

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

VIMKUNYA szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben
Chikungunya vakcina (rekombináns, adszorbeált)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy dózis (0,8 ml) 40 mikrogramm chikungunya vírus (CHIKV) vírusszerű partikulum^{1,2} (VLP) fehérjét tartalmaz hidratált alumínium-hidroxidon adszorbeálva.

¹Humán embrionális vesesejtekben, rekombináns DNS-technológia alkalmazásával termeltetve.

²Eredete: a CHIKV Senegal 37997-es törzs, amely tartalmazza a CHIKV kapszidfehérjét (C) és az E1 és E2 burokfehérjét.

Hidratált alumínium-hidroxid (körülbelül 300 mikrogramm Al³⁺ 0,8 ml-es dózisonként).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós injekció.

Az összerázás előtt a vakcina egy fehér csapadékot tartalmazó átlátszó folyadék.

pH: 6,6-8,2

Ozmolalitás: 320-390 mOsmol/kg

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A VIMKUNYA aktív immunizálásra javallott a chikungunya vírus (CHIKV) által okozott betegség megelőzésére 12 éves és idősebb személyeknél.

Ezt a vakcinát a hivatalos ajánlások szerint kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Egyetlen 0,8 ml-es dózist kell beadni.

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra idős, ≥ 65 éves személyeknél.

Gyermekek és serdülők

A VIMKUNYA biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A vakcinát intramuscularis (im.) injekcióként kell beadni a deltaizomba.

Tilos a VIMKUNYA intravénás, intradermalis vagy subcutan beadása.

Az előretöltött fecskendőt erősen össze kell rázni közvetlenül a felhasználás előtt, hogy homogén szuszpenzió keletkezzen.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésére és a hulladékanyagok megsemmisítésre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Túlérzékenység és anaphylaxia

Az azonnali allergiás reakciók kezelésére szolgáló megfelelő orvosi kezelésnek közvetlenül rendelkezésre kell állnia a VIMKUNYA beadását követő esetleges akut anaphylaxiás reakció esetére.

Immunkomprimált személyek

A VIMKUNYA biztonságosságát és hatásosságát immunhiányos betegeknél és szisztémás immunszuppresszáns kezelést alkalmazó betegeknél nem értékelték. Nem ismert, hogy a károsodott immunválaszképességgel rendelkező személyeknél, beleértve az immunszuppresszáns kezelést kapó személyeknél ugyanolyan választ vált-e ki az oltás, mint az immunkompetens személyeknél.

Szorongással összefüggő reakciók

Mint minden vakcina injekciónál, a beadással összefüggésben szorongással összefüggő reakciók, köztük vasovagalis reakciók (ájulás), hyperventilatio vagy stresszel összefüggő reakciók fordulhatnak elő a tűszúrásra adott pszichogén válaszként. Fontos, hogy óvintézkedéseket tegyenek az ájulás miatti sérülések elkerülésére.

Egyidejűleg fennálló betegségek

A vakcina beadását akut, magas lázzal járó betegségben vagy akut fertőzés fennállásakor el kell halasztani. Enyhébb fertőzés és/vagy hőemelkedés miatt nem kell elhalasztani az oltást.

Thrombocytopenia és véralvadási zavarok

Mint minden intramuscularis injekciónál, a vakcina beadása során körültekintéssel kell eljárni az antikoaguláns terápiát kapó vagy thrombocytopeniás, illetve véralvadási zavarban (például haemophiliában) szenvedő személyeknél, mivel náluk vérzés vagy véraláfutás fordulhat elő az intramuscularis injekciót követően.

A vakcina hatásosságának korlátai

Mint minden vakcina esetében, előfordulhat, hogy nem minden személynél alakul ki a védelem az oltást követően. A szúnyogcsípés elleni egyéni védekezést az oltás után is javasolt folytatni.

Segédanyagok

Kálium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat más gyógyszerekkel nem végeztek.

Nem vizsgálták a VIMKUNYA együttes beadását más vakcinákkal.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Állatokkal végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg a vakcinával összefüggő nemkívánatos hatásokat az embryofoetalis fejlődésre patkányoknál és nyulaknál; mindössze nyulaknál figyeltek meg postnatalis hatásokat, amelyek klinikai relevanciája ismeretlen (lásd 5.3 pont).

A VIMKUNYA terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Ezek az adatok nem elegendők arra, hogy a VIMKUNYA lehetséges hatásainak hiányára lehessen következtetni a terhességgel, embryofoetalis fejlődéssel, szüléssel és postnatalis fejlődéssel kapcsolatban.

A VIMKUNYA terhesség alatti beadására vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni az egyén vad típusú CHIKV-nak való expozíciójának kockázatát, a terhességi kort, valamint a magzatra vagy az újszülöttre nézve gyakorolt kockázatokat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a VIMKUNYA kiválasztódik-e az anyatejbe. Az szoptatott csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptatás fejlődésre és egészségre gyakorolt előnyeit és az anya VIMKUNYA iránti klinikai szükségletét fel kell mérni a VIMKUNYA szoptatott csecsemőre gyakorolt lehetséges nemkívánatos hatásaival szemben.

Termékenység

Célzott termékenységi vizsgálatokat nem végeztek.

Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a női termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásokra vonatkozó vizsgálatokat. Azonban a 4.8 „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” című pontban említett egyes hatások ideiglenesen befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb, injekció beadási helyén jelentkező lokális mellékhatás az oltás után az injekció beadási helyén jelentkező fájdalom (24,0%) volt. A leggyakoribb szisztémás mellékhatás az oltás után a kimerültség (17,8%), a fejfájás (16,7%) és a myalgia (16,5%) volt (1. táblázat).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A VIMKUNYA beadását követő mellékhatások táblázatos összefoglalása (1. táblázat) három befejezett II. fázisú vizsgálat és két befejezett III. fázisú vizsgálat 3522, VIMKUNYA-t kapó, ≥ 12 éves résztvevőjének poolozott biztonságossági adatainak elemzésén alapul. Közülük 3141 személy kapott egyetlen, 40 mikrogrammos dózis VIMKUNYA-t. Ezen résztvevőknél a vizsgálati időszak teljes, 182 napos időtartama alatt követték a súlyos kimenetelű nemkívánatos eseményeket.

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer alá rendelt MedDRA előnyben részesített kifejezésként vannak feltüntetve. A jelentett mellékhatások az alábbi gyakoriságokkal vannak felsorolva:

- Nagyon gyakori $\geq 1/10$
- Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$
- Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$
- Ritka $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$
- Nagyon ritka $< 1/10\ 000$

1. táblázat: A VIMKUNYA beadása után jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Injekció beadási helyén jelentkező fájdalom	Nagyon gyakori
	Kimerültség	Nagyon gyakori
	Hidegrázás	Gyakori
	Rossz közérzet	Gyakori
	Injekció beadási helyén jelentkező pirosság	Nem gyakori
	Injekció beadási helyén jelentkező duzzanat	Nem gyakori
	Láz	Nem gyakori
	Injekció beadási helyén jelentkező véraláfutás	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Szédülés	Nem gyakori

	Paraesthesia	Ritka
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia	Nagyon gyakori
	Arthralgia	Gyakori
	Végtagfájdalom	Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Gyakori
	Hasmenés	Ritka
	Ajakduzzanat	Ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lymphadenopathia	Ritka
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gastroenteritis	Ritka
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrdugulás	Nem gyakori
	Oropharyngealis fájdalom	Ritka
	Orrfolyás	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés	Nem gyakori

Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálat VIMKUNYA-t kapó 3522 résztvevője közül 6,2% (n = 217) volt 12 és < 18 éves kor közötti, ezek a személyek egy 40 mikrogrammos dózis VIMKUNYA-t kaptak és 182 napos utánkövetésben vettek részt. A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt biztonságossági profil hasonló volt a felnőttek teljes biztonságossági profiljához.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az

Nemzeti Népegészségügyi és

Gyógyszerészeti Központ

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

elektronikus bejelentő form: <https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/>

e-mail: adr.box@ogyei.gov.hu.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatokban túlادagolási esetet nem jelentettek. Túlادagolás esetén az életfunkciók monitorozása és a lehetséges tüneti kezelés alkalmazása javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb vírusvakcinák, ATC kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

A VIMKUNYA egy adjuvált VLP rekombináns fehérje vakcina. A VLP nem képes megfertőzni a sejteket, szaporodni vagy betegséget okozni. A CHIKV fertőzés elleni védelem és/vagy a betegséglefolyás pontos mechanizmusát még nem határozták meg. Úgy gondolják, hogy a VIMKUNYA képes védelmet nyújtani a CHIKV-fertőzéssel szemben úgy, hogy neutralizáló antitestek képződését indukálja a VIMKUNYA-ban lévő CHIKV C, E1 és E2 fehérjék ellen, ami neutralizálja a vírust. Egy adjuváns hozzáadása fokozza a vakcina-mediált immunválasz mértékét.

Immunogenitás

A VIMKUNYA-ra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre hatásossági adatok. A klinikai hatásosságra a vakcinázás utáni CHIKV-specifikus neutralizáló antitesttiter küszöbértékéből következtettek.

A CHIKV elleni, szérumban lévő neutralizáló antitestek (SNA) titerének ≥ 100 -as küszöbértéke a CHIKV 80%-os neutralizálását eredményezi egy *in vitro* neutralizációs vizsgálat eredménye szerint, ezt választották ki olyan helyettesítő markernek, amely valószínűleg előre jelzi a CHIKV által okozott betegség elleni védelmet, és amelyet szeroválasznak neveztek. Ezt a küszöbértéket egy korábbi CHIKV-expozícióval rendelkező személyekkel végzett, prospektív szeroepidemiológiai vizsgálat és egy nem humán, főemlős (NHP) passzív transzfer/challenge vizsgálat alapján határozták meg, amelyben a VIMKUNYA vakcinával oltott személyek poolozott vérszérumát használták.

Egyetlen 40 mikrogrammos VIMKUNYA dózis immunogenitását az Amerikai Egyesült Államokban végzett két pivotális vizsgálatban értékelték, egy III. fázisú klinikai vizsgálatot végeztek el 12 és < 65 éves kor közötti gyermekek, serdülők és felnőttek körében (1. vizsgálat), és egy III. fázisú klinikai vizsgálatot ≥ 65 évesek körében (2. vizsgálat). A két III. fázisú vizsgálat résztvevőit az oltás beadása után legfeljebb 6 hónapig követték. A CHIKV elleni SNA szeroválasz arány különbsége (VIMKUNYA vakcina mínusz placebo) és a CHIKV elleni SNA titer mértani átlaga (GMT) az oltás után 21 nappal (22. napi vizsgálati vizit) közös elsődleges végpontok voltak. A szeroválasz arányát (SRR) a ≥ 100 -as értékű CHIKV elleni SNA NT80 titert elért személyek százalékos arányaként határozták meg. Kizárták a vizsgálatból az immunkomprimált személyeket, valamint azokat, akik immunszuppresszánsokat kaptak a gyógyszerszűrést megelőző 6 hónapban.

1. vizsgálat

Ez a vizsgálat egy III. fázisú, pivotális, randomizált, multicentrikus, placebokontrollos, kettős vak, parallel csoportos klinikai vizsgálat volt, amit az Amerikai Egyesült Államokban folytattak le. Összesen 3258 egészséges, 12 és < 65 év közötti (átlag életkor: 39 év [tartomány: 12-64]) résztvevőt randomizáltak 2:2:2:1 arányban az egyes rétegeken belül (12 - < 18 [n = 254; 7,8%], 18 - < 46 [n = 1906; 58,5%], és 46 - < 65 évesek [n = 1098; 33,7%]), akik a három, egymás után legyártott tételszámú VIMKUNYA egyikét kapták meg egyetlen 40 mikrogrammos dózis intramuscularis injekcióként előretöltött fecskendőből, vagy pedig placebót. A randomizált populációban 1591 személy (48,8%) volt férfi és 1667 személy (51,2%) volt nő. 69 résztvevő volt szeropozitív a kiinduláskor – meghatározása: az 1. napi, beadás előtti CHIKV elleni antitesttiter ≥ 15 ($\geq$ az assay alsó kimutatási határa [LLOQ]) –, akik közül 63 résztvevő került a VIMKUNYA-csoportba és 6 a placebocsoportba.

2559 VIMKUNYA-t kapó és 424 placebót kapó résztvevő immunválaszát (értékelhető immunogenitású populáció [IEP]) elemezték. Az IEP populáció összes résztvevője szeronegatív volt a CHIKV neutralizáló antitestekre a kiinduláskor (az oltás beadása előtt). A VIMKUNYA-ra és a placebo-ra adott CHIKV elleni SNA válasz összehasonlítása a 8., 15., 22. és 183. napi vizsgálati viziten klinikailag releváns különbséget mutatott a szeroválasz arányában és a GMT-ben, ezeket a 2. és a 3. táblázat mutatja be.

2. táblázat: A CHIKV elleni SNA szeroválasz aránya (SRR) a 8., 15., 22. és 183. napi viziten a III. fázisú 1. vizsgálatban (12 - < 65 évesek) (értékelhető immunogenitású populáció)

Vizsgálati nap	SRR VIMKUNYA (n = 2559) n/N (%) ^a [95%-os CI] ^b	SRR placebo (n = 424) n/N (%) ^a [95%-os CI] ^b	SRR különbsége [95%-os CI] ^c	p-érték ^d
8. nap	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. nap	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. nap	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. nap	1967/2301 (85,5%)	6/401 (1,5%)	84,0%	<0,0001

	[84,0%; 86,9%]	[0,7%; 3,2%]	[81,7%; 85,6%]	
--	----------------	--------------	----------------	--

CI = konfidenciaintervallum; SNA = neutralizáló antitest a szérumban; SRR = szeroválasz aránya

^a n azon résztvevők aránya, akiknek a szeroválasza ≥ 100 titer, osztva N-nel, a résztvevők összlétszámával a csoportban.

^b A szeroválasz arányok 95%-os CI-értékei a Wilson-módszeren alapulnak.

^c A szeroválasz arány különbsége: VIMKUNYA mínusz placebo; a 95%-os CI-k a Newcombe-féle hibrid pontozásos módszeren alapulnak. A placebóval szembeni statisztikai superioritás és a VIMKUNYA-csoport és a placebocsoport közötti szeroválasz arányok különbségének 2 oldalas 95%-os CI alsó határa $\geq 70\%$ (klinikai szignifikánsnak tekinthető).

^d A p-érték a csoportok közötti szeroválasz százalékos arányok egyformaságának kétoldalas khi-négyzet próbájából származik.

3. táblázat: A CHIKV elleni SNA titer mértani átlaga (GMT) a 8., 15., 22. és 183. napi viziten a III. fázisú 1. vizsgálatban (12 - < 65 évesek) (értékelhető immunogenitású populáció)

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

GMT = titer mértani átlaga, IEP = értékelhető immunogenitású populáció, N = teljes IEP, SNA = szérumban lévő neutralizáló antitestek.

A GMT eredmények esetében a kimutathatóság alsó határa (15) alatti (LLOQ) értékekhez az LLOQ/2 = 7,5 értéket rendelték.

IEP: oltást kapó résztvevők, akiknél nincs mérhető CHIKV elleni SNA az 1. napon, értékelhető 22. napi szérumminta-eredményük van az elemzési időablakban (19. nap és 27. nap között, a szélső napokat is beleszámítva), és nincs az adatbázis lezárását vagy a vakosítás megszüntetését megelőzően (adott esetben) meghatározott, kizárást eredményező eltérésük a vizsgálati tervtől.

^a A 8. nap megfelel a VIMKUNYA beadása utáni 7. napnak, a 15. nap megfelel a VIMKUNYA beadása utáni 14. napnak, a 22. nap megfelel a VIMKUNYA beadása utáni 21. napnak, és a 183. nap megfelel a VIMKUNYA beadása utáni 182. napnak.

^b Az n az adott viziten elérhető mintaeredménnyel rendelkező résztvevők száma.

^c A titerek becslött mértani átlaga, azok 95%-os CI-értékével együtt egy ANOVA-modellből származik, ami magában foglalta a vizsgálóhelyet és a kezelési csoportot rögzített hatásként, feltételezve a log titerek normalitását. A GMT hányadosa és a 95%-os CI-k ugyanabból a modellből származnak. A p-érték a GMT csoport egyenértékűségét vizsgálta a logaritmusos skálán (azaz a GMT hányadosa = 1).

^d Nominális p-érték (nem végeztek formális korrekciót a többes összehasonlításokra).

2. vizsgálat

Ez a vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, placebokontrollos, kettős vak, parallel csoportos elrendezésű vizsgálat volt két kezelési csoporttal (VIMKUNYA vagy placebo). Ez egy multicentrikus vizsgálat volt az Amerikai Egyesült Államokban 413, ≥ 65 éves egészséges bevont résztvevővel. A résztvevőket 1:1 arányban randomizálták, hogy vagy egyetlen 40 mikrogrammos dózis VIMKUNYA-t vagy placebót kapjanak. A célpopulációt ≥ 65 éves felnőttek képezték (átlagéletkor: 71 év [tartomány: 65-95]), amit korcsoportonként rétegeztek (65 - < 75 [n = 318; 77%] és ≥ 75 évesek [n = 95; 23%]). A randomizált populációban 171 személy (41%) volt férfi és 242 személy (59%) volt nő. A vizsgálat résztvevőit az immunizálás után legfeljebb 6 hónapig követték. 15 résztvevő volt szeropozitív a kiinduláskor –aminek meghatározása: az 1. napi, beadás előtti CHIKV elleni antitesttiter ≥ 15 ($\geq$ alsó kimutatási határ [LLOQ]) –, akik közül 5 résztvevő került a VIMKUNYA-csoportba és 10 a placebocsoportba. Az értékelhető immunogenitású populációba 372 résztvevő tartozott, közülük

189 résztvevő kapott VIMKUNYA-t és 183 résztvevő kapott placebót. Ezen résztvevők mindegyike negatív volt a CHIKV neutralizáló antitestekre a kiinduláskor (az oltás beadása előtt).

A VIMKUNYA-ra és a placebóra adott CHIKV elleni SNA válasz összehasonlítása a 15., 22. és 183. napi vizsgálati viziten klinikailag releváns különbséget mutatott a szeroválasz arányában és a GMT-ben, ezeket a 4. és a 5. táblázat mutatja be.

4. táblázat: A CHIKV elleni SNA szeroválasz aránya (SRR) a 15., 22. és 183. napi viziten a III. fázisú 2. vizsgálatban (≥65 évesek) (értékelhető immunogenitású populáció)

Vizsgálati nap	SRR VIMKUNYA (n = 189) n/N (%) ^a [95%-os CI] ^b	SRR placebo (n = 183) n/N (%) ^a [95%-os CI] ^b	SRR különbsége [95%-os CI] ^c	p-érték ^d
15. nap	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. nap	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. nap	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 = konfidenciaintervallum; SNA = neutralizáló antitest a szérumban; SRR = szeroválasz aránya

^a n azon résztvevők aránya, akiknek a szeroválasza ≥100 titer, osztva N-nel, a résztvevők összlétszámával a csoportban.

^b A szeroválasz arányok 95%-os CI-értékei a Wilson-módszeren alapulnak.

^c A szeroválasz arány különbsége: VIMKUNYA mínusz placebo; a 95%-os CI-k a Newcombe-féle hibrid pontozásos módszeren alapulnak. A placebóval szembeni statisztikai superioritás és a VIMKUNYA-csoport és a placebocsoport közötti szeroválasz arányok különbségének kétoldalas 95%-os CI alsó határa ≥ 70% (klinikailag szignifikánsnak tekinthető).

^d A p-érték a csoportok közötti szeroválasz százalékos arányok egyformaságának kétoldalas khi-négyzet próbájából származik.

5. táblázat: A CHIKV elleni SNA titer mértani átlaga (GMT) a 15., 22. és 183. napi viziten a III. fázisú 2. vizsgálatban (≥ 65 évesek) (értékelhető immunogenitású populáció)

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

GMT = titer mértani átlaga, IEP = értékelhető immunogenitású populáció, N = teljes IEP, SNA = szérumban lévő neutralizáló antitestek.

A GMT eredmények esetében a kimutathatóság alsó határa (15) alatti (LLOQ) értékekhez az LLOQ/2 = 7,5 értéket rendelték.

IEP: oltást kapó résztvevők, akiknél nincs mérhető CHIKV elleni SNA az 1. napon, értékelhető 22. napi szérumminta-eredményük van az elemzési időablakban (19. nap és 27. nap között, a szélső napokat is beleszámítva), és nincs az adatbázis lezárását vagy a vakosítás megszüntetését megelőzően (adott esetben) meghatározott, kizárást eredményező eltérésük a vizsgálati tervtől.

^a A 15. nap megfelel a VIMKUNYA beadása utáni 14., a 22. nap megfelel a 21. és a 183. nap megfelel a 182. napnak.

^b Az n az adott viziten elérhető mintaeredménnyel rendelkező résztvevők száma.

^c A titerek becsült mértani átlaga, azok 95%-os CI-értékével együtt egy ANOVA-modellből származik, ami magában foglalta a vizsgálóhelyet és a kezelési csoportot rögzített hatásként, feltételezve a log titerek

normalitását. A GMT hányadosa és a 95%-os CI-k ugyanabból a modellből származnak. A p-érték a GMT csoport egyenértékűségét vizsgálta a logaritmikus skálán (azaz a GMT hányadosa = 1).

^d Nominális p-érték (nem végeztek formális korrekciót a többes összehasonlításokra).

A III. fázisú vizsgálatokban (1. vizsgálat, 2. vizsgálat) a különböző korcsoportok között a szeroválasz aránya (CHIKV elleni SNA NT₈₀-titer ≥ 100) és mért GMT a VIMKUNYA-csoportban a 22. napon (az oltás beadása után 21 nappal) az alábbiak szerint alakult: 12 – < 18: 97,0%, GMT = 2502; 18 – < 46: 98,3%, GMT = 1878; 46 – < 65: 97,2%, GMT = 1175; ≥ 65 – < 75: 87,9%, GMT = 726; és ≥ 75 évesek 85,0%, GMT = 716.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a VIMKUNYA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az aktív immunizálás chikungunya vírus (CHIKV) által okozott betegség megelőzése javallatban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – ismételt adagolású dózistoxicitási és helyi tolerancia – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

Fejlődésre és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokat végeztek nőtény nyulakkal és patkányokkal, több dózis VIMKUNYA beadásával a párzás előtt és a gesztáció alatt. Egyik fajnál sem figyeltek meg vakcinával összefüggő hatásokat a nőtények termékenységre vagy az embryofoetalis fejlődésre. A postnatalis túlélési index csökkenését figyelték meg nyulaknál, azonban patkányoknál nem; ezen felfedezés humán relevanciája nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szacharóz
dikálium-foszfát
kálium-dihidrogén-foszfát
nátrium-citrát
injekcióhoz való víz

Az adszorbenst lásd a 2. pontban.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a vakcina nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

A stabilitási adatok arra utalnak, hogy a vakcina 8 °C és 25 °C között tárolva 4 órán keresztül, és 0 °C és 2 °C között tárolva legalább 24 órán keresztül stabil. Ezen időszak elteltével a VIMKUNYA-t azonnal fel kell használni vagy ki kell dobni. Ezek az adatok csak az ideiglenes hőmérsékleti kitérésre vonatkoznak és csak iránymutatásként szolgálnak az egészségügyi szakembereknek.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A csomagolás típusa

0,8 ml szuszpenzió egyadagos előretöltött fecskendőben, melynek részei az üveghenger (I. típusú üveg), Luer-záras adapter (polikarbonát), merev sapka (áttetsző polipropilén), gumi lezárás (izoprén-brómbutil keverék), gumi dugattyúvég (klórbutil gumi), dugattyúszár (fehér polipropilén) és ujjtartó szárny (fehér polipropilén).

Az előretöltött fecskendőt a kartondoboz és a benne lévő tálca védi.

Kiszerelés

A kiszerelés 1 db egyadagos, tű nélküli előretöltött fecskendőt (0,8 ml) tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A vakcina gyermekektől elzárva tartandó!

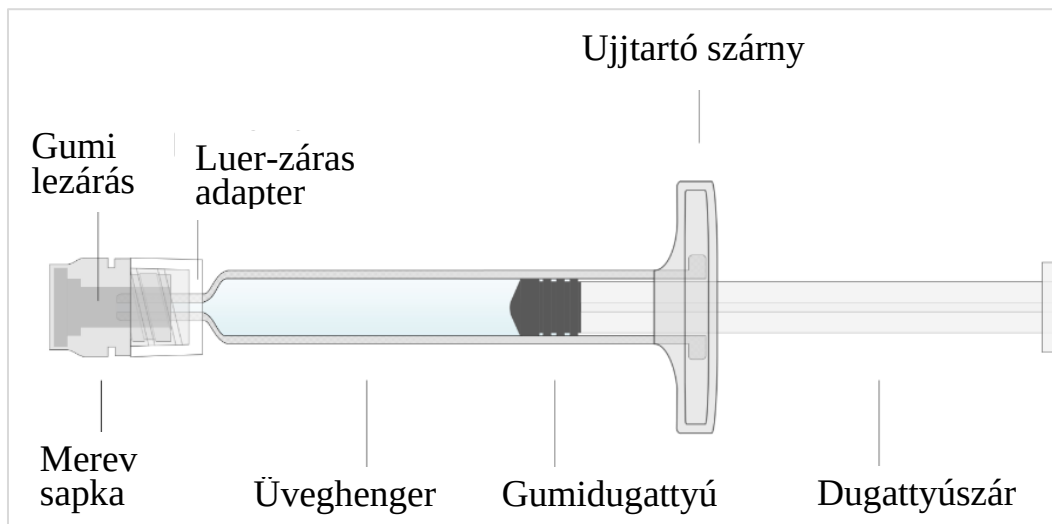
Kezelési utasítások és alkalmazás

A vakcinát egészségügyi szakembernek kell kezelnie aszeptikus technikával, hogy biztosítsa a dózis sterilitását.

A VIMKUNYA nem keverhető más vakcinákkal ugyanazon fecskendőben vagy injekciós üvegben.

Előkészítés a felhasználásra

- Vegye ki a dobozt a hűtőszekrényből (2 °C - 8 °C).



Az előretöltött fecskendő vizsgálata

- Vegye ki az előretöltött fecskendő tálcáját a dobozból.
- Vegye ki az előretöltött fecskendőt a tálcából a fecskendő hengerénél fogva.
- Vizsgálja meg az előretöltött fecskendőt rendellenes megjelenést vagy szivárgást keresve. Ha bármilyen hibát talál, ne használja fel az előretöltött fecskendőt.
- A VIMKUNYA a felrázás előtt egy tiszta folyadék fehér csapadékkal.
- Rázza össze erősen az előretöltött fecskendőt közvetlenül a felhasználás előtt, hogy homogén szuszpenzió keletkezzen. A felrázás után a szuszpenzió fehér, zavaros folyadék, látható idegen részecskék nélkül. Vizsgálja meg a szuszpenziót, nincs-e elszíneződve vagy nem találhatók-e benne részecskék. Ne adja be a vakcinát, ha ezek bármelyike fennáll.

A vakcina beadása

- Tartsa a csúcsával felfelé az előretöltött fecskendő hengerét, és óvatosan csavarja le az előretöltött fecskendő Luer-zárás kupakját. Ne próbálja meg lepattintani vagy lehúzni a hegyet, mivel az károsíthatja a fecskendőt.
- Ez a csomag nem tartalmaz tűt. Használja a beteg testméretétől és tömegétől függő, megfelelő méretű steril tűt az intramuscularis beadás biztosításához.
- Csatlakoztassa a steril tűt az előretöltött fecskendőhöz, és győződjön meg arról, hogy a tű szorosan rögzül a fecskendőn.
- A VIMKUNYA a felrázás után egy homogén, fehér, zavaros folyadék, látható idegen részecskék nélkül. Ha a vakcina nem homogén szuszpenzió, rázza erősen össze a fecskendőt, hogy a beadás előtt újraszuszpendálja azt.
- Adja be a teljes dózist im. injekcióként a felkar deltaizmába úgy, hogy egy egyenletes mozdulattal benyomja a dugattyúszárat és fenntartja a nyomást a száron a beadás érdekében, amíg a fecskendő teljes tartalmát be nem adta.
- A VIMKUNYA kizárólag intramuscularisan adható be. Ne adja be intravénásan, intradermalisan vagy subcutan módon.
- Az injekciót az előretöltött fecskendő hűtőszekrényből (2 °C - 8 °C) való eltávolítása után 4 órán belül be kell adni.
- Az alkalmazás alatti stabilitási adatok arra utalnak, hogy a vakcina 8 °C és 25 °C között tárolva 4 órán keresztül, és 0 °C és 2 °C között tárolva legalább 24 órán keresztül stabil. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használja fel azonnal, az alkalmazás előtti tárolás idejéért és körülményeért a felhasználó felelős.

Kidobás

- Dobja ki a vakcinát, ha nem használta fel 4 órán belül a hűtőszekrényből (2 °C - 8 °C) való kivétel után.
- Használat után dobja ki a fecskendőt.

Megsemmisítés

- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/25/1916/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.