendlichen von 12 – 17 Jahren (DMID 22-0020, Teil 2)

Bei DMID 22-0020 handelte es sich um eine unverblindete, multizentrische Phase-II-Studie in den USA, die einen doppelten Zweck verfolgte:

- Bewertung von Strategien zur Dosiseinsparung bei intradermalen Injektionen bei Erwachsenen, um die begrenzten Vorräte während der globalen Gesundheitskrise zu strecken (DMID 22-0020 Teil 1 – randomisiert)
- Bewertung der Sicherheit und Immunogenität des Impfstoffs bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren, um die Impfeignung für die jugendliche Bevölkerung auszuweiten (DMID 22-0020 Teil 2)

Die Teilnehmer, Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und Erwachsene im Alter von 18 bis 50 Jahren, erhielten an den Studientagen 1 und 29 (im Abstand von 28 Tagen) jeweils eine, also insgesamt 2, subkutane Injektion der Standarddosis von IMVANEX 0,5 ml und wurden nach der zweiten Dosis über insgesamt 365 Tage nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt war der Titer der Vaccinia-spezifischen neutralisierenden Antikörper, gemessen mittels PRNT, zwei Wochen nach Verabreichung der zweiten Dosis des IMVANEX-Impfstoffs. Für die Primäranalyse wurden die Ergebnisse von erwachsenen Teilnehmern aus Teil 1, die das Standardregime erhielten, mit denen der Erwachsenen aus Teil 2 zusammengefasst (211 Teilnehmer) und mit den Ergebnissen von Jugendlichen aus Teil 2 (315 Teilnehmer) verglichen. Nichtunterlegenheit sollte angenommen werden, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls des GMT-Verhältnisses gleich oder größer als 0,67 war. Die Primäranalyse zeigte tatsächlich, dass die Immunantwort der Jugendlichen derjenigen der gepoolten erwachsenen Teilnehmer nicht unterlegen war, wie nachfolgend dargestellt:

Siehe Tabelle 9 auf Seite 6

Die Mehrheit der Teilnehmer in der mITT-Population war an Tag 43 (99,0 % der Jugendlichen und 97,7 % der Erwachsenen) serokonvertiert. Die langfristigen Serokonversionsraten betrugen am Tag 210 bei Jugendlichen 82,9 % und bei Erwachsenen 54,6 % und am Tag 394 bei Jugendlichen 81,5 % und 46 % bei Erwachsenen.

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
	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-Immunosorbent-Assay unter Nutzung von MVA als Antigen; PRNT = Plaquereduktionsneutralisationstest; S+ = Seropositivitätsrate; GMT = geometrischer mittlerer Titer.

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 ≤ 14 Tage nach der Exposition verabreicht.

Tabelle 9 Vaccinia-spezifische Primärhypothesentests nach PRNT 2 Wochen nach der zweiten Impfung, mITT-Population

Statistik	Jugendliche (Teil 2) (N = 313)	Gepoolte Erwachsene – (Teil 2 + Teil 1 Arm 3)[b] (N = 211)
nn	304	208
GMT (95 %-KI)	470,3 (422,3; 523,8)	293,2 (249,8; 344,2)
GMTR (95 %-KI)	k/A	1,60 (1,32; 1,95)
p-Wert[a]	k/A	< 0,001

KI = Konfidenzintervall, berechnet anhand der studentschen t-Verteilung für GMT und anhand des Welch t-Tests für GMTR; GMT = geometrischer mittlerer Titer; GMTR = Verhältnis des geometrischen mittleren Titers zwischen Jugendlichen und Erwachsenen; mITT = modifizierte Intention-to-Treat-Population; N = Anzahl der Teilnehmer in der mITT-Population; n = Anzahl der Teilnehmer mit Daten zu dem Zeitpunkt; k/A = keine Angabe; PRNT = Plaquereduktionsneutralisationstest.
[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 zum gegebenen Zeitpunkt nicht unterlegen ist, ermittelt durch den Vaccinia-spezifischen PRNT GMT.
[b] Die Erwachsenen aus Teil 1, Arm 3, die s. c. MVA-BN erhielten, wurden mit den Erwachsenen aus Teil 2 als Vergleichsgruppe in der Primäranalyse zusammengefasst.

Studie an Kindern von 2 bis unter 12 Jahren (POX-MVA-045)

Hierbei handelt es sich um eine derzeit laufende, unverblindete Phase-II-Studie zur Beurteilung der Immunogenität und Sicherheit von IMVANEX bei 230 gesunden Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren im Vergleich zu 230 gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis 50 Jahren.

Die Teilnehmer erhielten an den Studientagen 1 und 29 (im Abstand von 28 Tagen) jeweils eine, also insgesamt 2, subkutane Injektion der Standarddosis von IMVANEX 0,5 ml und werden nach der zweiten Dosis über insgesamt 365 Tage nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt war der Titer an Vaccinia-spezifischen neutralisierenden Antikörpern mittels PRNT bestimmt 2 Wochen nach Verabreichung der zweiten Dosis des IMVANEX-Impfstoffs. Die Primäranalyse zeigte, dass die Immunantwort der eingeschlossenen Kinder derjenigen der erwachsenen Teilnehmer nicht unterlegen war, da die untere Grenze des 2-seitigen 95 %-KI um das GMT-Verhältnis die vordefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,667 überschritt.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 7

In der Sekundäranalyse zur Serokonversion von Vaccinia-spezifischen neutralisierenden Antikörpern zeigten 100 % der Kinder in jeder der 2 Gruppen im Vergleich zu 97,3 % der erwachsenen Teilnehmer 2 Wochen nach der zweiten Impfung eine Serokonversion.

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, 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

Tabelle 10 Vaccinia-spezifischer neutralisierender Antikörpertiter mittels PRNT bestimmt 2 Wochen nach der zweiten Impfung (für Immunogenität auswertbare Population)

Statistik	Kinder (2–11 Jahre)			Erwachsene
	2–5 Jahre (N = 70)	6–11 Jahre (N = 157)	Insgesamt (N = 227)	Insgesamt (N = 224)
n	70	157	227	224
GMT[a] (95 %-KI)	618,1 (511,5; 746,8)	488,7 (440,8; 541,8)	525,4 (479,0; 576,3)	205,9 (180,4; 235,0)
GMT-Verhältnis (Kinder / Erwachsene)[b] (95 %-KI)	3,002 (2,386; 3,777)	2,374 (2,008; 2,806)	2,552 (2,173; 2,998)	

KI = Konfidenzintervall; GMT = geometrischer mittlerer Titer; LCL = untere Konfidenzgrenze; LLOQ = untere Quantifizierungsgrenze; NAb = neutralisierender Antikörper; N = Anzahl der Teilnehmer in jeder Gruppe; n = Anzahl der Teilnehmer mit Daten zu dem Zeitpunkt; PRNT = Plaquereduktionsneutralisationstest; UCL = obere Konfidenzgrenze.

[a] Assay-Ergebnisse unterhalb der LLOQ werden mit dem Wert ½ × LLOQ (d. h. 10) in die Berechnung einbezogen. Die Ausgangswerte aller Teilnehmer dieser Population liegen definitionsgemäß unterhalb der LLOQ.

[b] Der GMT wird zwischen jeder Kindergruppe (2–5 Jahre, 6–11 Jahre und Gesamtgruppe) und der Erwachsenenkohorte verglichen. Die mittlere Differenz wird auf einer logarithmischen Skala mittels eines Studentschen t-Tests mit Satterthwaite-Korrektur anhand der log10-transformierten Ergebnisse des neutralisierenden Antikörpertiters ermittelt. Diese mittlere Differenz wird anschließend durch Exponentiation wieder auf die ursprüngliche Skala zurücktransformiert, wodurch sich das Verhältnis für die Schlussfolgerung des Hypothesentests ergibt.

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, 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.

Nach dem Auftauen liegt IMVANEX in Form einer hellgelben bis blass-weißen, klaren bis milchigen Suspension vor. Das Arzneimittel kann hellgelbe bis blass-weiße Partikel enthalten.

Die Suspension muss vor der Anwendung visuell auf Fremdstoffe und Verfärbungen kontrolliert werden. Der Impfstoff ist zu verwerfen, wenn die Durchstechflasche beschädigt ist oder wenn die Suspension Fremdstoffe 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

August 2026

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