

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

VIMKUNYA suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv chikungunye (rekombinantno), adsorbirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,8 ml) sadrži 40 mikrograma proteina virusa chikungunya (CHIKV) u česticama sličnim virusu (engl. *virus-like particles*, VLP)^{1,2} adsorbiranim na aluminijev hidroksid, hidratizirani.

¹proizvedene tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama bubrega ljudskog embrija.

²dobivene od CHIKV soja Senegal 37997, a sastoje se od proteina kapside (engl. *capsid protein*, C) i proteina ovojnice (engl. *envelope*, E) E1 i E2 virusa CHIKV.

Aluminijev hidroksid, hidratizirani (približno 300 mikrograma Al³⁺ po dozi od 0,8 ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Prije protresanja cjepivo izgleda kao bistra tekućina s bijelim talogom.

pH: 6,6-8,2

Osmolalnost: 320-390 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo VIMKUNYA indicirano je za aktivnu imunizaciju osoba u dobi od 12 godina i starijih u svrhu prevencije bolesti uzrokovane virusom chikungunya (CHIKV).

Ovo cjepivo mora se primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjenjuje se jednokratna doza od 0,8 ml.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi ≥ 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva VIMKUNYA u djece mlađe 12 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Cjepivo se primjenjuje intramuskularnom (i.m.) injekcijom u deltoidni mišić.

VIMKUNYA se ne smije injicirati intravenski, intradermalno niti supkutano.

Napunjenu štrcaljku potrebno je snažno protresti neposredno prije primjene kako bi se dobila homogena suspenzija.

Za upute o rukovanju i zbrinjavanju otpadnog materijala vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

Moraju biti odmah dostupni odgovarajući lijekovi i oprema za zbrinjavanje neposrednih alergijskih reakcija u slučaju da se nakon primjene cjepiva VIMKUNYA javi akutna anafilaktička reakcija.

Imunokompromitirane osobe

Sigurnost i djelotvornost cjepiva VIMKUNYA nisu ocijenjene u bolesnika s imunodeficijencijom niti u bolesnika koji primjenjuju sistemsku imunosupresivnu terapiju. Nije poznato hoće li u osoba s oslabljenim imunosnim odgovorom, uključujući osobe koje primaju imunosupresivnu terapiju, doći do istog odgovora na režim cijepljenja kao u imunokompetentnih osoba.

Reakcije povezane s anksioznošću

Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom mogu se, kao psihogeni odgovor na injekciju, pojaviti reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopa), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom. Važno je poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla ozljeda u slučaju nesvjestice.

Istodobno prisutna bolest

U osoba s teškom akutnom febrilnom bolešću ili akutnom infekcijom cijepljenje je potrebno odgoditi. U slučaju manje infekcije i/ili blage vrućice cijepljenje nije potrebno odgoditi.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo je potrebno primijeniti uz oprez u osoba koje primaju antikoagulacijsku terapiju ili osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim drugim poremećajem koagulacije (kao što je hemofilija) jer nakon intramuskularne injekcije u tih osoba može doći do krvarenja ili stvaranja modrica.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i kod svakog cjepiva, zaštita nakon cijepljenja možda se neće postići u svih osoba. Preporučuje se i nakon cijepljenja primjenjivati osobne mjere zaštite od uboda komaraca.

Pomoćne tvari

Kalij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima.

Nije ispitana istodobna primjena cjepiva VIMKUNYA s drugim cjepivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U ispitivanjima na životinjama nisu uočeni štetni učinci na embriofetalni razvoj štakora i kunića povezani s cjepivom. Neki postnatalni učinci nepoznate kliničke važnosti uočeni su samo kod kunića (vidjeti dio 5.3).

Podaci o primjeni cjepiva VIMKUNYA u trudnica su ograničeni. Ti podaci nisu dostatni za donošenje zaključka o odsutnosti mogućih učinaka cjepiva VIMKUNYA na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod i postnatalni razvoj.

Pri donošenju odluke o primjeni cjepiva VIMKUNYA tijekom trudnoće potrebno je uzeti u obzir individualni rizik od izloženosti divljem tipu CHIKV-a, gestacijsku dob i rizike za fetus ili novorođenče.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se VIMKUNYA u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je uzeti u obzir razvojne i zdravstvene koristi dojenja te kliničku potrebu majke za cjepivom VIMKUNYA i sve moguće štetne učinke cjepiva VIMKUNYA na dojenče.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja plodnosti.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost u žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neke nuspojave navedene u dijelu 4.8 „Nuspojave“ mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća lokalna nuspojava na mjestu injekcije nakon primjene cjepiva bila je bol na mjestu injekcije (24,0 %). Najčešće sistemske nuspojave uočene nakon cijepljenja bile su umor (17,8 %), glavobolja (16,7 %) i mialgija (16,5 %) (tablica 1).

Tablični prikaz nuspojava

Tablični sažetak nuspojava nakon primjene cjepiva VIMKUNYA (tablica 1) temelji se na analizi objedinjenih sigurnosnih podataka prikupljenih iz triju završenih ispitivanja faze 2 i dva završena ispitivanja faze 3 provedena u 3522 ispitanika u dobi ≥ 12 godina koji su primili cjepivo VIMKUNYA. Od toga je 3141 osoba primila jednokratnu dozu od 40 mikrograma cjepiva VIMKUNYA. Ti su sudionici praćeni tijekom cijelog razdoblja ispitivanja od 182 dana radi uočavanja ozbiljnih štetnih događaja.

Nuspojave su navedene prema preporučenim pojmovima i klasifikaciji organskih sustava u rječniku MedDRA. Prijavljene nuspojave navedene su prema sljedećoj učestalosti:

- vrlo često $\geq 1/10$
- često $\geq 1/100$ i $< 1/10$
- manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$
- rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
- vrlo rijetko $< 1/10\ 000$

Tablica 1: Nuspojave prijavljene nakon primjene cjepiva VIMKUNYA

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injekcije	vrlo često
	umor	vrlo često
	zimica	često
	malaksalost	često
	crvenilo na mjestu injekcije	manje često
	oticanje na mjestu injekcije	manje često
	pireksija	manje često
	modrica na mjestu injekcije	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	omaglica	manje često
	parestezija	rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	vrlo često
	artralgija	često
	bol u ekstremitetima	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često
	proljev	rijetko
	oticanje usnica	rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfadenopatija	rijetko
Infekcije i infestacije	gastroenteritis	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	začepljenost nosa	manje često
	bol u orofarinksu	rijetko
	rinoreja	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	manje često

Pedijatrijska populacija – adolescenti

Od 3522 sudionika kliničkih ispitivanja cijepljenih cjepivom VIMKUNYA, 6,2 % (n = 217) sudionika bilo je u dobi između 12 i < 18 godina, primilo je jednu dozu od 40 mikrograma cjepiva VIMKUNYA i nakon cijepljenja je praćeno 182 dana. Sigurnosni profil u adolescenata sličan je cjelokupnom sigurnosnom profilu u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i simptomatsko liječenje po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: druga virusna cjepiva, ATK oznaka: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

VIMKUNYA je VLP rekombinantno proteinsko cjepivo s adjuvansom. VLP-ovi ne mogu inficirati stanice, umnažati se niti uzrokovati bolest. Točan mehanizam zaštite od infekcije CHIKV-om i/ili bolesti uzrokovane CHIKV-om nije utvrđen. Smatra se da VIMKUNYA može dovesti do zaštite od infekcije CHIKV-om indukcijom stvaranja neutralizirajućih protutijela protiv proteina C, E1 i E2 virusa CHIKV sadržanih u cjepivu VIMKUNYA, što rezultira neutralizacijom živog virusa. Adjuvans je dodan da izazove jači imunosni odgovor na cjepivo.

Imunogenost

Nema dostupnih podataka o djelotvornosti cjepiva VIMKUNYA. Zaključci o kliničkoj djelotvornosti doneseni su na temelju praga titra neutralizirajućih protutijela specifičnih za CHIKV nakon cijepljenja.

Prag titra neutralizirajućih protutijela na CHIKV u serumu (engl. *serum neutralising antibody*, SNA) ≥ 100 , koji pruža 80%-tnu neutralizaciju CHIKV-a (mjereno testom neutralizacije *in vitro*), odabran je kao zamjenski marker za koji je izgledno da će predvidjeti zaštitu od bolesti izazvane CHIKV-om, i naziva ga se serološkim odgovorom. Taj prag utvrđen je na temelju prospektivnog sero-epidemiološkog ispitivanja u osoba koje su prethodno bile izložene CHIKV-u te iz ispitivanja pasivnog prijenosa / izlaganja u neljudskih primata primjenom združenih seruma od sudionika cijepljenih cjepivom VIMKUNYA.

Imunogenost jednokratne doze od 40 mikrograma cjepiva VIMKUNYA ocijenjena je u dva pivotalna ispitivanja provedena u SAD-u, jedno je bilo kliničko ispitivanje faze 3 u adolescenata i odraslih u dobi od 12 do < 65 godina (Ispitivanje 1), a drugo je bilo kliničko ispitivanje faze 3 u odraslih u dobi ≥ 65 godina (Ispitivanje 2). Sudionici u oba ispitivanja faze 3 bili su praćeni 6 mjeseci nakon cijepljenja. Primarne mjere ishoda bile su razlika u stopi serološkog odgovora SNA protiv CHIKV-a (cjepivo VIMKUNYA minus placebo) i geometrijska srednja vrijednost titra (engl. *geometric mean titre*, GMT) SNA protiv CHIKV-a 21 dan nakon cijepljenja (posjet na 22. dan ispitivanja). Stopa serološkog odgovora (engl. *seroresponse rate*, SRR) bila je definirana kao postotak osoba u kojih je

titar SNA NT80 protiv CHIKV-a bio ≥ 100 . Imunokompromitirane osobe i osobe koje su unutar 6 mjeseci prije probira uzimale imunosupresive bile su isključene iz sudjelovanja u ispitivanju.

Ispitivanje 1

Ovo ispitivanje bilo je pivotalno, randomizirano, multicentrično, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje faze 3 s paralelnim skupinama provedeno u SAD-u. Ukupno je 3258 zdravih sudionika u dobi između 12 i < 65 godina (srednja vrijednost dobi 39 godina [raspon od 12 do 64]) bilo randomizirano u omjeru 2:2:2:1 unutar svakog stratuma po dobi (od 12 do < 18 godina (n = 254; 7,8 %), od 18 do < 46 godina (n = 1906; 58,5 %), i od 46 do < 65 godina (n = 1098; 33,7 %)) kako bi intramuskularno primili cjepivo iz jedne od triju uzastopno proizvedenih serija cjepiva VIMKUNYA u obliku jednokratne doze od 40 mikrograma u napunjenoj štrcaljki ili placebo. U randomiziranoj populaciji, 1591 (48,8 %) sudionik bio je muškarac, a 1667 (51,2 %) sudionika bile su žene. Na početku ispitivanja bilo je 69 seropozitivnih sudionika (definirano kao titar protiv CHIKV-a ≥ 15 izmjeren 1. dana prije primanja doze ($\geq$ donje granice kvantifikacije testa [engl. *lower limit of quantitation*, LLOQ])), od čega su 63 ispitanika bila u skupini koja je primila cjepivo VIMKUNYA, a 6 u skupini koja je primila placebo.

Analiziran je imunosni odgovor u 2559 sudionika (populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost [engl. *immunogenicity evaluable population*, IEP]) koji su primili cjepivo VIMKUNYA te u 424 sudionika koji su primili placebo. Svi sudionici iz IEP-a bili su seronegativni na neutralizirajuća protutijela na CHIKV na početku ispitivanja (prije cijepljenja). U tablici 2 i tablici 3 prikazana je usporedba odgovora SNA protiv CHIKV-a na cjepivo VIMKUNYA i placebo na posjetima 8., 15., 22. i 183. dana tijekom ispitivanja, mjerena kao klinički relevantna razlika između stopa serološkog odgovora i GMT-a.

Tablica 2: Stopa serološkog odgovora SNA protiv CHIKV-a (engl. *seroresponse rate*, SRR) na posjetima 8., 15., 22. i 183. dana u Ispitivanju 1 faze 3 (od 12 do < 65 godina) (populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost)

Dan ispitivanja	VIMKUNYA SRR (n = 2559) n/N (%) ^a [95 % CI] ^b	Placebo SRR (n = 424) n/N (%) ^a [95 % CI] ^b	Razlika SRR-a [95 % CI] ^c	p-vrijednost ^d
8. dan	1169/2510 (46,6 %) [44,6 %; 48,5 %]	2/419 (0,5 %) [0,1 %; 1,7 %]	46,1 % [43,8 %; 48,1 %]	< 0,0001
15. dan	2355/2434 (96,8 %) [96,0 %; 97,4 %]	3/395 (0,8 %) [0,3 %; 2,2 %]	96,0 % [94,3 %; 96,8 %]	< 0,0001
22. dan	2503/2559 (97,8 %) [97,2 %; 98,3 %]	5/424 (1,2 %) [0,5 %; 2,7 %]	96,6 % [95,0 %; 97,5 %]	< 0,0001
183. dan	1967/2301 (85,5 %) [84,0 %; 86,9 %]	6/401 (1,5 %) [0,7 %; 3,2 %]	84,0 % [81,7 %; 85,6 %]	< 0,0001

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); SNA = neutralizirajuća protutijela u serumu (engl. *serum neutralising antibody*), SRR = stopa serološkog odgovora (engl. *seroresponse rate*)

^a n je broj sudionika sa serološkim odgovorom $\geq$ titra 100, podijeljen s N, ukupnim brojem sudionika u skupini.

^b 95 %-tni CI za stope serološkog odgovora temelji se na Wilsonovoj metodi.

^c Razlika u stopi serološkog odgovora (VIMKUNYA minus placebo); 95 %-tni CI temelji se na Newcombeovoj metodi hibridnih rezultata. Statistička superiornost u odnosu na placebo i donju granicu dvostranog 95 %-tnog CI-ja za razliku u stopama serološkog odgovora između skupine koja je primila cjepivo VIMKUNYA i skupine koja je primila placebo ≥ 70 % (smatra se klinički značajnim).

^d p-vrijednost dobivena je dvostranim hi-kvadrat testom jednakosti postotaka serološkog odgovora između skupina.

Tablica 3: Geometrijska srednja vrijednost titra SNA protiv CHIKV-a (engl. *geometric mean titre*, GMT) na posjetima 8., 15., 22. i 183. dana u Ispitivanju 1 faze 3 (od 12 do < 65 godina) (populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost)

Dan ispitivanja	VIMKUNYA (n = 2559)	Placebo (n = 424)	p-vrijednost ^c
8. dan^a			
n ^b	2510	419	
GMT SNA [95 % CI]	93,4 [87,2; 100,0]	7,4 [6,5; 8,4]	< 0,0001 ^d
15. dan^a			
n ^b	2434	395	
GMT SNA [95 % CI]	1095,8 [1029,3; 1166,7]	7,6 [6,8; 8,6]	< 0,0001 ^d
22. dan^a			
n ^b	2559	424	
GMT SNA [95 % CI]	1618,1 [1522,1; 1720,0]	7,9 [7,0; 8,8]	< 0,0001
183. dan^a			
n ^b	2301	401	
GMT SNA [95 % CI]	337,7 [318,3; 358,4]	8,2 [7,3; 9,1]	< 0,0001 ^d

GMT = geometrijska srednja vrijednost titra (engl. *geometric mean titre*), IEP = populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost (engl. *immunogenicity evaluable population*), N = ukupna IEP, SNA = neutralizirajuća protutijela u serumu (engl. *serum neutralising antibody*).

Za rezultate GMT, vrijednostima ispod donje granice kvantifikacije (LLOQ) od 15 dodijeljena je vrijednost LLOQ/2 = 7,5.

IEP: izloženi sudionici koji nemaju mjerljiv SNA protiv CHIKV-a 1. dana ispitivanja, a imaju rezultat uzorka seruma koji se može procijeniti 22. dana unutar prozora za analizu (od 19. do 27. dana, uključivo) i nemaju odstupanja od protokola koja bi dovela do isključenja kako je definirano prije zaključavanja ili otkrivanja baze podataka (ovisno o primjenjivosti).

^a 8., 15., 22. i 183. dan odgovaraju razdoblju od 7, 14, 21 odnosno 182 dana nakon cijepljenja cjepivom VIMKUNYA.

^b n je broj sudionika s rezultatom procjene uzorka na navedenom posjetu.

^c Procjene geometrijske srednje vrijednosti titra, zajedno s njihovim 95 %-tnim CI-ovima, dobivene su ANOVA modelom u kojem su mjesto i terapijska skupina bili fiksni učinci, uz pretpostavku normalnosti logaritamski transformiranih vrijednosti titara. Omjeri GMT-ova i 95 %-tnih CI-ova dobiveni su istim modelom. p-vrijednost testira ekvivalentnost GMT-a skupina na logaritamskoj ljestvici (tj. omjer GMT-a jednak 1).

^d Nominalna p-vrijednost (formalne prilagodbe za višestruke usporedbe nisu učinjene).

Ispitivanje 2

Ovo ispitivanje bilo je randomizirano, placebo kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 s dvije paralelne skupine (VIMKUNYA ili placebo). To je bilo multicentrično ispitivanje provedeno u SAD-u u koje je bilo uključeno 413 zdravih sudionika u dobi ≥ 65 godina. Sudionici su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primili jednokratnu dozu od 40 mikrograma cjepiva VIMKUNYA ili placebo. Ciljna populacija bile su odrasle osobe u dobi ≥ 65 godina (srednja vrijednost dobi 71 godina [raspon od 65 do 95]) stratificirana po dobnim podskupinama (u dobi od 65 do < 75 (n = 318; 77 %) i ≥ 75 godina (n = 95; 23 %)). U randomiziranoj populaciji, 171 (41 %) sudionik bio je muškarac, a 242 (59 %) sudionika bile su žene. Sudionici u ovom ispitivanju bili su praćeni 6 mjeseci nakon cijepljenja. Na početku ispitivanja bilo je 15 seropozitivnih sudionika (definirano kao titar protiv CHIKV-a ≥ 15 izmjeren 1. dana prije primanja doze (≥ donje granice kvantifikacije [engl. *lower limit of quantitation*, LLOQ])), od čega je 5 ispitanika bilo u skupini koja je primila cjepivo VIMKUNYA, a 10 u skupini koja je primila placebo. Populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost uključivala je 372 sudionika, od kojih je njih 189 primilo cjepivo VIMKUNYA, a 183 placebo. Svi ovi sudionici bili su negativni na neutralizirajuća protutijela na CHIKV na početku ispitivanja (prije cijepljenja).

U tablici 4 i tablici 5 prikazana je usporedba odgovora SNA protiv CHIKV-a na cjepivo VIMKUNYA i placebo na posjetima 15., 22. i 183. dana tijekom ispitivanja mjerena kao klinički relevantna razlika između stopa serološkog odgovora i GMT-a.

Tablica 4: Stopa serološkog odgovora SNA protiv CHIKV-a (engl. *seroresponse rate*, SRR) na posjetima 15., 22. i 183. dana u Ispitivanju 2 faze 3 (≥ 65 godina) (populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost)

Dan ispitivanja	VIMKUNYA SRR (n = 189) n/N (%) ^a [95 % CI] ^b	Placebo SRR (n = 183) n/N (%) ^a [95 % CI] ^b	Razlika SRR-a [95 % CI] ^c	p-vrijednost ^d
15. dan	149/181 (82,3 %) [76,1 %; 87,2 %]	5/176 (2,8 %) [1,2 %; 6,5 %]	79,5 % [72,3 %; 84,6 %]	< 0,0001
22. dan	165/189 (87,3 %) [81,8 %; 91,3 %]	2/183 (1,1 %) [0,3 %; 3,9 %]	86,2 % [80,0 %; 90,3 %]	< 0,0001
183. dan	139/184 (75,5 %) [68,9 %; 81,2 %]	2/173 (1,2 %) [0,3 %; 4,1 %]	74,4 % [67,1 %; 80,1 %]	< 0,0001

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); SNA = neutralizirajuća protutijela u serumu (engl. *serum neutralising antibody*), SRR = stopa serološkog odgovora (engl. *seroresponse rate*)

^a n je broj sudionika sa serološkim odgovorom $\geq$ titra 100, podijeljen s N, ukupnim brojem sudionika u skupini.

^b 95 %-tni CI za stope serološkog odgovora temelji se na Wilsonovoj metodi.

^c Razlika u stopi serološkog odgovora (VIMKUNYA minus placebo); 95 %-tni CI temelji se na Newcombeovoj metodi hibridnih rezultata. Statistička superiornost u odnosu na placebo i donju granicu dvostranog 95 %-tnog CI-ja za razliku u stopama serološkog odgovora između skupine koja je primila cjepivo VIMKUNYA i skupine koja je primila placebo ≥ 70 % (smatra se klinički značajnim).

^d p-vrijednost dobivena je dvostranim hi-kvadrat testom jednakosti postotaka serološkog odgovora između skupina.

Tablica 5: Geometrijska srednja vrijednost titra SNA protiv CHIKV-a (engl. *geometric mean titre*, GMT) na posjetima 15., 22. i 183. dana u Ispitivanju 2 faze 3 (≥ 65 godina) (populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost)

Dan ispitivanja	VIMKUNYA (n = 189)	Placebo (n = 183)	p-vrijednost ^c
15. dan^a			
n ^b	181	176	
GMT SNA [95 % CI]	378,4 [301,0; 475,7]	9,0 [7,1; 11,3]	< 0,0001 ^d
22. dan^a			
n ^b	189	183	
GMT SNA [95 % CI]	723,9 [584,1; 897,2]	8,1 [6,5; 10,0]	< 0,0001
183. dan^a			
n ^b	184	173	
GMT SNA [95 % CI]	233,0 [194,1; 279,8]	8,3 [6,9; 10,0]	< 0,0001 ^d

GMT = geometrijska srednja vrijednost titra (engl. *geometric mean titre*); IEP = populacija u kojoj se mogla procijeniti imunogenost (engl. *immunogenicity evaluable population*); N = ukupna IEP, SNA = neutralizirajuća protutijela u serumu (engl. *serum neutralising antibody*).

Za rezultate GMT, vrijednostima ispod donje granice kvantifikacije (LLOQ) od 15 dodijeljena je vrijednost LLOQ/2 = 7,5.

IEP: izloženi sudionici koji nemaju mjerljiv SNA protiv CHIKV-a 1. dana ispitivanja, a imaju rezultat uzorka seruma koji se može procijeniti 22. dana unutar prozora za analizu (od 19. do 27. dana, uključivo) i nemaju odstupanja od protokola koja bi dovela do isključenja kako je definirano prije zaključavanja ili otkrivanja baze podataka (ovisno o primjenjivosti).

^a 15., 22. i 183. dan odgovaraju razdoblju od 14, 21 odnosno 182 dana nakon cijepljenja cjepivom VIMKUNYA.

^b n je broj sudionika s rezultatom procjene uzorka na navedenom posjetu.

^c Procjene geometrijske srednje vrijednosti titra, zajedno s njihovim 95 %-tnim CI-ovima, dobivene su ANOVA modelom u kojem su mjesto i terapijska skupina bili fiksni učinci, uz pretpostavku normalnosti logaritamski transformiranih vrijednosti titara. Omjeri GMT-ova i 95 %-tnih CI-ova dobiveni su istim modelom. p-vrijednost testira ekvivalentnost GMT-a skupina na logaritamskoj ljestvici (tj. omjer GMT-a jednak 1).

^d Nominalna p-vrijednost (formalne prilagodbe za višestruke usporedbe nisu učinjene).

U ispitivanjima faze 3 (Ispitivanje 1, Ispitivanje 2) u različitim dobnim skupinama stopa serološkog odgovora (titar SNA NT80 protiv CHIKV-a ≥ 100) i GMT mjereni 22. dana (21 dan nakon cijepljenja) u skupini koja je primila cjepivo VIMKUNYA bili su: dob od 12 do < 18 godina: 97,0 %, GMT 2502; dob od 18 do < 46 godina: 98,3 %, GMT 1878; dob od 46 do < 65 godina: 97,2 %, GMT 1175; dob od ≥ 65 do < 75 godina: 87,9 %, GMT 726; i dob ≥ 75 godina: 85,0 %, GMT 716.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva VIMKUNYA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za aktivnu imunizaciju radi prevencije bolesti uzrokovane virusom chikungunya (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i lokalne podnošljivosti.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja razvojne i reproduktivne toksičnosti provedena su na ženkama kunića i štakora uz primjenu višekratnih doza cjepiva VIMKUNYA prije parenja i tijekom gestacije. Štetni učinci povezani s cjepivom koji utječu na plodnost u ženki ili embriofetalni razvoj nisu uočeni ni u jedne vrste. Smanjenje indeksa postnatalnog preživljenja uočeno je kod kunića, ali ne i kod štakora. Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
kalijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev citrat
voda za injekcije

Za adsorbens vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo cjepivo ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Podaci o stabilnosti pokazuju da je cjepivo stabilno 4 sata ako se čuva na temperaturi od 8 °C do 25 °C te najmanje 24 sata ako se čuva na temperaturi od 0 °C do 2 °C. Nakon tog vremena cjepivo VIMKUNYA mora se odmah primijeniti ili baciti. Ovi podaci služe kao smjernica zdravstvenim radnicima samo za slučaj privremenog odstupanja temperature čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrsta spremnika

0,8 ml suspenzije u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki koja se sastoji od staklenog tijela štrcaljke (staklo tipa I), *luer lock* adaptera (polikarbonat), čvrste kapice (prozirni polipropilen), gumenog zatvarača (mješavina izoprena i bromobutila), gumenog čepa na klip (klorobutilna guma), klipa (bijeli polipropilen) i oslonca za prste (bijeli polipropilen).

Napunjena štrcaljka zaštićena je podloškom smještenim u kartonskoj kutiji.

Pakiranje

Veličina pakiranja: 1 napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom (0,8 ml) bez igle.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Čuvati ovo cjepivo izvan pogleda i dohvata djece.

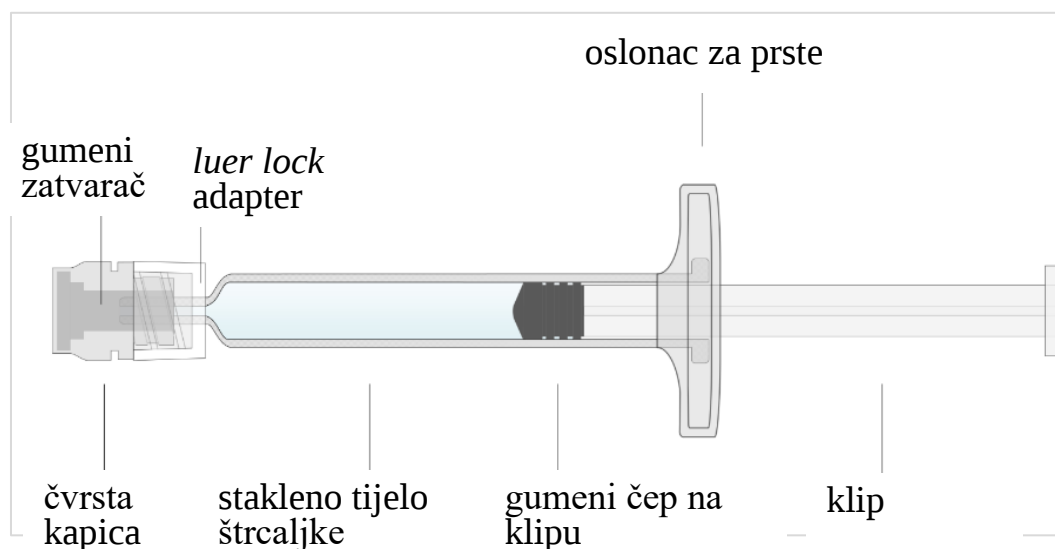
Upute za rukovanje i primjena

Cjepivom mora rukovati zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku kako bi se osigurala sterilnost doze.

Ne miješati cjepivo VIMKUNYA s bilo kojim drugim cjepivom u istoj štrcaljki ili bočici.

Priprema za primjenu

- Izvaditi kutiju s cjepivom iz hladnjaka (2 °C do 8 °C).



Pregled napunjene štrcaljke

- Izvaditi podložak s napunjenom štrcaljkom iz kutije.
- Izvaditi napunjenu štrcaljku iz podloška držeći je za tijelo.
- Pregledati napunjenu štrcaljku radi bilo kakvog neobičnog izgleda ili curenja. Ako se uoče bilo kakvi nedostaci, napunjena štrcaljka ne smije se upotrijebiti.
- Cjepivo VIMKUNYA prije protresanja izgleda kao bistra tekućina s bijelim talogom.
- Napunjenu štrcaljku neposredno prije primjene treba snažno protresti kako bi se dobila homogena suspenzija. Nakon protresanja suspenzija mora biti bijela, mutna tekućina bez vidljivih stranih čestica. Pregledati postoje li u suspenziji čestice i je li došlo do promjene boje. Ako je išta od toga prisutno, cjepivo se ne smije primijeniti.

Primjena cjepiva

- Držati tijelo napunjene štrcaljke vrhom okrenutim prema gore i nježno odvrnuti *luer lock* kapicu napunjene štrcaljke. Ne pokušavati otkinuti ili povući vrh jer to može oštetiti štrcaljku.
- Ovo pakiranje ne sadrži iglu. Za davanje intramuskularne injekcije koristiti sterilnu iglu odgovarajuće veličine prema veličini i težini bolesnika.
- Sterilnu iglu pričvrstiti na napunjenu štrcaljku i pobrinuti se da igla bude dobro pričvršćena na štrcaljku.
- Nakon protresanja cjepivo VIMKUNYA izgleda kao homogena, bijela, mutna suspenzija bez vidljivih stranih čestica. Ako cjepivo nije homogena suspenzija, prije primjene štrcaljku treba snažno protresti radi resuspendiranja cjepiva.
- Primijeniti cijelu dozu u obliku i.m. injekcije u deltoidni mišić nadlaktice jednoličnim pritiskanjem klipa sve dok se sav sadržaj štrcaljke ne istisne radi potpune primjene injekcije.
- Cjepivo VIMKUNYA namijenjeno je samo za i.m. primjenu. Ne primjenjivati intravenski, intradermalno niti supkutano.
- Injekcija se mora primijeniti unutar 4 sata od vađenja napunjene štrcaljke iz hladnjaka (2 °C do 8 °C).
- Podaci o stabilnosti tijekom primjene pokazuju da je cjepivo stabilno 4 sata ako se čuva na temperaturi od 8 °C do 25 °C te najmanje 24 sata ako se čuva na temperaturi od 0 °C do 2 °C. S mikrobiološkog stajališta, cjepivo se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom primjene odgovornost su korisnika.

Bacanje

- Baciti cjepivo ako se ne primijeni unutar 4 sata od vađenja napunjene štrcaljke iz mjesta pohrane na 2 °C do 8 °C.
- Baciti štrcaljku nakon primjene.

Zbrinjavanje

- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1916/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.