

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

VIMKUNYA suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
cepivo proti čikungunji (rekombinantno, adsorbirano)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,8 ml) vsebuje 40 mikrogramov beljakovin virusu podobnih delcev^{1,2} (VLP – virus-like particles) virusa čikungunje (CHIKV – chikungunya virus), adsorbiranih na hidratirani aluminijev hidroksid.

¹ pridobljene v človeških embrionalnih ledvičnih celicah s tehnologijo rekombinantne DNA

² pridobljene iz senegalskega seva CHIKV 37997 in vključujejo kapsidno beljakovino (C) in ovojnični beljakovini E1 in E2 CHIKV

Hidratirani aluminijev hidroksid (približno 300 mikrogramov Al³⁺ na 0,8-ml odmerek).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje

Pred pretresanjem je cepivo bistra tekočina z belo usedlino.

pH: 6,6-8,2

Osmolalnost: 320-390 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo VIMKUNYA je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje bolezni, ki jo povzroča virus čikungunje (CHIKV), pri posameznikih, starih 12 let in več.

Cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Cepivo je treba dati v enkratnem odmerku 0,8 ml.

Starejši

Prilagajanje odmerka pri starejših posameznikih, starih ≥ 65 let, ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva VIMKUNYA pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Cepivo je treba dati z intramuskularnim (i.m.) injiciranjem v deltoidno mišico.

Cepiva VIMKUNYA se ne sme injicirati intravensko, intradermalno ali subkutano.

Napolnjeno injekcijsko brizgo je treba tik pred uporabo močno pretresti, da se zagotovi homogena suspenzija.

Za navodila glede rokovanja s cepivom in odstranjevanja odpadnega materiala glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost in anafilaksija

Na voljo mora biti ustrezno zdravljenje za obvladovanje takojšnjih alergijskih reakcij, ki se lahko nemudoma uporabi v primeru, da se po cepljenju s cepivom VIMKUNYA pojavi akutna anafilaktična reakcija.

Imunsko oslabljeni posamezniki

Varnosti in učinkovitosti cepiva VIMKUNYA niso ocenili pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo in bolnikih, ki uporabljajo sistemska imunosupresivna zdravila. Ni znano, ali bi shema cepljenja pri posameznikih z oslabljenim imunskim odzivom, vključno s posamezniki, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, povzročila enak odziv kot pri imunokompetentnih posameznikih.

Z anksioznostjo povezane reakcije

Tako kot pri vseh cepivih za injiciranje se lahko kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo pojavijo z anksioznostjo povezane reakcije, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopo), hiperventilacijo in reakcijami, povezanimi s stresom. Pomembni so previdnostni ukrepi, da se preprečijo poškodbe zaradi omedlevice.

Sočasna bolezen

Cepljenje je treba odložiti pri posameznikih z akutno hudo febrilno boleznijo ali akutno okužbo. Prisotnost blage okužbe in/ali rahlo zvišane telesne temperature ni razlog za odložitev cepljenja.

Trombocitopenija in motnje strjevanja krvi

Tako kot pri intramuskularnem injiciranju drugih zdravil je potrebna previdnost pri dajanju cepiva posameznikom, ki prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje, ali posameznikom s trombocitopenijo ali katero koli motnjo strjevanja krvi (na primer hemofilijo), saj se pri teh posameznikih po intramuskularnem injiciranju lahko pojavi krvavitev ali modrice.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Tako kot pri vseh cepivih zaščita po cepljenju morda ne bo dosežena pri vseh osebah. Tudi po cepljenju so priporočljivi osebni zaščitni ukrepi proti pikom komarjev.

Pomožne snovi

Kalij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

Natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli.

Sočasnega dajanja cepiva VIMKUNYA z drugimi cepivi niso preučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V študijah na živalih pri podganah in kuncih niso opazili s cepivom povezanih neželenih učinkov na embriofetalni razvoj; samo pri kuncih so opazili nekaj postnatalnih učinkov, katerih klinični pomen ni znan (glejte poglavje 5.3).

Podatkov o uporabi cepiva VIMKUNYA pri nosečnicah je malo. Ti podatki ne zadostujejo za potrditev odsotnosti morebitnih učinkov cepiva VIMKUNYA na nosečnost, embriofetalni razvoj, porod in postnatalni razvoj.

Pri odločanju za cepljenje s cepivom VIMKUNYA med nosečnostjo je treba upoštevati tveganje za izpostavljenost CHIKV divjega tipa pri posamezni bolnici, gestacijsko starost in tveganje za plod ali novorojenčka.

Dojenje

Ni znano, ali se cepivo VIMKUNYA izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Upoštevati je treba koristi dojenja za razvoj in zdravje skupaj s klinično potrebo matere po cepivu VIMKUNYA ter morebitne neželene učinke cepiva VIMKUNYA na dojenega otroka.

Plodnost

Posebni študij vpliva na plodnost niso izvedli.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost pri ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa lahko nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8 „Neželeni učinki“, prehodno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši lokalni neželeni učinek na mestu injiciranja po cepljenju je bil bolečina na mestu injiciranja (24,0 %). Najpogostejši sistemski neželeni učinki, ki so jih opazili po cepljenju, so bili utrujenost (17,8 %), glavobol (16,7 %) in mialgija (16,5 %) (preglednica 1).

Seznam neželenih učinkov

Povzetek neželenih učinkov po cepljenju s cepivom VIMKUNYA (preglednica 1) temelji na analizi združenih podatkov o varnosti iz treh zaključenih študij 2. faze in dveh zaključenih študij 3. faze s 3522 udeleženci, starimi ≥ 12 let, ki so prejeli cepivo VIMKUNYA. Od tega je 3141 posameznikov prejelo enkratni 40-mikrogramski odmerek cepiva VIMKUNYA. Te udeležence so spremljali glede resnih neželenih učinkov v celotnem obdobju študije, ki je trajala 182 dni.

Neželeni učinki so navedeni v skladu s priporočenimi izrazi po MedDRA po organskih sistemih po MedDRA. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so navedeni po pogostnosti, ki je opredeljena na naslednji način:

- zelo pogosti $\geq 1/10$
- pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$
- občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
- redki $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
- zelo redki $< 1/10\ 000$

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali po cepljenju s cepivom VIMKUNYA

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja	zelo pogosti
	utrujenost	zelo pogosti
	mrzlica	pogosti
	splošno slabo počutje	pogosti
	rdečina na mestu injiciranja	občasni
	oteklina na mestu injiciranja	občasni
	pireksija	občasni
	modrice na mestu injiciranja	občasni
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	občasni
	parestezija	redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	zelo pogosti
	artralgija	pogosti
	bolečina v okončini	redki
Bolezni prebavil	navzea	pogosti
	driska	redki
	oteklina ustnic	redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfadenopatija	redki
Infekcijske in parazitske bolezni	gastroenteritis	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zamašenost nosu	občasni
	bolečina v ustih in žrelu	redki

	rinoreja	redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	občasni

Pediatrična populacija – mladostniki

Med 3522 udeleženci klinične študije, ki so prejeli cepivo VIMKUNYA, je bilo 6,2 % (n = 217) udeležencev, starih od 12 do < 18 let, ki so prejeli en 40-mikrogramski odmerek cepiva VIMKUNYA in so jih spremljali 182 dni. Varnostni profil pri mladostnikih je podoben splošnemu varnostnemu profilu pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo spremljanje vitalnih funkcij in morebitno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga virusna cepiva, oznaka ATC: še ni bila dodeljena

Mehanizem delovanja

Cepivo VIMKUNYA je adjuvantno rekombinantno beljakovinsko cepivo na osnovi VLP. VLP ne morejo okužiti celic, se razmnoževati ali povzročiti bolezn. Natančen mehanizem zaščite pred okužbo s CHIKV in/ali čikungunjo ni bil ugotovljen. Domneva se, da lahko cepivo VIMKUNYA zagotovi zaščito pred okužbo s CHIKV tako, da spodbudi nastanek nevtralizirajočih protiteles proti beljakovinom CHIKV C, E1 in E2, ki jih vsebuje cepivo VIMKUNYA, kar povzroči nevtralizacijo živega virusa. Cepivu je dodan adjuvans za ojačanje s cepivom posredovanih imunskih odzivov.

Imunogenost

Podatkov o učinkovitosti za cepivo VIMKUNYA ni na voljo. O klinični učinkovitosti se sklepa na podlagi mejne vrednosti titra nevtralizirajočih protiteles, specifičnih za CHIKV, po cepljenju.

Mejna vrednost titra nevtralizirajočih protiteles proti CHIKV v serumu (SNA – serum neutralising antibody) ≥ 100 , ki zagotavlja 80-% nevtralizacijo CHIKV, kot so izmerili pri testu nevtralizacije *in vitro*, je bila izbrana kot nadomestni označevalec, ki je najverjetneje napovednik zaščite pred boleznijo, ki jo povzroča CHIKV, in je opredeljena kot serološki odziv. To mejno vrednost so določili na podlagi prospektivne seroepidemiološke študije pri posameznikih, ki so bili predhodno izpostavljeni CHIKV, in študije s pasivnim prenosom/nadzorovano okužbo pri primatih, razen pri človeku, z uporabo združenih seroloških podatkov udeležencev, cepljenih s cepivom VIMKUNYA.

Imunogenost enkratnega 40-mikrogramskega odmerka cepiva VIMKUNYA so ocenili v dveh ključnih študijah, izvedenih v ZDA, eni klinični študiji 3. faze pri mladostnikih in odraslih, starih od 12 do < 65 let (študija 1), in eni klinični študiji 3. faze pri odraslih, starih ≥ 65 let (študija 2). Udeležence obeh študij 3. faze so spremljali 6 mesecev po cepljenju. Primarna opazovana dogodka sta bila razlika v stopnji serološkega odziva na podlagi SNA proti CHIKV (cepivo VIMKUNYA minus placebo) in geometrijska sredina titrov (GMT – geometric mean titre) SNA proti CHIKV 21 dni po cepljenju (ob študijskem obisku 22. dan). Stopnja serološkega odziva (SRR – seroresponse rate) je bila opredeljena kot odstotek posameznikov, ki so dosegli titer SNA proti CHIKV NT80 ≥ 100 . Imunsko oslabljeni posamezniki in posamezniki, ki so v 6 mesecih pred presejanjem prejeli imunosupresivna zdravila, v študiji niso smeli sodelovati.

Študija 1

Ta študija je bila ključna, randomizirana, multicentrična, s placebom nadzorovana, dvojno slepa klinična študija 3. faze z vzporednimi skupinami, ki so jo izvedli v ZDA. Skupno 3258 zdravih udeležencev, starih od 12 do < 65 let (povprečna starost 39 let [razpon od 12 do 64 let]), so v razmerju 2 : 2 : 2 : 1 znotraj posamezne starostne skupine ((od 12 do < 18 let (n = 254; 7,8 %), od 18 do < 46 let (n = 1906; 58,5 %) in od 46 do < 65 let (n = 1098; 33,7 %)) randomizirali tako, da so prejeli bodisi eno od treh zaporedno izdelanih serij cepiva VIMKUNYA v obliki enkratnega intramuskularnega 40-mikrogramskega odmerka v napolnjeni injekcijski brizgi ali placebo. V randomizirani populaciji je bilo 1591 (48,8 %) moških in 1667 (51,2 %) žensk. Ob izhodišču je bilo 69 udeležencev serološko pozitivnih (kar je bilo opredeljeno kot titer protiteles proti CHIKV na 1. dan študije (pred odmerkom) ≥ 15 (\geq spodnja meja kvantifikacije (LLOQ – lower limit of quantitation) testa)), od tega 63 udeležencev v skupini, ki je prejela cepivo VIMKUNYA, in 6 v skupini, ki je prejela placebo.

Analizirali so imunski odziv pri 2559 udeležencih (populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost [IEP – immunogenicity evaluable population]), ki so prejeli cepivo VIMKUNYA, in 424 udeležencih, ki so prejeli placebo. Vsi udeleženci iz populacije IEP so bili ob izhodišču (pred cepljenjem) serološko negativni na nevtralizirajoča protitelesa proti CHIKV. Primerjava odziva na cepivo VIMKUNYA in placebo na podlagi SNA proti CHIKV ob študijskih obiskih 8., 15., 22. in 183. dan, ki so ga izmerili kot klinično pomembno razliko v stopnji serološkega odziva in GMT, je prikazana v preglednici 2 in preglednici 3.

Preglednica 2: Stopnja serološkega odziva (SRR) na podlagi SNA proti CHIKV ob študijskih obiskih 8., 15., 22. in 183. dan v študiji 1 3. faze (starost od 12 do < 65 let) (populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost)

Dan študije	SRR na cepivo VIMKUNYA (n = 2559) n/N (%) ^a [95-% IZ] ^b	SRR na placebo (n = 424) n/N (%) ^a [95-% IZ] ^b	Razlika v SRR [95-% IZ] ^c	Vrednost p ^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

IZ = interval zaupanja; SNA = nevtralizirajoča protitelesa v serumu (serum neutralising antibody); SRR = stopnja serološkega odziva (seroresponse rate)

^a n je število udeležencev s serološkim odzivom \geq titer 100, deljeno z N, ki predstavlja skupno število udeležencev v skupini.

^b 95-% intervali zaupanja za stopnje serološkega odziva temeljijo na Wilsonovi metodi.

^c Razlika v stopnji serološkega odziva je (cepivo VIMKUNYA minus placebo); 95-% intervali zaupanja temeljijo na Newcombovi metodi hibridne ocene. Statistična superiornost v primerjavi s placebom in spodnja meja 2-stranskega 95-% IZ za razliko v stopnjah serološkega odziva med skupino, ki je prejela cepivo VIMKUNYA, in skupino, ki je prejela placebo, \geq 70 % (klinično pomembna).

^d Vrednost p je iz dvostranskega hi-kvadrat testa enakosti odstotnih deležev seroloških odzivov med skupinama.

Preglednica 3: Geometrijska sredina titrov (GMT) SNA proti CHIKV ob študijskih obiskih 8., 15., 22. in 183. dan v študiji 1 3. faze (starost od 12 do < 65 let) (populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost)

Dan študije	Cepivo VIMKUNYA (n = 2559)	Placebo (n = 424)	Vrednost p ^c
8. dan^a			
n ^b	2510	419	
GMT SNA [95-% IZ]	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-% IZ]	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-% IZ]	1618,1 [1522,1; 1720,0]	7,9 [7,0; 8,8]	< 0,0001
183. dan^a			
n ^b	2301	401	
GMT SNA [95-% IZ]	337,7 [318,3; 358,4]	8,2 [7,3; 9,1]	< 0,0001 ^d

GMT = geometrijska sredina titrov (geometric mean titre), IEP = populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost (immunogenicity evaluable population), N = celotna IEP, SNA = nevtralizirajoča protitelesa v serumu (serum neutralising antibody).

Pri rezultatih GMT so vrednostim pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ) 15 pripisali vrednost LLOQ/2 = 7,5. IEP: izpostavljeni udeleženci, ki 1. dan niso imeli izmerljivih ravni SNA proti CHIKV, pri katerih so pridobili rezultat serumskega vzorca po 22 dneh, ki ga je bilo mogoče oceniti, znotraj časovnega okna analize (od 19. do vključno 27. dne) in pri katerih ni bilo odstopanj od protokola, zaradi katerih bi bila potrebna izključitev in so jih opredelili pred zaključkom zbiranja podatkov ali razkritjem glede prejetega zdravljenja (kar je relevantno).

^a 8., 15., 22. oziroma 183. dan ustreza 7, 14, 21 oziroma 182 dnevom po cepljenju s cepivom VIMKUNYA.

^b n je število udeležencev z rezultatom vzorca, ki je bil na voljo ob navedenem obisku.

^c Ocenjene geometrijske sredine titrov, skupaj s pripadajočimi 95-% intervali zaupanja, so izpeljane iz modela ANOVA, ki vključuje mesto in skupino zdravljenja kot fiksna učinka, ob predpostavljani normalnosti logaritmskih titrov. Razmerje GMT in 95-% intervali zaupanja so izpeljani iz istega modela. Vrednost p testira ekvivalenco GMT skupine na logaritmski letvici (tj. razmerje GMT je enako 1).

^d Nominalna vrednost p (formalnih prilagoditev za večkratne primerjave niso uporabili).

Študija 2

Ta študija je bila randomizirana, s placebom nadzorovana, dvojno slepa študija 3. faze z vzporednimi skupinami, ki je imela dve skupini zdravljenja (cepivo VIMKUNYA ali placebo). To je bila multicentrična študija v ZDA, v katero je bilo vključenih 413 zdravih udeležencev, starih \geq 65 let. Udeleženci so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani tako, da so prejeli bodisi enkratni 40-mikrogramski odmerek cepiva VIMKUNYA ali placebo. Ciljna populacija so bili odrasli, stari \geq 65 let (povprečna starost 71 let [razpon od 65 do 95 let]), ki so jih stratificirali po podskupinah glede na starost (od 65 do < 75 let (n = 318; 77 %) in \geq 75 let (n = 95; 23 %)). V randomizirani populaciji je bilo 171 (41 %) moških in 242 (59 %) žensk. Udeležence te študije so spremljali 6 mesecev po imunizaciji. Ob izhodišču je bilo 15 udeležencev serološko pozitivnih (kar je bilo opredeljeno kot titer protiteles proti CHIKV 1. dan pred odmerkom \geq 15 (\geq spodnja meja kvantifikacije [LLOQ])), od tega 5 udeležencev v skupini, ki je prejela cepivo VIMKUNYA, in 10 v skupini, ki je prejela placebo. Populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost, je vključevala 372 udeležencev, od katerih je 189 udeležencev prejelo cepivo VIMKUNYA, 183 udeležencev pa placebo. Vsi ti udeleženci so bili ob izhodišču (pred cepljenjem) negativni na nevtralizirajoča protitelesa proti CHIKV.

Primerjava odziva na cepivo VIMKUNYA in placebo na podlagi SNA proti CHIKV ob študijskih obiskih 15., 22. in 183. dan, ki so ga izmerili kot klinično pomembno razliko v stopnji serološkega odziva in GMT, je prikazana v preglednici 4 in preglednici 5.

Preglednica 4: Stopnja serološkega odziva (SRR) na podlagi SNA proti CHIKV ob študijskih obiskih 15., 22. in 183. dan v študiji 2 3. faze (starost ≥ 65 let) (populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost)

Dan študije	SRR na cepivo VIMKUNYA (n = 189) n/N (%) ^a [95-% IZ] ^b	SRR na placebo (n = 183) n/N (%) ^a [95-% IZ] ^b	Razlika v SRR [95-% IZ] ^c	Vrednost p ^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

IZ = interval zaupanja; SNA = nevtralizirajoča protitelesa v serumu (serum neutralising antibody);

SRR = stopnja serološkega odziva (seroresponse rate)

^a n je število udeležencev s serološkim odzivom \geq titer 100, deljeno z N, ki predstavlja skupno število udeležencev v skupini.

^b 95-% intervali zaupanja za stopnje serološkega odziva temeljijo na Wilsonovi metodi.

^c Razlika v stopnji serološkega odziva je (cepivo VIMKUNYA minus placebo); 95-% intervali zaupanja temeljijo na Newcombovi metodi hibridne ocene. Statistična superiornost v primerjavi s placebom in spodnja meja dvostranskega 95-% IZ za razliko v stopnjah serološkega odziva med skupino, ki je prejela cepivo VIMKUNYA, in skupino, ki je prejela placebo, ≥ 70 % (klinično pomembna).

^d Vrednost p je iz dvostranskega hi-kvadrat testa enakosti odstotnih deležev seroloških odzivov med skupinama.

Preglednica 5: Geometrijska sredina titrov (GMT) SNA proti CHIKV ob študijskih obiskih 15., 22. in 183. dan v študiji 2 3. faze (starost ≥ 65 let) (populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost)

Dan študije	Cepivo VIMKUNYA (n = 189)	Placebo (n = 183)	Vrednost p ^c
15. dan^a			
n ^b	181	176	
GMT SNA [95-% IZ]	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-% IZ]	723,9 [584,1; 897,2]	8,1 [6,5; 10,0]	< 0,0001
183. dan^a			
n ^b	184	173	
GMT SNA [95-% IZ]	233,0 [194,1; 279,8]	8,3 [6,9; 10,0]	< 0,0001 ^d

GMT = geometrijska sredina titrov (geometric mean titre); IEP = populacija, pri kateri je bilo mogoče oceniti imunogenost (immunogenicity evaluable population); N = celotna IEP; SNA = nevtralizirajoča protitelesa v serumu (serum neutralising antibody).

Pri rezultatih GMT so vrednostim pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ) 15 pripisali vrednost LLOQ/2 = 7,5. IEP: izpostavljeni udeleženci, ki 1. dan niso imeli izmerljivih ravni SNA proti CHIKV, pri katerih so pridobili rezultat serumskega vzorca po 22 dneh, ki ga je bilo mogoče oceniti, znotraj časovnega okna analize (od 19. do vključno 27. dne) in pri katerih ni bilo odstopanj od protokola, zaradi katerih bi bila potrebna izključitev in so jih opredelili pred zaključkom zbiranja podatkov ali razkritjem glede prejetega zdravljenja (kar je relevantno).

^a 15., 22. oziroma 183. dan ustreza 14, 21 oziroma 182 dnevom po cepljenju s cepivom VIMKUNYA.

^b n je število udeležencev z rezultatom vzorca, ki je bil na voljo ob navedenem obisku.

^c Ocenjene geometrijske sredine titrov, skupaj s pripadajočimi 95-% intervali zaupanja, so izpeljane iz modela ANOVA, ki vključuje mesto in skupino zdravljenja kot fiksna učinka, ob predpostavljani normalnosti

logaritemskih titrov. Razmerje GMT in 95-% intervali zaupanja so izpeljani iz istega modela. Vrednost p testira ekvivalenco GMT skupine na logaritemski letvici (tj. razmerje GMT je enako 1).

^d Nominalna vrednost p (formalnih prilagoditev za večkratne primerjave niso uporabili).

V študijah 3. faze (študija 1, študija 2) so bile stopnje serološkega odziva (titer SNA proti CHIKV NT80 \geq 100) in GMT, izmerjene v skupini s cepivom VIMKUNYA 22. dan (21 dni po cepljenju), v različnih starostnih skupinah naslednje: od 12 do < 18 let: 97,0 %, GMT 2502; od 18 do < 46 let: 98,3 %, GMT 1878; od 46 do < 65 let: 97,2 %, GMT 1175; od \geq 65 do < 75 let: 87,9 %, GMT 726 in \geq 75 let: 85,0 %, GMT 716.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cepivom VIMKUNYA za eno ali več podskupin pediatrične populacije za aktivno imunizacijo za preprečevanje bolezni, ki jo povzroča CHIKV (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in lokalnega prenašanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na razvoj in razmnoževanje so izvedli pri samicah kuncev in podgan, ki so prejele večkratne odmerke cepiva VIMKUNYA pred parjenjem in med brejestjo. Pri nobeni živalski vrsti niso opazili s cepivom povezanih neželenih učinkov na plodnost pri samicah ali embriofetalni razvoj. Pri kuncih, ne pa tudi pri podganah, so opazili znižanje indeksa postnatalnega preživetja; pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
kalijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev citrat
voda za injekcije

Za adsorbent glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Podatki o stabilnosti kažejo, da je cepivo stabilno 4 ure, če ga shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 25 °C, in najmanj 24 ur, če ga shranjujete pri temperaturi od 0 °C do 2 °C. Po izteku tega obdobja je treba cepivo VIMKUNYA nemudoma uporabiti ali zavreči. Te podatke lahko zdravstveni delavci uporabijo kot smernice samo v primeru kratkotrajnih temperaturnih odstopanj.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Vrsta obojnine

0,8 ml suspenzije v enoodmerni napolnjeni injekcijski brizgi, ki jo sestavljajo stekleno telo (iz stekla tipa I), nastavek Luer-lock (iz polikarbonata), togi pokrovček (iz prozornega polipropilena), gumijasta zaporka (iz mešanice izoprena in bromobutila), gumijasti batni zamašek (iz klorobutilne gume), potisni bat (iz belega polipropilena) in oprijemalo za prste (iz belega polipropilena).

Napolnjena injekcijska brizga je zaščiten s pladnjem, ki je priložen v škatli.

Pakiranje

Velikost pakiranja 1 enoodmerna napolnjena injekcijska brizga (0,8 ml) brez igle.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

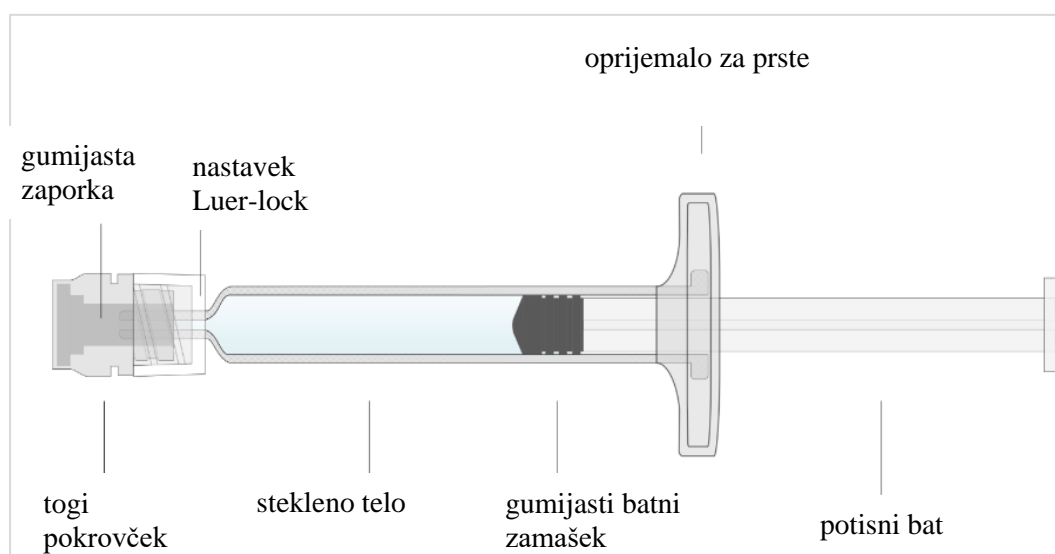
Navodila za rokovanje s cepivom in dajanje

S cepivom mora rokovati zdravstveni delavec in pri tem uporabljati aseptično tehniko za zagotovitev sterilnosti odmerka.

Cepiva VIMKUNYA ne mešajte z drugimi cepivi v isti injekcijski brizgi ali viali.

Priprava za uporabo

- Škatlo s cepivom vzemite iz hladilnika (2 °C do 8 °C).



Pregled napolnjene injekcijske brizge

- Pladenj z napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz škatle.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo primite za telo in jo vzemite s pladnja.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo preglejte in preverite, ali je na njej kar koli neobičajnega in ali morda pušča. Če opazite kakršno koli pomanjkljivost, napolnjene injekcijske brizge ne uporabite.
- Cepivo VIMKUNYA je pred pretresanjem bistra tekočina z belo usedlino.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo tik pred uporabo močno pretresite, da dobite homogeno suspenzijo. Po pretresanju mora biti suspenzija bela, motna tekočina brez vidnih tujih delcev. Preglejte suspenzijo glede spremembe barve in delcev. Če opazite kar koli od tega, cepiva ne smete uporabiti.

Dajanje cepiva

- Primite telo napolnjene injekcijske brizge, tako da je konica obrnjena navzgor, in z napolnjene injekcijske brizge previdno odvijte pokrovček Luer-lock. Konice ne poskušajte odtrgati ali potegniti dol, saj lahko s tem poškodujete injekcijsko brizgo.
- Pakiranje ne vsebuje igle. Uporabite sterilno iglo ustrezne velikosti za intramuskularno injiciranje glede na velikost in telesno maso bolnika.
- Sterilno iglo pritrdite na napolnjeno injekcijsko brizgo in se prepričajte, da je igla čvrsto nameščena na injekcijski brizgi.
- Po pretresanju je cepivo VIMKUNYA homogena bela, motna suspenzija brez vidnih tujih delcev. Če cepivo ni homogena suspenzija, injekcijsko brizgo pred uporabo močno pretresite, da jo ponovno suspendirate.
- Dajte celoten odmerek v obliki intramuskularne injekcije v deltoidno mišico nadlakti, tako da na rahlo pritisnete potisni bat in ga pritiskate, dokler iz injekcijske brizge ne iztisnete celotne vsebine in tako ne dokončate injiciranja.
- Cepivo VIMKUNYA je samo za intramuskularno uporabo. Ne injicirajte ga intravensko, intradermalno ali subkutano.
- Injekcijo je treba dati v 4 urah po odvzemu napolnjene injekcijske brizge iz hladilnika (2 °C do 8 °C).
- Podatki o stabilnosti med uporabo kažejo, da je cepivo stabilno 4 ure, če ga shranjujete pri temperaturi od 8 °C do 25 °C, in najmanj 24 ur, če ga shranjujete pri temperaturi od 0 °C do 2 °C. Z mikrobiološkega vidika je cepivo treba uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

Odlaganje

- Cepivo zavržite, če ga ne uporabite v 4 urah po odvzemu napolnjene injekcijske brizge iz hladilnika s temperaturo od 2 °C do 8 °C.
- Injekcijsko brizgo po uporabi zavržite.

Odstranjevanje

- Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1916/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.