

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

VIMKUNYA injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku
Chikungunya-rokote (rekombinantti, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,8 ml) sisältää 40 mikrogrammaa proteiinia chikungunya-viruksen (CHIKV) viruksen kaltaisia partikkeleita^{1,2} (VLP) adsorboituna hydratoituun alumiinihydroksidiin.

¹tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla ihmisen alkion munuaissoluissa.

²johdettu CHIKV Senegal -kannasta 37997, koostuu CHIKV-kapsidiproteiinista (C) ja kuoriproteiineista E1 ja E2.

Alumiinihydroksidi, hydratoitu (noin 300 mikrogrammaa Al^{3+} per 0,8 ml:n annos).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Ennen ravistamista rokote on kirkas neste, jossa on valkoista sakkaa.

pH: 6,6–8,2

Osmolaliteetti: 320–390 mOsmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

VIMKUNYA on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon chikungunya-viruksen (CHIKV) aiheuttaman taudin ehkäisemiseksi vähintään 12-vuotiailla henkilöillä.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annettava kerta-annos on 0,8 ml.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa ≥ 65 -vuotiaille henkilöille.

Pediatriset potilaat

VIMKUNYA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Rokote annetaan lihaksensisäisenä (i.m.) injektiona hartialihakseen.

VIMKUNYA-rokotetta ei saa antaa injektiona laskimoon, ihon sisään tai ihon alle.

Esitätettyä ruiskua on ravistettava voimakkaasti juuri ennen käyttöä, jolloin muodostuu homogeeninen suspensio.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet valmisteen käsittelystä ja jätteen hävittämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys ja anafylaksia

Välittömien allergisten reaktioiden asianmukainen lääketieteellinen hoito on oltava saatavilla heti, mikäli VIMKUNYA-rokotteen antamisen jälkeen ilmenee akuutti anafylaktinen reaktio.

Immuunipuutteiset henkilöt

VIMKUNYA-rokotteen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla eikä systeemistä immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla. Ei tiedetä, saavutetaanko henkilöillä, joiden immuunivaste on heikentynyt (mukaan lukien immunosuppressiivista hoitoa saavat henkilöt), sama rokotusvaste kuin henkilöillä, joiden immuunipuolustus toimii normaalisti.

Ahdistuneisuuteen liittyvät reaktiot

Kaikkien injektiona annettavien rokotteiden käytön yhteydessä voi ilmetä ahdistuneisuuteen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (pyörtyminen), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita, psykogeenisenä vasteena neulalla pistämiseen. On tärkeää noudattaa varotoimia pyörtymiseen liittyvien vammojen välttämiseksi.

Samanaikainen sairaus

Rokotusta on lykättävä henkilöillä, joilla on akuutti vaikea kuumesairaus tai akuutti infektio. Lievien infektioiden ja/tai lievän kuumeen vuoksi rokotusta ei tarvitse lykätä.

Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Kuten muutkin lihakseen annettavat injektiot, rokote on annettava varoen henkilöille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö (kuten hemofilia), koska näillä henkilöillä voi esiintyä verenvuotoa tai mustelmia lihaksensisäisen injektion jälkeen.

Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, tämä rokote ei välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja. Hyttysten pistoilta suojautumista suositellaan myös rokotuksen jälkeen.

Apuaineet

Kalium

Tämä lääke sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Natrium

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty.

VIMKUNYA-rokotteen ja muiden rokotteiden samanaikaista antoa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa rokotteeseen liittyviä haittavaikutuksia alkion- ja sikiönkehitykseen ei havaittu rotilla eikä kaniineilla. Joitakin postnataalisia vaikutuksia, joiden kliinistä merkitystä ei tunneta, havaittiin vain kaniineilla (ks. kohta 5.3).

VIMKUNYA-rokotteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Nämä tiedot eivät riitä poissulkemaan VIMKUNYA-rokotteen mahdollisia vaikutuksia raskauteen, alkion- ja sikiönkehitykseen, synnytykseen ja postnataaliseen kehitykseen.

Päätettäessä VIMKUNYA-rokotteen annosta raskauden aikana on huomioitava henkilön riski altistua villin tyypin CHIKV:lle, sikiöikä ja sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö VIMKUNYA ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetyksen myönteisiä vaikutuksia lapsen kehitykselle ja terveydelle on punnittava suhteessa äidin kliiniseen tarpeeseen saada VIMKUNYA-rokote, ja kaikki mahdolliset imetettävään lapseen kohdistuvat haittavaikutukset on otettava huomioon.

Hedelmällisyys

Nimenomaisesti hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Jotkin kohdassa 4.8 ”Haittavaikutukset” mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin injektiokohdassa rokotteen antamisen jälkeen esiintynyt haittavaikutus oli injektiokohdan kipu (24,0 %). Yleisimpiä rokotuksen jälkeen esiintyneitä systeemisiä haittavaikutuksia olivat väsymys (17,8 %), päänsärky (16,7 %) ja lihassärky (16,5 %) (taulukko 1).

Haittavaikutustaulukko

Taulukkomuotoinen yhteenveto (taulukko 1) haittavaikutuksista, joita on esiintynyt VIMKUNYA-rokotteen antamisen jälkeen, perustuu kolmesta loppuun suoritettuun vaiheeseen 2 tutkimuksesta ja kahdesta loppuun suoritettuun vaiheeseen 3 tutkimuksesta saatuihin yhdistettyihin turvallisuustietoihin. Näihin tutkimuksiin osallistui 3 522 henkilöä, jotka olivat ≥ 12 -vuotiaita ja saivat VIMKUNYA-rokotetta. Tutkittavista 3 141 sai 40 mikrogramman kerta-annoksen VIMKUNYA-rokotetta. Näitä tutkittavia seurattiin vakavien haittatapahtumien varalta koko 182 vuorokautta kestäneen tutkimusjakson ajan.

Haittavaikutukset on esitetty suositeltujen MedDRA-termien ja MedDRA-elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Raportoitujen haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti:

- Hyvin yleinen $\geq 1/10$
- Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$
- Melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$
- Harvinainen $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$
- Hyvin harvinainen $< 1/10\,000$

Taulukko 1: VIMKUNYA-rokotteen antamisen jälkeen raportoidut haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan kipu	Hyvin yleinen
	Väsymys	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset	Yleinen
	Huonovointisuus	Yleinen
	Injektiokohdan punoitus	Melko harvinainen
	Injektiokohdan turvotus	Melko harvinainen
	Pyreksia	Melko harvinainen
	Injektiokohdan mustelma	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Melko harvinainen
	Parestesia	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky	Hyvin yleinen
	Nivelsärky	Yleinen
	Raajakipu	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen

	Ripuli	Harvinainen
	Huulen turvotus	Harvinainen
Veri ja imukudos	Lymfadenopatia	Harvinainen
Infektiot	Gastroenteriitti	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän tukkoisuus	Melko harvinainen
	Suunielun kipu	Harvinainen
	Rinorea	Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Melko harvinainen

Pediatriset potilaat – nuoret

Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista, VIMKUNYA-rokotetta saaneista 3 522 henkilöstä 6,2 % (n = 217) oli 12 – < 18-vuotiaita, jotka saivat 40 mikrogramman kerta-annoksen VIMKUNYA-rokotetta ja joita seurattiin 182 vuorokauden ajan. Turvallisuusprofiili nuorilla on samanlainen kuin yleinen turvallisuusprofiili aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yliannostustapauksia. Yliannostustapauksissa suositellaan elintoimintojen seurantaa ja mahdollista oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut virusrokotteet, ATC-koodi: ei vielä määritelty

Vaikutusmekanismi

VIMKUNYA on adjuvantoitu VLP-rekombinanttiproteiinirokote. VLP:t eivät voi infektoida soluja, lisääntyä tai aiheuttaa sairautta. CHIKV-infektion ja/tai sairauden tarkkaa suojamekanismia ei ole määritetty. VIMKUNYA-rokotteen arvellaan suojaavan rokotettuja CHIKV-infektioilta indusoimalla neutraloivien vasta-aineiden muodostusta rokotteen sisältämiä CHIKV-proteiineja C, E1 ja E2 vastaan, mikä johtaa elävän viruksen neutralointiin. Rokotteeseen lisätty adjuvantti voimistaa rokotevälitteisiä immuunivasteita.

Immunogeenisuus

VIMKUNYA-valmisteen tehoa koskevia tietoja ei ole saatavilla. Kliininen teho päätettiin rokotuksen jälkeisestä CHIKV-spesifisestä neutraloivien vasta-aineiden titterin raja-arvosta.

CHIKV-spesifinen seerumin neutraloivien vasta-aineiden (SNA) titteriraja-arvo ≥ 100 , joka neutraloi CHIKV:n 80-prosenttisesti *in vitro* neutraloivan määrittelyn perusteella, valittiin sijaismerkiksi, joka todennäköisesti ennustaa suojaa CHIKV:n aiheuttamalta taudilta (serovaste). Tämä raja-arvo

määritettiin aiemmin CHIKV:lle altistuneilla henkilöillä tehdystä prospektiivisesta seroepidemiologisesta tutkimuksesta ja kädellisille (NHP) suoritetusta passiivisen tartunnan/altistumisen tutkimuksesta, jossa käytettiin VIMKUNYA-rokotteiden saaneiden yksilöiden poolattua seerumia.

Yhden 40 mikrogramman suuruisen VIMKUNYA-annoksen immunogeenisuutta arvioitiin kahdessa Yhdysvalloissa tehdyssä avaintutkimuksessa, joista toinen oli vaiheen 3 kliininen tutkimus 12 – < 65-vuotiailla nuorilla ja aikuisilla (tutkimus 1) ja toinen oli vaiheen 3 kliininen tutkimus ≥ 65-vuotiailla aikuisilla (tutkimus 2). Molempiin vaiheen 3 tutkimuksiin osallistuneita tutkittavia seurattiin 6 kuukauden ajan rokotuksen jälkeen. Sekä CHIKV SNA -serovasteprosenttien ero (VIMKUNYA-rokote miinus lumerokote) että CHIKV SNA:n geometrisen keskititterin (GMT) ero 21 vuorokautta rokotuksen jälkeen (tutkimuksen käyntipäivä 22) olivat yhdistettyjä ensisijaisia päätapahtumia. Serovasteprosentti (SRR) määriteltiin niiden tutkittavien prosenttiosuudeksi, jotka saavuttivat CHIKV SNA NT80 -titterin ≥ 100. Tutkimuksesta suljettiin pois immuunipuutteiset henkilöt ja henkilöt, jotka olivat saaneet aiempaa immunosuppressiivista lääkettä enintään 6 kuukautta ennen seulontaa.

Tutkimus 1

Kyseessä oli vaiheen 3 satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu kliininen monikeskus- ja pivotaalitutkimus, joka tehtiin Yhdysvalloissa. Yhteensä 3 258 tervettä henkilöä, joiden ikä oli 12 – < 65 vuotta (keskimääräinen ikä 39 vuotta (vaihteluväli 12–64)), satunnaistettiin suhteessa 2: 2: 2: 1 kussakin ikäosittessa (12 – < 18 (n = 254; 7,8 %), 18 – < 46 (n = 1 906; 58,5 %) ja 46 – < 65 vuotta (n = 1 098; 33,7 %)) saamaan jotakin kolmesta peräkkäisestä VIMKUNYA-tuotantoerästä lihaksensisäisenä 40 mikrogramman kerta-annoksena esitetyistä ruiskusta tai lumerokotetta. Satunnaistetussa populaatiossa tutkittavista 1 591 (48,8 %) oli miehiä ja 1 667 (51,2 %) naisia. Lähtötilanteessa 69 tutkittavaa oli seropositiivisia (määritelmän mukaan CHIKV-vasta-ainetitteri ≥ 15 päivänä 1 ennen annosta (≥ alempi määrittäysraja (LLOQ)), ja heistä 63 kuului VIMKUNYA-ryhmään ja 6 lumeryhmään.

Immuunivaste analysoitiin 2 559 tutkittavalta (immunogeenisuuden suhteen arviointikelpoinen joukko (IEP)), jotka saivat VIMKUNYA-rokotetta, ja 424 tutkittavalta, jotka saivat lumerokotetta. Kaikki IEP-joukon tutkittavat olivat lähtötilanteessa (ennen rokotusta) seronegatiivisia CHIKV:tä neutraloivien vasta-aineiden suhteen. VIMKUNYA-rokotteella ja lumerokotteella saavutetun CHIKV SNA -vasteen vertailu tutkimuskäyntipäivinä 8, 15, 22 ja 183 esitetään taulukossa 2 ja taulukossa 3. Mittarina käytettiin kliinisesti merkityksellistä eroa serovasteprosenteissa ja GMT:ssä.

Taulukko 2: CHIKV SNA -serovasteprosentti (SRR) käyntipäivinä 8, 15, 22 ja 183 vaiheen 3 tutkimuksessa 1 (ikä 12 – < 65 vuotta) (immunogeenisuuden suhteen arviointikelpoinen joukko)

Tutkimuksen päivä	SRR VIMKUNYA (n = 2 559) n/N (%) ^a [95 %-n lv] ^b	SRR lumerokote (n = 424) n/N (%) ^a [95 %-n lv] ^b	SRR:n ero [95 %-n lv] ^c	p-arvo ^d
Päivä 8	1 169/2 510 (46,6 %) [44,6 %; 48,5 %]	2/419 (0,5 %) [0,1 %; 1,7 %]	46,1 % [43,8 %; 48,1 %]	< 0,0001
Päivä 15	2 355/2 434 (96,8 %) [96,0 %; 97,4 %]	3/395 (0,8 %) [0,3 %; 2,2 %]	96,0 % [94,3 %; 96,8 %]	< 0,0001
Päivä 22	2 503/2 559 (97,8 %) [97,2 %; 98,3 %]	5/424 (1,2 %) [0,5 %; 2,7 %]	96,6 % [95,0 %; 97,5 %]	< 0,0001
Päivä 183	1 967/2 301 (85,5 %) [84,0 %; 86,9 %]	6/401 (1,5 %) [0,7 %; 3,2 %]	84,0 % [81,7 %; 85,6 %]	< 0,0001

lv = luottamusväli, SNA = seerumin neutralisoiva vasta-aine, SRR = serovasteprosentti

^a n on niiden tutkittavien lukumäärä, joilla serovaste on ≥ titteri 100, jaettuna N:llä eli kaikkien ryhmään kuuluvien tutkittavien kokonaismäärällä.

^b Serovasteprosenttien 95 %:n luottamusvälit perustuvat Wilsonin menetelmään.

^c Serovasteprosenttien ero on (VIMKUNYA miinus lumerokote); 95 %:n luottamusvälit perustuvat Newcomben hybridipisteytykseen. Tilastollinen paremmuus lumerokotteeseen nähden ja kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja VIMKUNYA-ryhmän ja lumeryhmän serovasteprosenttien eron osalta $\geq 70\%$ (pidetään kliinisesti merkitsevä).
^d p-arvo on saatu ryhmien välisten serovasteprosenttien samanveroisuuden kaksipuolisesta khiin neliötestistä.

Taulukko 3: CHIKV SNA:n geometrinen keskititteri (GMT) käyntipäivinä 8, 15, 22 ja 183 vaiheen 3 tutkimuksessa 1 (ikä 12 – < 65 vuotta) (immunogeenisuuden suhteen arviointikelpoinen joukko)

Tutkimuksen päivä	VIMKUNYA (n = 2 559)	Lumerokote (n = 424)	p-arvo ^c
Päivä 8^a			
n ^b	2 510	419	
SNA GMT [95 %:n lv]	93,4 [87,2; 100,0]	7,4 [6,5; 8,4]	< 0,0001 ^d
Päivä 15^a			
n ^b	2 434	395	
SNA GMT [95 %:n lv]	1 095,8 [1 029,3; 1 166,7]	7,6 [6,8; 8,6]	< 0,0001 ^d
Päivä 22^a			
n ^b	2 559	424	
SNA GMT [95 %:n lv]	1 618,1 [1 522,1; 1 720,0]	7,9 [7,0; 8,8]	< 0,0001
Päivä 183^a			
n ^b	2 301	401	
SNA GMT [95 %:n lv]	337,7 [318,3; 358,4]	8,2 [7,3; 9,1]	< 0,0001 ^d

GMT = geometrinen keskititteri, IEP = immunogeenisuuden suhteen arviointikelpoinen joukko, N = IEP yhteensä, SNA = seerumin neutraloiva vasta-aine.

GMT-tulosten osalta alemman määrittäysrajan (LLOQ) 15 alle jääville arvoille annettiin arvo LLOQ/2 = 7,5.

IEP: altistuneet tutkittavat, joilla CHIKV SNA -taso ei ollut mitattavissa päivänä 1, joilla oli arviointikelpoinen päivän 22 seeruminäytteen tulos analyysi-ikkunan sisällä (päivät 19–27) ja joilla ei ollut poissulkemista edellyttäviä, ennen tietokannan lukitsemista tai sokkoutuksen purkamista (näistä oleellinen) määriteltäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

^a Päivät 8, 15, 22 ja 183 vastasivat VIMKUNYA-rokotuksen jälkeisiä päiviä 7, 14, 21 ja 182.

^b n on niiden tutkittavien lukumäärä, joilla oli näytetulos saatavilla kyseisellä käynnillä.

^c Arviot geometrisista keskitittereistä ja niiden 95 %:n luottamusvälit on johdettu ANOVA-mallista, jossa tutkimuspaikka ja hoitoryhmä ovat kiinteitä vaikutuksia ja jossa log-titterien oletetaan olevan normaaleja. GMT:n ja 95 %:n luottamusvälien suhde on johdettu samasta mallista. p-arvolla testataan ryhmien GMT:n ekvivalenssia logaritmisella asteikolla (eli GMT on yhtä suuri kuin 1).

^d Nimellinen p-arvo (formaalisia mukautuksia monivertailujen suhteen ei tehty).

Tutkimus 2

Kyseessä oli vaiheen 3 satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu tutkimus, jossa käytettiin kahta tutkimusryhmää (VIMKUNYA tai lumerokote). Tämä monikeskustutkimus tehtiin Yhdysvalloissa, ja siihen otettiin 413 tervettä ≥ 65 -vuotiaista tutkittavaa. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 40 mikrogramman kerta-annos VIMKUNYA-rokotetta tai lumerokotetta. Kohdepopulaatio koostui ≥ 65 -vuotiaista aikuisista (keskimääräinen ikä 71 vuotta (vaihteluväli 65–95)), jotka ositettiin alaryhmiin iän perusteella (65 – < 75 (n = 318; 77 %) ja ≥ 75 vuotta (n = 95; 23 %)). Satunnaistetussa populaatiossa tutkittavista 171 (41 %) oli miehiä ja 242 (59 %) naisia. Tähän tutkimukseen osallistuneita tutkittavia seurattiin 6 kuukauden ajan rokotuksen jälkeen. Lähtötilanteessa 15 tutkittavaa oli seroposiitivisia (määritelmän mukaan CHIKV-vasta-ainetitteri ≥ 15 päivänä 1 ennen annosta ($\geq$ alempi määrittäysraja (LLOQ)), ja heistä 5 kuului VIMKUNYA-ryhmään ja 10 lumeryhmään. Immunogeenisuuden suhteen arviointikelpoinen joukko koostui 372 tutkittavasta, joista 189 sai VIMKUNYA-rokotetta ja 183 sai lumerokotetta. Kaikki nämä tutkittavat olivat lähtötilanteessa (ennen rokotusta) negatiivisia CHIKV:tä neutraloivien vasta-aineiden suhteen.

VIMKUNYA-rokotteella ja lumerokotteella saavutetun CHIKV SNA -vasteen vertailu tutkimuskäyntipäivinä 15, 22 ja 183 esitetään taulukossa 4 ja taulukossa 5. Mittarina käytettiin kliinisesti merkityksellistä eroa serovasteprosenteissa ja GMT:ssä.

Taulukko 4: CHIKV SNA -serovasteprosentti (SRR) käyntipäivinä 15, 22 ja 183 vaiheen 3 tutkimuksessa 2 (ikä ≥ 65 vuotta) (immunogeenisuuden suhteen arviointikelpoinen joukko)

Tutkimuksen päivä	SRR VIMKUNYA (n = 189) n/N (%) ^a [95 %:n lv] ^b	SRR lumerokote (n = 183) n/N (%) ^a [95 %:n lv] ^b	SRR:n ero [95 %:n lv] ^c	p-arvo ^d
Päivä 15	149/181 (82,3 %) [76,1 %; 87,2 %]	5/176 (2,8 %) [1,2 %; 6,5 %]	79,5 % [72,3 %; 84,6 %]	< 0,0001
Päivä 22	165/189 (87,3 %) [81,8 %; 91,3 %]	2/183 (1,1 %) [0,3 %; 3,9 %]	86,2 % [80,0 %; 90,3 %]	< 0,0001
Päivä 183	139/184 (75,5 %) [68,9 %; 81,2 %]	2/173 (1,2 %) [0,3 %; 4,1 %]	74,4 % [67,1 %; 80,1 %]	< 0,0001

lv = luottamusväli, SNA = seerumin neutralisoiva vasta-aine, SRR = serovasteprosentti

^a n on niiden tutkittavien lukumäärä, joilla serovaste on ≥ titteri 100, jaettuna N:llä eli kaikkien ryhmään kuuluvien tutkittavien kokonaismäärällä.

^b Serovasteprosenttien 95 %:n luottamusvälit perustuvat Wilsonin menetelmään.

^c Serovasteprosenttien ero on (VIMKUNYA miinus lumerokote); 95 %:n luottamusvälit perustuvat Newcomben hybridipisteytykseen. Tilastollinen paremmuus lumerokotteeseen nähden ja kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja VIMKUNYA-ryhmän ja lumeryhmän serovasteprosenttien eron osalta ≥ 70 % (pidetään kliinisesti merkitsevä).
^d p-arvo on saatu ryhmien välisten serovasteprosenttien samanveroisuuden kaksipuolisesta khiin neliötestistä.

Taulukko 5: CHIKV SNA:n geometrinen keskititteri (GMT) käyntipäivinä 15, 22 ja 183 vaiheen 3 tutkimuksessa 2 (ikä ≥ 65 vuotta) (immunogeenisuuden suhteen arviointikelpoinen joukko)

Tutkimuksen päivä	VIMKUNYA (n = 189)	Lumerokote (n = 183)	p-arvo ^c
Päivä 15^a			
n ^b	181	176	
SNA GMT [95 %:n lv]	378,4 [301,0; 475,7]	9,0 [7,1; 11,3]	< 0,0001 ^d
Päivä 22^a			
n ^b	189	183	
SNA GMT [95 %:n lv]	723,9 [584,1; 897,2]	8,1 [6,5; 10,0]	< 0,0001
Päivä 183^a			
n ^b	184	173	
SNA GMT [95 %:n lv]	233,0 [194,1; 279,8]	8,3 [6,9; 10,0]	< 0,0001 ^d

GMT = geometrinen keskititteri, IEP = immunogeenisuuden suhteen arviointikelpoinen joukko, N = IEP yhteensä, SNA = seerumin neutraloiva vasta-aine.

GMT-tulosten osalta alemman määrittäysrajan (LLOQ) 15 alle jääville arvoille annettiin arvo LLOQ/2 = 7,5.

IEP: altistuneet tutkittavat, joilla CHIKV SNA -taso ei ollut mitattavissa päivänä 1, joilla oli arviointikelpoinen päivän 22 seeruminäytteen tulos analyysi-ikkunan sisällä (päivät 19–27) ja joilla ei ollut poissulkemista edellyttäviä, ennen tietokannan lukitsemista tai sokkoutuksen purkamista (näistä oleellinen) määriteltyjä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

^a Päivät 15, 22 ja 183 vastasivat VIMKUNYA-rokotuksen jälkeisiä päiviä 14, 21 ja 182.

^b n on niiden tutkittavien lukumäärä, joilla oli näytetulos saatavilla kyseisellä käynnillä.

^c Arviot geometrisista keskitittereistä ja niiden 95 %:n luottamusvälit on johdettu ANOVA-mallista, jossa tutkimuspaikka ja hoitoryhmä ovat kiinteitä vaikutuksia ja jossa log-titterien oletetaan olevan normaaleja. GMT:n ja 95 %:n luottamusvälien suhde on johdettu samasta mallista. p-arvolla testataan ryhmien GMT:n ekvivalenssia logaritmisella asteikolla (eli GMT on yhtä suuri kuin 1).

^d Nimellinen p-arvo (formaalisia mukautuksia monivertailujen suhteen ei tehty).

Vaiheen 3 tutkimuksissa (tutkimus 1, tutkimus 2) eri ikäryhmien serovasteprosentit (CHIKV SNA NT₈₀ -titteri ≥ 100) ja GMT-arvot, jotka mitattiin VIMKUNYA-ryhmässä päivänä 22 (21 vuorokautta

rokotuksen jälkeen), olivat: 12 – < 18: 97,0 %, GMT 2 502; 18 – < 46: 98,3 %, GMT 1 878; 46 – < 65: 97,2 %, GMT 1 175; ≥ 65 – < 75: 87,9 %, GMT 726 ja ≥ 75 vuotta 85,0 %, GMT 716.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset VIMKUNYA-rokotteen käytöstä aktiiviseen immunisaatioon chikungunya-viruksen (CHIKV) aiheuttaman taudin ehkäisemiseksi yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Kehitys- ja lisääntymistoksisuustutkimuksia suoritettiin naaraskaniineilla ja -rotilla, joille annettiin useita VIMKUNYA-annoksia ennen parittelua ja tiineyden aikana. Rokotteeseen liittyviä haittavaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen tai alkion- ja sikiönkehitykseen ei todettu millään lajilla. Postnataalisien eloonjäänti-indeksin laskua todettiin kaniineilla mutta ei rotilla. Tämän löydöksen merkitystä ihmisille ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Dikaliumfosfaatti
Kaliumdivetyfosfaatti
Natriumsitraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adsorbentti, ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilyvyystietojen mukaan rokote pysyy stabiilina 4 tuntia, kun sitä säilytetään 8–25 °C:n lämpötilassa, ja vähintään 24 tuntia, kun sitä säilytetään 0–2 °C:n lämpötilassa. Tämän jakson lopussa VIMKUNYA on käytettävä välittömästi tai hävitettävä. Nämä tiedot on tarkoitettu ainoastaan tiedoksi terveydenhuollon ammattilaisille väliaikaisten lämpötilapoikkeamien tapauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaustyyppi

0,8 ml suspensiota esitäytetyssä kerta-annosruiskussa, jossa on lasinen runko (tyypin I lasia), Luer lock -adapteri (polykarbonaattia), jäykkä korkki (läpinäkyvää polypropeenaa), kumisuljin (isopreeni-bromobutyyliseosta), kuminen männän pysäytin (klorobutyylikumia), männän varsi (valkoista polypropeenaa) ja sormituki (valkoista polypropeenaa).

Esitäytetty ruisku on pakattu alustaan ja pahvikoteloon.

Pakkauskoko

Pakkauskoko on yksi esitäytetty kerta-annosruisku (0,8 ml) ilman neulaa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

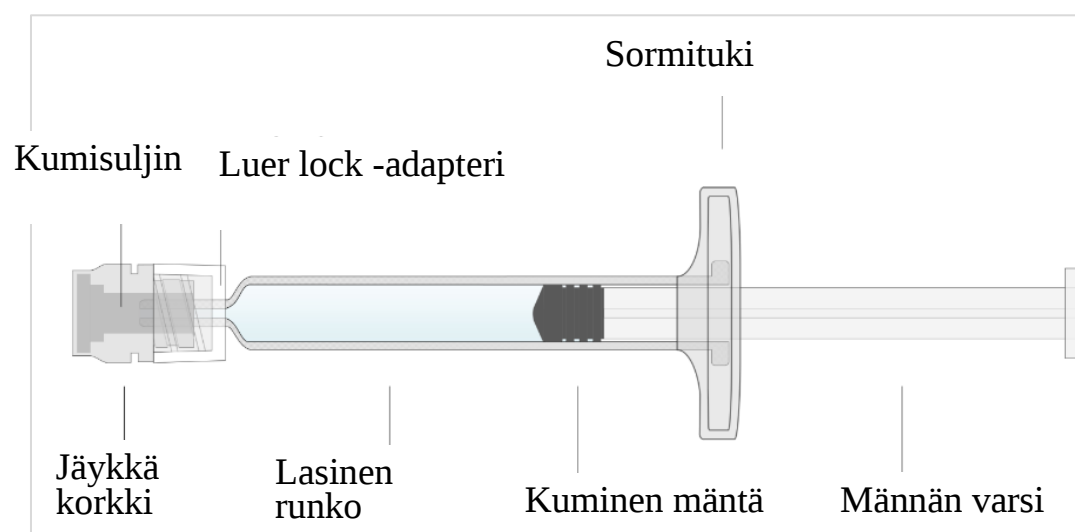
Käsittelyohjeet ja rokotteen antaminen

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava rokote aseptisellä tekniikalla, jotta voidaan varmistua annoksen steriiliydestä.

VIMKUNYA-rokotetta ei saa sekoittaa minkään toisen rokotteen kanssa samassa ruiskussa tai injektiopullossa.

Valmistelu käyttöä varten

- Ota rokotteen pakkaus jääkaapista (2 °C – 8 °C).



Esitäytetyn ruiskun tarkistaminen

- Ota esitäytetyn ruiskun alusta pois kotelosta.
- Tartu ruiskun runko-osaan ja poista esitäytetty ruisku alustalta.

- Tarkista esitäytetty ruisku poikkeavuuksien tai vuotojen varalta. Jos vikoja havaitaan, älä käytä esitäytettyä ruiskua.
- Ennen ravistamista VIMKUNYA on kirkas neste, jossa on valkoista sakkaa.
- Ravista esitäytettyä ruiskua voimakkaasti juuri ennen käyttöä, jolloin muodostuu homogeeninen suspensio. Ravistamisen jälkeen suspension pitäisi olla valkoinen, samea liuos, jossa ei näy mitään ylimääräisiä hiukkasia. Tarkista, ettei suspensiossa ole värimuutoksia tai hiukkasia. Jos niitä havaitaan, älä anna rokotetta.

Rokotteen antaminen

- Pitele esitäytettyä ruiskua runko-osasta kärki ylöspäin ja kierrä esitäytetyn ruiskun Luer lock -korkki varovasti irti. Älä yritä napsauttaa tai vetää kärkeä irti, sillä se voi vaurioittaa ruiskua.
- Tämä pakkaus ei sisällä neulaa. Käytä lihaksensisäisen injektion antamiseen sopivan kokoista steriiliä neulaa potilaan koon ja painon mukaan.
- Kiinnitä steriili neula esitäytettyyn ruiskuun ja varmista, että se on tukevasti paikoillaan.
- Ravistamisen jälkeen VIMKUNYA on homogeeninen, valkoinen, samea suspensio, jossa ei näy mitään ylimääräisiä hiukkasia. Jos rokote ei ole homogeeninen suspensio, suspendoi se uudelleen ravistamalla ruiskua voimakkaasti ennen antoa.
- Anna koko annos i.m.-injektiona hartialihakseen painamalla mäntää tasaisesti ja pitämällä sen painettuna, kunnes ruisku on täysin tyhjä ja injektio on annettu.
- VIMKUNYA on tarkoitettu annettavaksi vain lihakseen (i.m.). Sitä ei saa antaa laskimoon, ihon sisään tai ihon alle.
- Injektio on annettava 4 tunnin kuluessa siitä, kun esitäytetty ruisku poistetaan jääkaapista (2 °C – 8 °C).
- Käytönaikaista säilyvyyttä koskevien tietojen mukaan rokote pysyy stabiilina 4 tuntia, kun sitä säilytetään 8–25 °C:n lämpötilassa, ja vähintään 24 tuntia, kun sitä säilytetään 0–2 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Pois heittäminen

- Hävitä tämä rokote, jos sitä ei käytetä 4 tunnin kuluessa siitä, kun esitäytetty ruisku poistetaan jääkaapista (2 °C – 8 °C).
- Hävitä ruisku käytön jälkeen.

Hävittäminen

- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/25/1916/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

VIMKUNYA injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Chikungunyavaccin (rekombinant, adsorberat)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,8 ml) innehåller 40 mikrogram protein bestående av chikungunyavirus-(CHIKV)-VLP (virusliknande partiklar^{1,2}) adsorberade på hydrerad aluminiumhydroxid.

¹producerade i humana embryonala njurceller med rekombinant DNA-teknik.

²framtaga från CHIKV-stam Senegal 37997, bestående av kapsidprotein (C) och höljeprotein E1 och E2 från CHIKV.

Aluminiumhydroxid, hydrerad (cirka 300 mikrogram Al³⁺ per dos på 0,8 ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension.

Innan det skakas är vaccinet en klar vätska med en vit fällning.

pH: 6,6-8,2

Osmolalitet: 320-390 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

VIMKUNYA är avsett för aktiv immunisering för att förebygga sjukdom orsakad av chikungunyavirus (CHIKV) hos individer som är 12 år eller äldre.

Användning av detta vaccin ska ske i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

En dos på 0,8 ml ska administreras.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för individer ≥ 65 år.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för VIMKUNYA för barn under 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Vaccinet ska administreras via intramuskulär (i.m.) injektion i deltamuskeln.

VIMKUNYA ska inte injiceras intravenöst, intradermalt eller subkutant.

Den förfyllda sprutan ska skakas kraftigt omedelbart före användning för att få en homogen suspension.

Anvisningar om hantering och kassering av avfall finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet och anafylaxi

Lämplig medicinsk behandling för plötsliga allergiska reaktioner ska finnas omedelbart tillgänglig i händelse av en akut anafylaktisk reaktion efter administrering av VIMKUNYA.

Immunsupprimerade individer

Säkerhet och effekt för VIMKUNYA har inte bedömts hos patienter med nedsatt immunförsvar eller patienter som får systemisk immunsuppressiv behandling. Det är inte känt om individer med nedsatt immunsvär, inklusive individer som får immunsuppressiv behandling, kommer att få samma svar på vaccinbehandlingen som individer med normal immunkompetens.

Ångestrelaterade reaktioner

Som med alla injicerbara vacciner kan ångestrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkope), hyperventilation eller stressrelaterade reaktioner, förekomma i samband med vaccination som en psykogen respons på nålinjektionen. Det är viktigt att försiktighetsåtgärder vidtas för att undvika skador från svimning.

Samtidig sjukdom

Vaccinationen ska skjutas upp för personer som lider av akut svår febersjukdom eller akut infektion. En lindrigare infektion och/eller låggradig feber bör inte försena vaccinationen.

Trombocytopeni och koagulationsrubbningar

Som med andra intramuskulära injektioner ska vaccinet ges med försiktighet till personer som får antikoagulantia eller som har trombocytopeni eller någon koagulationsrubbning (såsom hemofili), eftersom blödning eller blåmärken kan uppstå efter intramuskulär injektion till dessa personer.

Begränsningar av vaccinets effektivitet

Som med alla vacciner kan det hända att ett skyddande immunsvär inte framkallas efter vaccination hos alla personer. Det rekommenderas att fortsätta vidta personliga skyddsåtgärder mot myggbett efter vaccination.

Hjälpämnen

Kalium

Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

Natrium

Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier med andra läkemedel har utförts.

Samtidigt administrering av VIMKUNYA med andra vacciner har inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I djurstudier observerades inga vaccinrelaterade biverkningar avseende fosterutveckling i råtta och kanin; vissa postnatale effekter av okänd klinisk relevans sågs endast i kanin (se avsnitt 5.3).

Det finns begränsad mängd data från användningen av VIMKUNYA hos gravida kvinnor. Dessa data är inte tillräckliga för att kunna konkludera att VIMKUNYA inte påverkar graviditet, embryo-fosterutveckling, förlossning och postnatal utveckling.

Inför beslut om administrering av VIMKUNYA under graviditet ska hänsyn tas till individens risk att exponeras för CHIKV av vildtyp, gestationsålder och risken för fostret eller det nyfödda barnet.

Amning

Det är okänt om VIMKUNYA utsöndras i bröstmjölken. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Utvecklings- och hälsofördelarna med amning bör beaktas, tillsammans med moderns kliniska behov av VIMKUNYA och eventuella biverkningar hos det ammade barnet orsakade av VIMKUNYA.

Fertilitet

Inga specifika studier avseende fertilitet har utförts.

Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på honors fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats. Vissa av de biverkningar som anges i avsnitt 4.8 "Biverkningar" kan dock tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste lokala biverkningen på injektionsstället efter administrering av vaccinet var smärta vid injektionsstället (24,0 %). De vanligaste systemiska biverkningarna efter vaccination var trötthet (17,8 %), huvudvärk (16,7 %) och myalgi (16,5 %) (tabell 1).

Biverkningar i tabellform

Sammanfattningen av biverkningarna efter administrering av VIMKUNYA (tabell 1) baseras på en analys av poolade säkerhetsdata insamlade från tre slutförda fas 2-studier och två slutförda fas 3-studier med 3 522 deltagare i åldern ≥ 12 år som fick VIMKUNYA. Av dessa deltagare fick 3 141 individer en dos VIMKUNYA på 40 mikrogram. Dessa deltagare följdes med avseende på allvarliga biverkningar under hela studieperioden på 182 dagar.

Biverkningarna presenteras med MedDRA-termer (preferred term) under respektive MedDRA-organsystem. Rapporterade biverkningar listas enligt följande frekvensgrupper:

- Mycket vanliga $\geq 1/10$
- Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$
- Mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$
- Sällsynta $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$
- Mycket sällsynta $< 1/10\,000$

Tabell 1: Biverkningar rapporterade efter administrering av VIMKUNYA

MedDRA-organsystem	Biverkning	Frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället	Mycket vanliga
	Trötthet	Mycket vanliga
	Frossa	Vanliga
	Sjukdomskänsla	Vanliga
	Rodnad vid injektionsstället	Mindre vanliga
	Svullnad vid injektionsstället	Mindre vanliga
	Pyrex	Mindre vanliga
	Blåmärken vid injektionsstället	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel	Mindre vanliga
	Parestesi	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Mycket vanliga
	Artralgi	Vanliga
	Smärta i extremitet	Sällsynta
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
	Lös avföring	Sällsynta
	Läppsvullnad	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Lymfkörtelförstoring	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Gastroenterit	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nästäppa	Mindre vanliga
	Orofaryngeal smärta	Sällsynta

	Rinorré	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Mindre vanliga

Pediatrisk population – ungdomar

Av de 3 522 studiedeltagarna som fick VIMKUNYA var 6,2 % (n = 217) mellan 12 och < 18 år och fick en dos på 40 mikrogram VIMKUNYA med uppföljning i 182 dagar. Säkerhetsprofilen för ungdomar liknar den övergripande säkerhetsprofilen för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats i kliniska studier. I händelse av överdosering rekommenderas övervakning av vitala funktioner och eventuell symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra virusvacciner, ATC-kod: Ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism

VIMKUNYA är ett adjuvanterat, rekombinant VLP-proteinvaccin. VLP kan inte infektera celler, reproducera sig eller orsaka sjukdom. Den exakta mekanismen bakom skyddet mot CHIKV-infektion och/eller -sjukdom har inte klarlagts. Det antas att VIMKUNYA kan framkalla ett skydd mot CHIKV-infektion genom att inducera neutraliserande antikroppar mot CHIKV-proteinerna C, E1 och E2 som finns i vaccinet, vilket leder till neutralisering av levande virus. Ett adjuvans tillsätts för att förstärka immunförsvarets svar på vaccinet.

Immunogenitet

Inga effektdata finns tillgängliga för VIMKUNYA. Den kliniska effekten av VIMKUNYA härleddes från en CHIKV-specifik neutraliserande antikroppstitertröskel efter vaccination.

En tröskel för CHIKV-specifik neutraliserande serumantikropps-(SNA)-titer på ≥ 100 , vilken neutraliserade 80 % av CHIKV enligt mätning med en neutraliseringsanalys *in vitro*, valdes som surrogatmarkör som sannolikt innebär skydd mot sjukdom orsakad av CHIKV, så kallad serorespons. Denna tröskel bestämdes baserat på en prospektiv sero-epidemiologisk studie av individer som tidigare exponerats för CHIKV och en passiv överförings-/challengestudie av icke-mänskliga primater (NHP) som använde poolade serumprover från deltagare vaccinerade med VIMKUNYA.

Immunogeniteten hos en dos VIMKUNYA på 40 mikrogram utvärderades i två pivotala studier som utfördes i USA, en fas 3-studie på ungdomar och vuxna från 12 till < 65 år (studie 1), och en fas 3-studie på vuxna ≥ 65 år (studie 2). Deltagarna i båda fas 3-studierna följdes i upp till 6 månader efter vaccinationen. Primära effektmått var skillnaden i CHIKV-specifik SNA-seroresponsfrekvens (VIMKUNYA-vaccin minus placebo) och geometrisk medeltiter (GMT) för CHIKV-specifik SNA

21 dagar efter vaccination (besöksdag 22 i studien). Seroresponsfrekvensen (SRR) definierades som procentandelen individer som uppnådde en CHIKV-specifik SNA NT80-titer på ≥ 100 . Immunsupprimerade individer och individer som tidigare fått immunsuppressiv behandling från 6 månader före läkemedelsscreening uteslöts från deltagande.

Studie 1

Detta var en pivotal, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper i fas 3 som utfördes i USA. Totalt 3 258 friska individer mellan 12 och < 65 år (genomsnittlig ålder 39 år [intervall 12 till 64]) randomiserades i förhållandet 2:2:2:1 inom varje åldersgrupp (12 till < 18 (n = 254; 7,8 %), 18 till < 46 (n = 1 906; 58,5 %), och 46 till < 65 år (n = 1 098; 33,7 %)) till att få antingen en av tre seriellt tillverkade satser av VIMKUNYA som en intramuskulär dos på 40 mikrogram i en förfylld spruta, eller placebo. I den randomiserade populationen var 1 591 (48,8 %) män och 1 667 (51,2 %) kvinnor. Sextionio deltagare var seropositiva vid baslinjen (definierat som en anti-CHIKV-titer på ≥ 15 ($\geq$ analysens nedre kvantifieringsgräns (LLOQ)) på dag 1, före dosering); av dessa fanns 63 i VIMKUNYA-gruppen och 6 i placebogruppen.

Immunsvaret hos 2 559 deltagare (immunogenitetsutvärderbar population [IEP]) som fick VIMKUNYA och 424 deltagare som fick placebo analyserades. Alla deltagare i IEP var seronegativa för CHIKV-neutraliserande antikroppar vid baslinjen (före vaccination). Jämförelsen mellan det CHIKV-specifika SNA-svaret för VIMKUNYA och placebo på studiebesöken dag 8, 15, 22 och 183, mätt som kliniskt relevant skillnad i seroresponsfrekvens och GMT, visas i tabell 2 och tabell 3.

Tabell 2: CHIKV-specifik SNA-seroresponsfrekvens (SRR) dag 8, 15, 22 och 183 i fas 3-studie 1 (12 till < 65 år) (immunogenitetsutvärderbar population)

Studiedag	SRR VIMKUNYA (n = 2 559) n/N (%) ^a [95 % KI] ^b	SRR placebo (N = 424) n/N (%) ^a [95 % KI] ^b	Skillnad i SRR [95 % KI] ^c	p-värde ^d
Dag 8	1 169/2 510 (46,6 %) [44,6 %; 48,5 %]	2/419 (0,5 %) [0,1 %; 1,7 %]	46,1 % [43,8 %; 48,1 %]	$< 0,0001$
Dag 15	2 355/2 434 (96,8 %) [96,0 %; 97,4 %]	3/395 (0,8 %) [0,3 %; 2,2 %]	96,0 % [94,3 %; 96,8 %]	$< 0,0001$
Dag 22	2 503/2 559 (97,8 %) [97,2 %; 98,3 %]	5/424 (1,2 %) [0,5 %; 2,7 %]	96,6 % [95,0 %; 97,5 %]	$< 0,0001$
Dag 183	1 967/2 301 (85,5 %) [84,0 %; 86,9 %]	6/401 (1,5 %) [0,7 %; 3,2 %]	84,0 % [81,7 %; 85,6 %]	$< 0,0001$

KI = konfidensintervall; SNA = neutraliserande serumantikropp, SRR = seroresponsfrekvens

^a n är antalet deltagare med serorespons $\geq$ titer 100, delat med N, det totala antalet deltagare i gruppen.

^b 95 % KI för seroresponsfrekvenser är baserade på Wilson-metoden.

^c Skillnaden i seroresponsfrekvens är (VIMKUNYA minus placebo); 95 % KI är baserad på Newcombes metod med hybridpoäng. Statistisk överlägsenhet över placebo och den nedre gränsen för det 2-sidiga 95-procentiga konfidensintervallet vad gäller skillnaden i seroresponsfrekvens mellan VIMKUNYA-gruppen och placebogruppen ≥ 70 % (anses kliniskt signifikant).

^d p-värdet kommer från ett tvåsidigt chi-två-test av likvärdigheten i seroresponsprocent mellan grupperna.

Tabell 3: GMT för CHIKV-specifik SNA dag 8, 15, 22 och 183 i fas 3-studie 1 (12 till < 65 år) (immunogenitetsutvärderbar population)

Studiedag	VIMKUNYA (n = 2 559)	Placebo (n = 424)	p-värde ^c
Dag 8^a			
n ^b	2 510	419	
SNA GMT [95 % KI]	93,4 [87,2; 100,0]	7,4 [6,5; 8,4]	< 0,0001 ^d
Dag 15^a			
n ^b	2 434	395	
SNA GMT [95 % KI]	1 095,8 [1 029,3; 1 166,7]	7,6 [6,8; 8,6]	< 0,0001 ^d
Dag 22^a			
n ^b	2 559	424	
SNA GMT [95 % KI]	1 618,1 [1 522,1; 1 720,0]	7,9 [7,0; 8,8]	< 0,0001
Dag 183^a			
n ^b	2 301	401	
SNA GMT [95 % KI]	337,7 [318,3; 358,4]	8,2 [7,3; 9,1]	< 0,0001 ^d

GMT = geometrisk medeltiter, IEP = immunogenitetsutvärderbar population, N = total IEP, SNA = neutraliserande serumantikropp.

GMT-resultat som låg under den nedre kvantifieringsgränsen (LLOQ) på 15 gavs värdet LLOQ/2 = 7,5.

IEP: exponerade deltagare som inte har mätbara nivåer av CHIKV-specifik SNA på dag 1, som har ett bedömningsbart resultat på serumprovet dag 22 som ligger inom analysfönstret (dag 19 till och med dag 27) och som inte har några exkluderande protokollavvikelser som definierats innan databasen låstes eller avblindades (beroende på vad som är tillämpligt).

^a Dag 8, 15, 22 och 183 motsvarar 7, 14, 21 respektive 182 dagar efter vaccination med VIMKUNYA.

^b n är antalet deltagare med tillgängligt provresultat på angivet besök.

^c Estimater för geometriska medeltitrat, tillsammans med respektive 95 % KI, beräknas från en ANOVA-modell med klinisk och behandlingsgrupp som fixerade effekter och under antagandet att de log-omvandlade titrarna är normalfördelade. Kvoten av GMT och 95 % KI beräknas från samma modell. p-värdet testas ekvivalensen för gruppens GMT på logskalan (dvs. kvoten för GMT lika med 1).

^d Nominellt p-värde (formella justeringar för multipla jämförelser tillämpades inte).

Studie 2

Detta var en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind parallellgruppsstudie i fas 3 med två behandlingsgrupper (VIMKUNYA eller placebo). Det var en multicenterstudie i USA med 413 friska deltagare ≥ 65 år. Deltagarna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen en dos VIMKUNYA på 40 mikrogram eller placebo. Målpopulationen var vuxna ≥ 65 år (genomsnittlig ålder 71 år [intervall 65 till 95]) stratifierade enligt åldersgrupper (65 till < 75 (n = 318; 77 %) och ≥ 75 år (n = 95; 23 %)). I den randomiserade populationen var 171 (41 %) män och 242 (59 %) kvinnor. Deltagarna i denna studie följdes i 6 månader efter immuniseringen. Femton deltagare var seropositiva vid baslinjen (definierat som en anti-CHIKV-titer på ≥ 15 ($\geq$ analysens nedre kvantifieringsgräns [LLOQ]) på dag 1, före dosering); av dessa fanns 5 i VIMKUNYA-gruppen och 10 i placebogruppen. I den immunogenitetsutvärderbara populationen ingick 372 deltagare, varav 189 deltagare fick VIMKUNYA och 183 deltagare fick placebo. Alla dessa deltagare var negativa för CHIKV-neutraliserande antikroppar vid baslinjen (före vaccination).

Jämförelsen mellan det CHIKV-specifika SNA-svaret för VIMKUNYA och placebo på studiebesöken dag 15, 22 och 183, mätt som kliniskt relevant skillnad i seroresponsfrekvens och GMT, visas i tabell 4 och tabell 5.

Tabell 4: CHIKV-specifik SNA-seroresponsfrekvens (SRR) dag 15, 22 och 183 i fas 3-studie 2 (≥ 65 år) (immunogenitetsutvärderbar population)

Studiedag	SRR VIMKUNYA (n = 189) n/N (%) ^a [95 % KI] ^b	SRR placebo (N = 183) n/N (%) ^a [95 % KI] ^b	Skillnad i SRR [95 % KI] ^c	p-värde ^d
Dag 15	149/181	5/176	79,5 %	< 0,0001

	(82,3 %) [76,1 %; 87,2 %]	(2,8 %) [1,2 %; 6,5 %]	[72,3 %; 84,6 %]	
Dag 22	165/189 (87,3 %) [81,8 %; 91,3 %]	2/183 (1,1 %) [0,3 %; 3,9 %]	86,2 % [80,0 %; 90,3 %]	< 0,0001
Dag 183	139/184 (75,5 %) [68,9 %; 81,2 %]	2/173 (1,2 %) [0,3 %; 4,1 %]	74,4 % [67,1 %; 80,1 %]	< 0,0001

KI = konfidensintervall; SNA = neutraliserande serumantikropp, SRR = seroresponsfrekvens

^a n är antalet deltagare med serorespons $\geq$ titer 100, delat med N, det totala antalet deltagare i gruppen.

^b 95 % KI för seroresponsfrekvenser är baserade på Wilson-metoden.

^c Skillnaden i seroresponsfrekvens är (VIMKUNYA minus placebo); 95 % KI är baserad på Newcombes metod med hybridpoäng. Statistisk överlägsenhet över placebo och den nedre gränsen för det tvåsidiga 95-procentiga konfidensintervallet vad gäller skillnaden i seroresponsfrekvens mellan VIMKUNYA-gruppen och placebogruppen ≥ 70 % (anses kliniskt signifikant).

^d p-värdet kommer från ett tvåsidigt chi-två-test av likvärdigheten i seroresponsprocent mellan grupperna.

Tabell 5: GMT för CHIKV-specifik SNA dag 15, 22 och 183 i fas 3-studie 2 (≥ 65 år) (immunogenitetsutvärderbar population)

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

GMT = geometrisk medeltiter, IEP = immunogenitetsutvärderbar population, N = total IEP, SNA = neutraliserande serumantikroppar.

GMT-resultat som låg under den nedre kvantifieringsgränsen (LLOQ) på 15 gavs värdet LLOQ/2 = 7,5.

IEP: exponerade deltagare som inte har mätbara nivåer av CHIKV-specifik SNA på dag 1, som har ett bedömningsbart resultat på serumprovet dag 22 inom analysfönstret (dag 19 till och med dag 27) och som inte har några exkluderande protokollavvikelser som definierats innan databasen låstes eller avblindades (beroende på vad som är tillämpligt).

^a Dag 15, 22 och 183 motsvarar 14, 21 respektive 182 dagar efter vaccination med VIMKUNYA.

^b n är antalet deltagare med tillgängligt provresultat på angivet besök.

^c Estimat för geometriska medeltitrat geometriska medeltitrat, tillsammans med respektive 95 % KI, beräknas från en ANOVA-modell med klinik och behandlingsgrupp som fixerade effekter och under antagandet att de log-omvandlade titrarna är normalfördelade. Kvoten av GMT och 95 % KI beräknas från samma modell. p-värdet testas ekvivalensen för gruppens GMT på logskalan (dvs. kvoten för GMT lika med 1).

^d Nominellt p-värde (formella justeringar för multipla jämförelser tillämpades inte).

I de olika åldersgrupperna i fas 3-studierna (studie 1, studie 2) var seroresponsfrekvensen (CHIKV-specifik SNA NT₈₀-titer på ≥ 100) och GMT uppmätt i VIMKUNYA-gruppen dag 22 (21 dagar efter vaccinationen) som följer: 12 till < 18: 97,0 %, GMT 2 502; 18 till < 46: 98,3 %, GMT 1 878; 46 till < 65: 97,2 %, GMT 1 175; ≥ 65 till < 75: 87,9 %, GMT 726; och ≥ 75 år 85,0 %, GMT 716.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för VIMKUNYA för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för aktiv immunisering för förebyggande av sjukdom orsakad av chikungunyavirus (CHIKV) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxicitet

Studier av reproduktionseffekter och effekter på utveckling utfördes på honkaniner och -råttor som fick flera doser VIMKUNYA före parning och under dräktighet. Inga vaccinerrelaterade biverkningar på fertiliteten hos honor eller embryofetal utveckling observerades i någon art. En minskning av postnalt överlevnadsindex observerades i kanin men inte i råtta; relevansen av detta fynd för människa är inte känt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Dikaliumfosfat
Kaliumdivätefosfat
Natriumcitrat
Vatten för injektionsvätskor

För adsorbent, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta vaccin inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Stabilitetsdata indikerar att vaccinet är stabilt i 4 timmar vid förvaring i temperaturer mellan 8 °C och 25 °C, och i minst 24 timmar vid förvaring i 0 °C till 2 °C. Efter denna tidsperiod bör VIMKUNYA användas omedelbart eller kasseras. Denna information är endast avsedd som vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal i händelse av tillfälliga temperaturavvikelser.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningstyp

0,8 ml suspension i en förfylld endosspruta bestående av en glascylinder (typ I-glas), luerkopplingsadapter (polykarbonat), styvt lock (genomskinlig polypropen), gummipropp (isopren-bromobutylblandning), kolvstopp av gummi (klorbutylgummi), kolvstång (vit polypropen), och fingergrepp (vit polypropen).

Den förfyllda sprutan skyddas av en bricka i en kartong.

Förpackningsstorlek

1 förfylld endosspruta (0,8 ml) utan nål.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

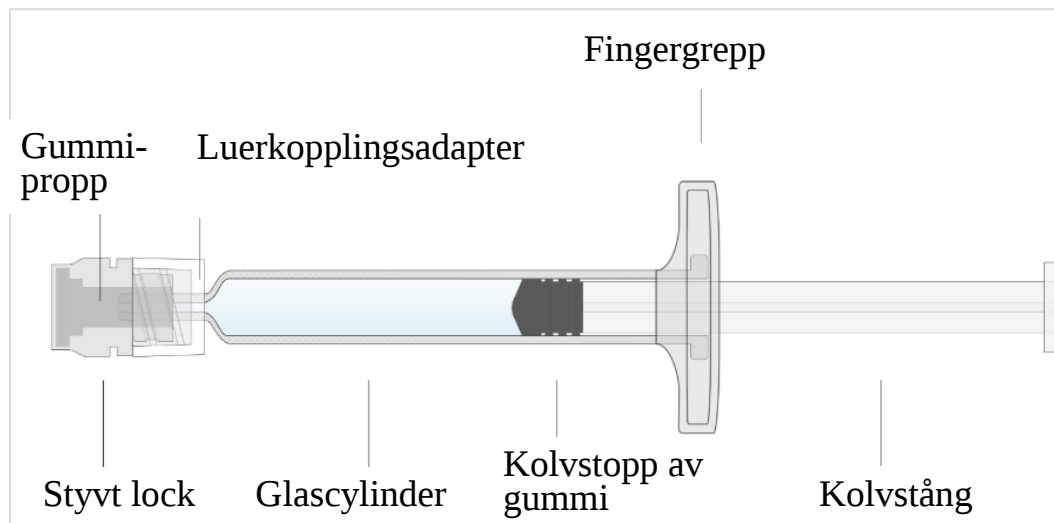
Anvisningar om hantering och administrering

Hälso- och sjukvårdspersonal ska hantera vaccinet med aseptisk teknik för att säkerställa dosens sterilitet.

VIMKUNYA ska inte blandas med något annat vaccin i samma spruta eller injektionsflaska.

Förberedelse för användning

- Ta ut kartongen med vaccin ur kylskåpet (2 °C- 8 °C).



Inspektera den förfyllda sprutan

- Ta ut brickan med den förfyllda sprutan ur kartongen.
- Ta upp den förfyllda sprutan ur brickan genom att hålla den i cylindern.
- Inspektera den förfyllda sprutan för att se att inget ser onormalt ut eller läcker. Om någon defekt upptäcks ska den förfyllda sprutan inte användas.
- VIMKUNYA är en klar vätska med en vit fällning innan den skakas.
- Skaka den förfyllda sprutan kraftigt omedelbart före användning för att få en homogen suspension. Efter omskakning ska suspensionen vara en vit, grumlig vätska utan synliga främmande partiklar. Inspektera suspensionen för att upptäcka missfärgning eller partiklar. Administrera inte vaccinet om något av detta förekommer.

Administrera vaccinet

- Håll den förfyllda sprutan i cylindern med munstycket pekande uppåt och skruva försiktigt av luerlocket. Försök inte bryta eller dra av spetsen, eftersom det kan skada sprutan.
- Denna förpackning innehåller ingen nål. Använd en steril nål av lämplig storlek för att säkerställa intramuskulär injektion beroende på patientens storlek och vikt.
- Fäst den sterila nålen på den förfyllda sprutan och säkerställ att nålen sitter stadigt på sprutan.
- Efter omskakning är VIMKUNYA en homogen, vit, grumlig suspension utan synliga främmande partiklar. Om vaccinet inte är en homogen suspension ska sprutan skakas kraftigt så att vaccinet återsuspenderas före administrering.
- Administrera hela dosen som intramuskulär injektion i deltamuskeln i överarmen genom att med en jämn rörelse trycka in kolvstången och fortsätta trycka på kolven tills hela innehållet i sprutan har injicerats.
- VIMKUNYA är endast avsett för intramuskulär injektion. Injicera inte intravenöst, intradermalt eller subkutant.
- Injektionen måste administreras inom 4 timmar efter att den förfyllda sprutan har tagits ut ur kylskåpet (2 °C till 8 °C).
- Stabilitetsdata under användning indikerar att vaccinet är stabilt i 4 timmar vid förvaring i temperaturer mellan 8 °C och 25 °C, och i minst 24 timmar vid förvaring i 0 °C till 2 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden.

Kassering

- Kassera detta vaccin om det inte använts inom 4 timmar efter att den förfyllda sprutan avlägsnats från förvaring i 2 °C till 8 °C.
- Kassera sprutan efter användning.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1916/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.