

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VIMKUNYA suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Chikungunyavaccin (recombinant, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis (0,8 ml) bevat 40 microgram eiwit van virusachtige deeltjes (*virus-like particles*^{1,2}, VLP) van het chikungunyavirus (CHIKV), geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide.

¹ geproduceerd in humane embryonale niercellen door recombinant-DNA-technologie.

² afkomstig van de Senegal-stam 37997 van CHIKV, bestaande uit het capside-eiwit (C) en de envelopeiwitten E1 en E2 van CHIKV.

Gehydrateerd aluminiumhydroxide (ongeveer 300 microgram Al³⁺ per dosis van 0,8 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Voorafgaand aan schudden is het vaccin een heldere vloeistof met wit precipitaat.

pH: 6,6-8,2

Osmolaliteit: 320-390 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VIMKUNYA is geïndiceerd voor actieve immunisatie voor de preventie van ziekte veroorzaakt door het chikungunyavirus (CHIKV) bij personen van 12 jaar en ouder.

Dit vaccin moet worden gebruikt conform de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Er moet een enkelvoudige dosis van 0,8 ml worden toegediend.

Ouderen

Bij oudere personen van ≥ 65 jaar is geen aanpassing van de dosis vereist.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van VIMKUNYA bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Het vaccin moet met een intramusculaire (i.m.) injectie worden toegediend in de deltaspier.

VIMKUNYA mag niet intraveneus, intradermaal of subcutaan worden toegediend.

Onmiddellijk vóór gebruik moet de voorgevulde spuit krachtig worden geschud om een homogene suspensie te verkrijgen.

Voor instructies over het hanteren en afvoeren van afvalmateriaal, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Een passende medische behandeling die wordt toegepast om onmiddellijk allergische reacties te behandelen, moet onmiddellijk beschikbaar zijn ingeval na toediening van VIMKUNYA een acute anafylactische reactie optreedt.

Immuungecompromitteerde personen

De veiligheid en werkzaamheid van VIMKUNYA zijn niet geëvalueerd bij patiënten met immunodeficiëntie en patiënten die met systemische immunosuppressiva worden behandeld. Het is niet bekend of bij personen met een verminderde immuunrespons, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld, dezelfde respons op het vaccinschema wordt opgewekt als bij immuuncompetente personen.

Angstgerelateerde reacties

Zoals met alle injecteerbare vaccins kunnen in verband met vaccinatie angstgerelateerde reacties optreden, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, als psychogene respons op de injectie met een naald. Het is belangrijk dat er voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

De vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die een acute ziekte met hoge koorts of een acute infectie hebben. Bij de aanwezigheid van een lichte infectie en/of lage koorts hoeft vaccinatie doorgaans niet te worden uitgesteld.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals met andere intramusculaire injecties is voorzichtigheid geboden bij toediening van het vaccin aan personen die met anticoagulantia worden behandeld, of personen met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat na intramusculaire injectie een bloeding of blauwe plek kan optreden bij deze personen.

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin

Zoals met elk vaccin wordt mogelijk niet bij alle personen bescherming opgewekt na de vaccinatie. Het is raadzaam om na de vaccinatie persoonlijke beschermingsmaatregelen tegen muggenbeten te handhaven.

Hulpstoffen

Kalium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van VIMKUNYA met andere vaccins is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In dieronderzoek zijn geen vaccingerelateerde nadelige effecten op de embryofetale ontwikkeling waargenomen bij ratten en konijnen; enige postnatale effecten waarvan de klinische relevantie niet bekend is, zijn uitsluitend bij konijnen waargenomen (zie rubriek 5.3).

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van VIMKUNYA bij zwangere vrouwen. Deze gegevens zijn niet voldoende om te concluderen dat er geen potentiële effecten van VIMKUNYA zijn op de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, geboorte en postnatale ontwikkeling.

Bij beslissingen over toediening van VIMKUNYA tijdens de zwangerschap moet rekening worden gehouden met het risico voor de persoon bij blootstelling aan wildtype-CHIKV, de duur van de zwangerschap, en de risico's voor de foetus of pasgeborene.

Borstvoeding

Het is niet bekend of VIMKUNYA in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor het met moedermelk gevoede kind kan niet worden uitgesloten. De ontwikkelings- en gezondheidsvoordelen van borstvoeding moeten in overweging worden genomen, samen met de klinische behoefte van de moeder aan VIMKUNYA en eventuele potentieel nadelige effecten van VIMKUNYA op het met moedermelk gevoede kind.

Vruchtbaarheid

Er is geen specifiek onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die worden vermeld in rubriek 4.8 'Bijwerkingen', kunnen echter tijdelijk invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende lokale bijwerking op de injectieplaats na toediening van het vaccin was injectieplaatspijn (24,0%). De meest voorkomende systemische bijwerkingen die zijn waargenomen na vaccinatie, waren vermoeidheid (17,8%), hoofdpijn (16,7%) en myalgie (16,5%) (tabel 1).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm na toediening van VIMKUNYA (tabel 1) is gebaseerd op een analyse van de gepoolde veiligheidsgegevens die zijn verzameld uit drie voltooide fase 2-onderzoeken en twee voltooide fase 3-onderzoeken met 3.522 deelnemers van ≥ 12 jaar die VIMKUNYA kregen. Van deze deelnemers kregen 3.141 personen een enkelvoudige dosis van 40 microgram VIMKUNYA. Deze deelnemers werden gemonitord op ernstige ongewenste voorvallen gedurende de gehele onderzoeksperiode van 182 dagen.

Bijwerkingen worden weergegeven als voorkeurstermen van MedDRA volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA. De gemelde bijwerkingen worden gegeven in overeenstemming met de volgende frequentie:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld na toediening van VIMKUNYA

Systeem/orgaanklasse van MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatspijn	Zeer vaak
	Vermoeidheid	Zeer vaak
	Koude rillingen	Vaak
	Malaise	Vaak
	Injectieplaatsroodheid	Soms
	Zwelling van injectieplaats	Soms
	Pyrexie	Soms
	Injectieplaatskneuzing	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Soms
	Paresthesie	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie	Zeer vaak
	Artralgie	Vaak

	Pijn in extremiteit	Zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Vaak
	Diarree	Zelden
	Lipzwellings	Zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfadenopathie	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Gastro-enteritis	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Neusverstopping	Soms
	Orofaryngeale pijn	Zelden
	Rinorroe	Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Soms

Pediatrische patiënten - adolescenten

Van de 3.522 deelnemers aan de klinische onderzoeken met VIMKUNYA was 6,2% (n = 217) tussen 12 en < 18 jaar; zij kregen één dosis van 40 microgram VIMKUNYA met een follow-up van 182 dagen. Het veiligheidsprofiel bij adolescenten is vergelijkbaar met het algemene veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek zijn geen gevallen van overdosering gemeld. In geval van overdosering worden monitoring van de vitale functies en mogelijke symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige virusvaccins, ATC-code: nog niet toegewezen

Werkingsmechanisme

VIMKUNYA is een geadjuveerd recombinant-eiwitvaccin van VLP. VLP's kunnen cellen niet infecteren, kunnen zich niet vermenigvuldigen en kunnen geen ziekte veroorzaken. Het exacte mechanisme van bescherming tegen CHIKV-infectie en/of ziekte is niet vastgesteld. Verondersteld wordt dat VIMKUNYA bescherming tegen een CHIKV-infectie kan induceren door het induceren van neutraliserende antistoffen tegen de CHIKV-eiwitten C, E1 en E2 die in VIMKUNYA aanwezig zijn, wat leidt tot neutralisatie van het levende virus. Een adjuvans is toegevoegd om de mate van vaccingemedieerde immuunrespons te vergroten.

Immunogeniciteit

Er zijn geen werkzaamheidsgegevens beschikbaar voor VIMKUNYA. De klinische werkzaamheid werd afgeleid van een titerdrempelwaarde voor CHIKV-specifieke neutraliserende antistof na vaccinatie.

Als drempelwaarde werd een titer van neutraliserende serumantistof (SNA) tegen CHIKV ≥ 100 , die 80% neutralisatie van CHIKV biedt, zoals bepaald met een neutraliserende assay *in vitro*, gekozen als surrogaatmarker die waarschijnlijk bescherming voorspelt tegen de door CHIKV veroorzaakte ziekte, de zogenaamde serorespons. Deze drempelwaarde werd bepaald op basis van een prospectief sero-epidemiologisch onderzoek met personen die eerder waren blootgesteld aan CHIKV en een onderzoek met niet-humane primaten (NHP) naar passieve overdracht/challenge, waarbij gepoold serum werd gebruikt van deelnemers die het VIMKUNYA-vaccin hadden gekregen.

De immunogeniciteit van een enkelvoudige dosis van 40 microgram VIMKUNYA werd geëvalueerd in twee kernonderzoeken die zijn uitgevoerd in de VS: één klinisch fase 3-onderzoek met adolescenten en volwassenen van 12 tot < 65 jaar (onderzoek 1) en één klinisch fase 3-onderzoek met volwassenen van ≥ 65 jaar (onderzoek 2). De deelnemers in beide fase 3-onderzoeken werden gevolgd tot 6 maanden na vaccinatie. De twee coprimeaire eindpunten waren het verschil in seroresponspercentage van SNA tegen CHIKV (VIMKUNYA-vaccin minus placebo) en de geometrisch gemiddelde titer (GMT) van SNA tegen CHIKV 21 dagen na vaccinatie (onderzoeksbezoek van dag 22). Het seroresponspercentage (SRR) werd gedefinieerd als het percentage personen die een NT80-titer van SNA tegen CHIKV van ≥ 100 bereikten. Immuungecompromitteerde personen en personen die eerder immunosuppressiva hadden gekregen binnen 6 maanden vóór de screeningsmedicaties, werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

Onderzoek 1

Dit onderzoek was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind klinisch fase 3-kernonderzoek met parallelle groepen dat in meerdere centra is uitgevoerd in de VS. In totaal werden 3.258 gezonde deelnemers tussen 12 en < 65 jaar (gemiddelde leeftijd 39 jaar [bereik: 12 tot 64 jaar]) gerandomiseerd in een verhouding van 2:2:2:1 binnen elke leeftijdscategorie (12 tot < 18 jaar [n = 254; 7,8%], 18 tot < 46 jaar [n = 1.906; 58,5%] en 46 tot < 65 jaar [n = 1.098; 33,7%]) naar toediening van een van drie opeenvolgend geproduceerde partijen van VIMKUNYA als een enkelvoudige intramusculaire dosis van 40 microgram in een voorgevulde spuit, of placebo. De gerandomiseerde populatie bestond uit 1.591 mannen (48,8%) en 1.667 vrouwen (51,2%). Er waren 69 seropositieve deelnemers bij de uitgangssituatie, gedefinieerd als anti-CHIKV-titer ≥ 15 ($\geq$ ondergrens van kwantificatie [*lower limit of quantitation*, LLOQ] van de assay) op dag 1 vóór de dosis, waarvan 63 deelnemers in de VIMKUNYA-groep en 6 in de placebogroep.

De immuunrespons werd geanalyseerd van 2.559 deelnemers (evalueerbare immunogeniciteitspopulatie [*immunogenicity evaluable population*, IEP]) die VIMKUNYA kregen en van 424 deelnemers die placebo kregen. Alle deelnemers van de IEP waren seronegatief bij de uitgangssituatie (vóór vaccinatie) voor neutraliserende antistoffen tegen CHIKV. De vergelijking van de anti-CHIKV-SNA-respons tussen VIMKUNYA en placebo bij het onderzoeksbezoek op dag 8, 15, 22 en 183, zoals bepaald met het klinisch relevante verschil in seroresponspercentage en GMT, wordt weergegeven in tabel 2 en tabel 3.

Tabel 2: Anti-CHIKV-seroresponspercentage (SRR) van SNA bij bezoek op dag 8, 15, 22 en 183 voor fase 3-onderzoek 1 (12 tot < 65 jaar oud) (evalueerbare immunogeniciteitspopulatie)

Onderzoeksdag	SRR VIMKUNYA (n = 2.559) n/N (%) ^a [95%-BI] ^b	SRR placebo (n = 424) n/N (%) ^a [95%-BI] ^b	Vershil in SRR [95%-BI] ^c	p-waarde ^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%)	5/424 (1,2%)	96,6% [95,0%; 97,5%]	< 0,0001

	[97,2%; 98,3%]	[0,5%; 2,7%]		
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

BI = betrouwbaarheidsinterval; SNA = neutraliserende serumantistof, SRR = seroresponspercentage

^a n is het aantal deelnemers met een seroresponstiter ≥ 100 , gedeeld door N, het totale aantal deelnemers in de groep.

^b 95%-BI's van seroresponspercentages zijn gebaseerd op de Wilson-methode.

^c Het verschil in seroresponspercentage is: VIMKUNYA minus placebo; 95%-BI's zijn gebaseerd op de hybride Newcombe-scoremethode. Statistische superioriteit ten opzichte van placebo en ondergrens van het 2-zijdig 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentages tussen de VIMKUNYA-groep en de placebogroep $\geq 70\%$ (beschouwd als klinisch significant).

^d p-waarde afkomstig van een tweezijdige chi-kwadraattoets van gelijkheid van seroresponspercentages tussen de groepen.

Tabel 3: Anti-CHIKV-GMT (geometrisch gemiddelde titer) van SNA bij bezoek op dag 8, 15, 22 en 183 voor fase 3-onderzoek 1 (12 tot < 65 jaar oud) (evalueerbare immunogeniciteitspopulatie)

Onderzoeksdag	VIMKUNYA (n = 2.559)	Placebo (n = 424)	p-waarde ^c
Dag 8^a			
n ^b	2.510	419	
GMT van SNA [95%-BI]	93,4 [87,2; 100,0]	7,4 [6,5; 8,4]	< 0,0001 ^d
Dag 15^a			
n ^b	2.434	395	
GMT van SNA [95%-BI]	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	
GMT van SNA [95%-BI]	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	
GMT van SNA [95%-BI]	337,7 [318,3; 358,4]	8,2 [7,3; 9,1]	< 0,0001 ^d

GMT = geometrisch gemiddelde titer, IEP = *Immunogenicity Evaluable Population* (evalueerbare immunogeniciteitspopulatie), N = totale IEP, SNA = neutraliserende serumantistof.

GMT-resultaten lager dan 15, de ondergrens van kwantificatie (*lower limit of quantitation*, LLOQ), kregen de waarde LLOQ/2 = 7,5 toegewezen.

IEP: blootgestelde deelnemers bij wie SNA tegen CHIKV op dag 1 niet kon worden bepaald, hadden een evalueerbaar serummonsterresultaat op dag 22 binnen het analysevenster (van dag 19 tot en met 27) en hadden geen uitsluitende protocolafwijkingen zoals gedefinieerd vóór vergrendeling van de database of opheffing van de blinding (zoals van toepassing).

^a Dag 8, 15, 22 en 183, overeenkomend met respectievelijk 7, 14, 21 en 182 dagen na vaccinatie met VIMKUNYA.

^b n is het aantal deelnemers van wie een monsterresultaat beschikbaar was bij het vermelde bezoek.

^c Schattingen van geometrisch gemiddelde titer, in combinatie met hun 95%-BI, zijn afgeleid van een ANOVA-model met plaats en behandelingsgroep als vaste effecten, met de veronderstelling van normaliteit van de logtiters. De verhouding van GMT en 95%-BI's zijn afgeleid van hetzelfde model. Met de p-waarde wordt de equivalentie van GMT van de groep op de logschaal getoetst (d.w.z. verhouding van GMT gelijk aan 1).

^d Nominale p-waarde (er werden geen formele aanpassingen gedaan voor meerdere vergelijkingen).

Onderzoek 2

Dit onderzoek was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind fase 3-onderzoek met de opzet van twee parallelle behandelingsgroepen (VIMKUNYA of placebo). Dit was een multicenteronderzoek in de VS waarin 413 gezonde deelnemers van ≥ 65 jaar werden opgenomen. De deelnemers werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel een enkelvoudige dosis van 40 microgram VIMKUNYA of placebo. De beoogde populatie bestond uit volwassenen van ≥ 65 jaar (gemiddelde leeftijd 71 jaar [bereik: 65 tot 95 jaar]), gestratificeerd volgens leeftijdssubgroepen (65 tot < 75 jaar [n = 318; 77%] en ≥ 75 jaar [n = 95; 23%]). De gerandomiseerde populatie bestond uit 171 mannen (41%) en 242 vrouwen (59%). De deelnemers in dit onderzoek werden gevolgd tot en met 6 maanden na immunisatie. Er waren 15 seropositieve deelnemers bij de uitgangssituatie,

gedefinieerd als anti-CHIKV-titer ≥ 15 ($\geq$ ondergrens van kwantificatie [*lower limit of quantitation*, LLOQ]) op dag 1 vóór de dosis, waarvan 5 deelnemers in de VIMKUNYA-groep en 10 in de placebogroep. De evalueerbare immunogeniciteitspopulatie bestond uit 372 deelnemers, van wie 189 deelnemers VIMKUNYA kregen en 183 deelnemers placebo. Al deze deelnemers waren bij de uitgangssituatie (vóór vaccinatie) negatief voor neutraliserende antistoffen tegen CHIKV.

De vergelijking van de anti-CHIKV-SNA-respons tussen VIMKUNYA en placebo bij het onderzoeksbezoek op dag 15, 22 en 183, zoals bepaald met het klinisch relevante verschil in seroresponspercentage en GMT, wordt weergegeven in tabel 4 en tabel 5.

Tabel 4: Anti-CHIKV-seroresponspercentage (SRR) van SNA bij bezoek op dag 15, 22 en 183 voor fase 3-onderzoek 2 (≥ 65 jaar oud) (evalueerbare immunogeniciteitspopulatie)

Onderzoeksdag	SRR VIMKUNYA (n = 189) n/N (%) ^a [95%-BI] ^b	SRR placebo (n = 183) n/N (%) ^a [95%-BI] ^b	Vershil in SRR [95%-BI] ^c	p-waarde ^d
Dag 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
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

BI = betrouwbaarheidsinterval; SNA = neutraliserende serumantistof, SRR = seroresponspercentage

^a n is het aantal deelnemers met een seroresponstiter ≥ 100 , gedeeld door N, het totale aantal deelnemers in de groep.

^b 95%-BI's van seroresponspercentages zijn gebaseerd op de Wilson-methode.

^c Het verschil in seroresponspercentage is: VIMKUNYA minus placebo; 95%-BI's zijn gebaseerd op de hybride Newcombe-scoremethode. Statistische superioriteit ten opzichte van placebo en ondergrens van het tweezijdig 95%-BI voor het verschil in seroresponspercentages tussen de VIMKUNYA-groep en de placebogroep $\geq 70\%$ (beschouwd als klinisch significant).

^d p-waarde afkomstig van een tweezijdige chi-kwadraattoets van gelijkheid van seroresponspercentages tussen de groepen.

Tabel 5: Anti-CHIKV-GMT (geometrisch gemiddelde titer) van SNA bij bezoek op dag 15, 22 en 183 voor fase 3-onderzoek 2 (≥ 65 jaar oud) (evalueerbare immunogeniciteitspopulatie)

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

GMT = geometrisch gemiddelde titer, IEP = *Immunogenicity Evaluable Population* (evalueerbare immunogeniciteitspopulatie), N = totale IEP, SNA = neutraliserende serumantistof.

GMT-resultaten lager dan 15, de ondergrens van kwantificatie (*lower limit of quantitation*, LLOQ), kregen de waarde LLOQ/2 = 7,5 toegewezen.

IEP: blootgestelde deelnemers bij wie SNA tegen CHIKV op dag 1 niet kon worden bepaald, hadden een evalueerbaar serummonsterresultaat op dag 22 binnen het analysevenster (van dag 19 tot en met 27) en hadden

geen uitsluitende protocolafwijkingen zoals gedefinieerd vóór vergrendeling van de database of opheffing van de blinding (zoals van toepassing).

^a Dag 15, 22 en 183, overeenkomend met respectievelijk 14, 21 en 182 dagen na vaccinatie met VIMKUNYA.

^b n is het aantal deelnemers van wie een monsterresultaat beschikbaar was bij het vermelde bezoek.

^c Schattingen van geometrisch gemiddelde titer, in combinatie met hun 95%-BI, zijn afgeleid van een ANOVA-model met plaats en behandelingsgroep als vaste effecten, met de veronderstelling van normaliteit van de logtiters. De verhouding van GMT en 95%-BI's zijn afgeleid van hetzelfde model. Met de p-waarde wordt de equivalentie van GMT van de groep op de logschaal getoetst (d.w.z. verhouding van GMT gelijk aan 1).

^d Nominale p-waarde (er werden geen formele aanpassingen gedaan voor meerdere vergelijkingen).

In de fase 3-onderzoeken (onderzoek 1, onderzoek 2) waren bij de verschillende leeftijdsgroepen seroresponspercentage (anti-CHIKV-NT₈₀-titer van SNA $\geq$ 100) en de GMT, gemeten in de VIMKUNYA-groep op dag 22 (21 dagen na vaccinatie), als volgt: 12 tot < 18 jaar: 97,0%, GMT = 2.502; 18 tot < 46 jaar: 98,3%, GMT = 1.878; 46 tot < 65 jaar: 97,2%, GMT = 1.175; $\geq$ 65 tot < 75 jaar: 87,9%, GMT = 726; en $\geq$ 75 jaar: 85,0%, GMT = 716.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met VIMKUNYA in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor actieve immunisatie voor de preventie van ziekte veroorzaakt door het chikungunyavirus (CHIKV) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en lokale verdraagbaarheid.

Reproductietoxiciteit

Onderzoeken op het gebied van ontwikkelings- en reproductietoxiciteit zijn uitgevoerd bij vrouwelijke konijnen en ratten met toediening van meervoudige doses van VIMKUNYA vóór het paren en tijdens de dracht. Bij geen enkele diersoort zijn vaccingerelateerde nadelige effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid of embryofetale ontwikkeling waargenomen. Een daling van de postnatale overlevingsindex werd waargenomen bij konijnen, maar niet bij ratten; de relevantie van deze bevinding voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose

Dikaliumpfosfaat

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Natriumcitraat

Water voor injectie

Voor het adsorbens, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit vaccin niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Stabiliteitsgegevens duiden erop dat het vaccin stabiel is gedurende 4 uur indien bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 25 °C en gedurende ten minste 24 uur indien bewaard bij 0 °C tot 2 °C. Aan het einde van deze periode moet VIMKUNYA onmiddellijk worden gebruikt of weggegooid. Deze gegevens zijn uitsluitend bedoeld als leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bij een tijdelijke temperatuuroverschrijding.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aard van de verpakking

0,8 ml suspensie in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik bestaande uit een glazen cilinder (type I-glas), luerlockadapter (polycarbonaat), stugge dop (transparant polypropyleen), rubberen sluiting (mengsel van isopreen-broombutyl), rubberen plunjerstop (chloorbutylrubber), plunjerstaaf (wit polypropyleen) en vingerflens (wit polypropyleen).

De voorgevulde spuit wordt beschermd door een tray in een kartonnen doos.

Presentatie

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (0,8 ml) zonder naald.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit vaccin buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

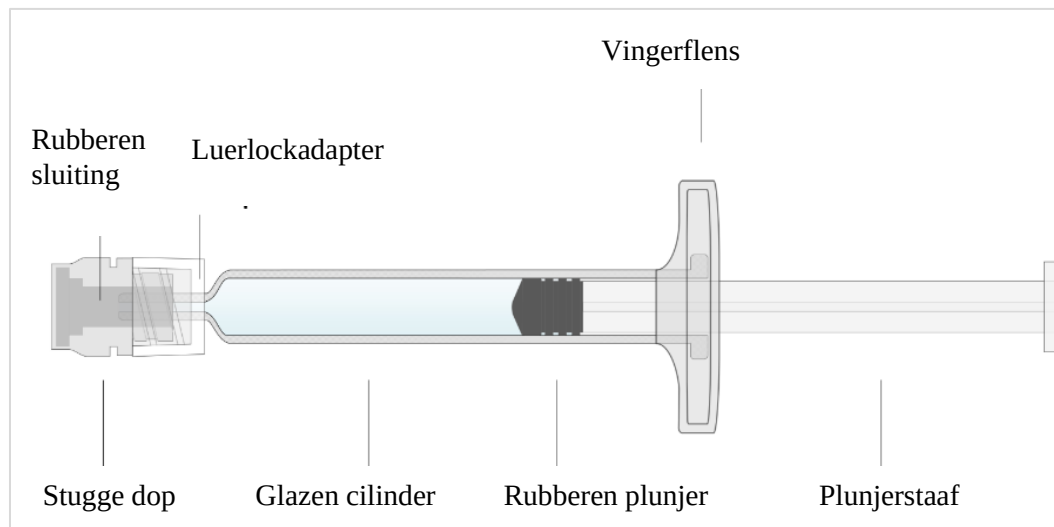
Gebruiksaanwijzingen en toediening

Het vaccin moet worden gebruikt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met gebruikmaking van een aseptische techniek om de steriliteit van de dosis te waarborgen.

VIMKUNYA mag niet met een ander vaccin in dezelfde spuit of injectieflacon gemengd worden.

Gereedmaken voor gebruik

- Neem de doos met het vaccin uit de koelkast (2 °C tot 8 °C).



De voorgevulde spuit inspecteren

- Neem de tray met de voorgevulde spuit uit de doos.
- Pak de voorgevulde spuit aan de cilinder vast en neem de spuit uit de tray.
- Inspecteer de voorgevulde spuit op een eventueel abnormaal uiterlijk of lekken. Als defecten worden vastgesteld, mag de voorgevulde spuit niet gebruikt worden.
- Vóór het schudden is VIMKUNYA een heldere vloeistof met wit precipitaat.
- Schud de voorgevulde spuit onmiddellijk vóór gebruik krachtig om een homogene suspensie te verkrijgen. Na het schudden moet de suspensie een witte, troebele vloeistof zonder zichtbare vreemde deeltjes zijn. Inspecteer de suspensie op verkleuring en deeltjes. Dien het vaccin niet toe als een van deze te zien zijn.

Het vaccin toedienen

- Houd de cilinder van de voorgevulde spuit vast met de spuitopening omhoog gericht en schroef de luerlockdop voorzichtig los van de voorgevulde spuit. Probeer niet de punt eraf te breken of trekken, omdat dit de spuit kan beschadigen.
- Deze verpakking bevat geen naald. Gebruik een steriele naald in de juiste maat voor een intramusculaire injectie, afhankelijk van de lengte en het gewicht van de patiënt.
- Bevestig de steriele naald op de voorgevulde spuit en zorg dat de naald stevig vastzit op de spuit.
- Na het schudden is VIMKUNYA een homogene, witte, troebele suspensie zonder zichtbare vreemde deeltjes. Als het vaccin geen homogene suspensie is, schud de spuit dan krachtig om het te resuspenderen vóór toediening.
- Dien de volledige dosis toe als een i.m. injectie in de deltaspiet van de bovenarm, door de plunjerstaaf gelijkmatig in te drukken en de druk op de staaf te handhaven totdat de volledige inhoud van de spuit eruit verwijderd is en de injectie voltooid is.
- VIMKUNYA is uitsluitend bestemd voor i.m. toediening. Het mag niet intraveneus, intradermaal of subcutaan worden toegediend.
- Na uitnemen van de voorgevulde spuit uit de koelkast (2 °C tot 8 °C) moet de injectie binnen 4 uur worden toegediend.
- Stabiliteitsgegevens bij gebruik duiden erop dat het vaccin stabiel is gedurende 4 uur indien bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 25 °C en gedurende ten minste 24 uur indien bewaard bij 0 °C tot 2 °C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaarperiodes en -condities van vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Weggooien

- Gooi dit vaccin weg als het niet wordt gebruikt binnen 4 uur nadat de voorgevulde spuit uit de koelkast (2 °C tot 8 °C) is gehaald.
- Gooi de spuit na gebruik weg.

Afvoeren

- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1916/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VIMKUNYA, suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin contre le chikungunya (recombinant, adsorbé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,8 mL) contient 40 microgrammes de pseudo-particules virales^{1,2} (PPV) apparentées aux protéines du virus du chikungunya (CHIKV) adsorbées sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté.

¹ produites dans des cellules rénales embryonnaires humaines par la technologie de l'ADN recombinant.

² issues de la souche sénégalaise 37997 du CHIKV, constituées d'une protéine de capsid (C) et de protéines d'enveloppe E1 et E2 du CHIKV.

Hydroxyde d'aluminium hydraté (environ 300 microgrammes d'Al³⁺ par dose de 0,8 mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Avant agitation, le vaccin est un liquide limpide contenant un précipité blanc.

pH : 6,6-8,2

Osmolalité : 320-390 mOsmol/kg

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VIMKUNYA est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie causée par le virus du chikungunya (CHIKV) chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Une dose unique de 0,8 mL doit être administrée.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées de ≥ 65 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VIMKUNYA chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré en injection intramusculaire (IM) dans le muscle deltoïde.

VIMKUNYA ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, intradermique ou sous-cutanée.

La seringue préremplie doit être agitée vigoureusement juste avant utilisation de façon à obtenir une suspension homogène.

Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin et l'élimination des déchets, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Un traitement médical approprié pour la prise en charge des réactions allergiques immédiates doit être tenu à disposition au cas où une réaction anaphylactique aiguë surviendrait après l'administration de VIMKUNYA.

Personnes immunodéprimées

La sécurité et l'efficacité de VIMKUNYA n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une immunodéficience et ceux utilisant des traitements immunosuppresseurs par voie systémique. On ne sait pas si la réponse induite par la vaccination chez les personnes dont les capacités de réponse immunitaire sont altérées, y compris celles recevant un traitement immunosuppresseur, sera la même que chez les personnes immunocompétentes.

Réactions liées à l'anxiété

Comme avec tout vaccin injectable, des réactions liées à l'anxiété, y compris des réactions vaso-vagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress, peuvent se produire en association avec la vaccination, reflétant une réponse psychogène à l'injection avec une aiguille. Il est important de prendre des précautions pour éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une maladie fébrile aiguë sévère ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une faible fièvre ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombocytopénie et troubles de la coagulation

Comme avec les autres injections intramusculaires, le vaccin doit être administré avec précaution aux personnes recevant un traitement anticoagulant ou celles présentant une thrombopénie ou un quelconque trouble de la coagulation (tel qu'une hémophilie) car des saignements ou des ecchymoses pourraient survenir après une injection intramusculaire chez ces personnes.

Limites d'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, la réponse protectrice peut ne pas être obtenue chez toutes les personnes après la vaccination. Il est recommandé de continuer à prendre des mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustique après la vaccination.

Excipients

Potassium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée.

L'administration concomitante de VIMKUNYA avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Lors des études effectuées chez l'animal, aucun effet lié au vaccin sur le développement embryo-fœtal n'a été observé chez le rat et le lapin ; certains effets post-natals, dont la pertinence clinique n'est pas connue, ont été observés chez le lapin uniquement (voir rubrique 5.3).

Il existe des données limitées sur l'utilisation de VIMKUNYA chez la femme enceinte. Ces données sont insuffisantes pour permettre de conclure sur l'absence d'effets potentiels de VIMKUNYA sur la grossesse, le développement embryofœtal, l'accouchement et le développement post-natal.

La décision d'administrer VIMKUNYA pendant la grossesse devra être prise en tenant compte du risque individuel d'exposition au CHIKV de type sauvage, de l'âge gestationnel et des risques pour le fœtus ou le nouveau-né.

Allaitement

On ne sait pas si VIMKUNYA est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant devront être pris en compte en regard de la nécessité clinique d'utiliser VIMKUNYA chez la mère et des effets indésirables éventuels de VIMKUNYA chez l'enfant allaité.

Fertilité

Aucune étude spécifique n'a été réalisée concernant la fertilité.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, certains des effets mentionnés dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » pourraient altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La plus fréquente réaction indésirable locale après l'administration du vaccin a été la douleur au site d'injection (24,0 %). Les réactions indésirables systémiques les plus fréquemment observées après la vaccination ont été la fatigue (17,8 %), les céphalées (16,7 %) et la myalgie (16,5 %) (tableau 1).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau résumé des effets indésirables après administration de VIMKUNYA (tableau 1) s'appuie sur l'analyse des données de tolérance groupées issues de trois études de phase II terminées et de deux études de phase III terminées, menées chez 3 522 participants âgés de ≥ 12 ans ayant reçu VIMKUNYA. Parmi ces derniers, 3 141 personnes ont reçu une dose unique de 40 microgrammes de VIMKUNYA. Ces participants ont été suivis afin de détecter la survenue d'événements indésirables graves pendant toute la durée de l'étude, à savoir 182 jours.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA en utilisant les termes préférentiels MedDRA. Les effets indésirables rapportés sont classés selon les fréquences suivantes :

- Très fréquent : $\geq 1/10$
- Fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$
- Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
- Rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
- Très rare : $< 1/10\ 000$

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés après administration de VIMKUNYA

Classe de système d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection	Très fréquent
	Fatigue	Très fréquent
	Frissons	Fréquent
	Malaise	Fréquent
	Rougeur au site d'injection	Peu fréquent
	Gonflement au site d'injection	Peu fréquent
	Fièvre	Peu fréquent
	Ecchymose au site d'injection	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Sensation vertigineuse	Peu fréquent
	Paresthésie	Rare
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Très fréquent
	Arthralgie	Fréquent

	Douleur dans les extrémités	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
	Diarrhée	Rare
	Gonflement des lèvres	Rare
	Lymphadénopathie	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Infektions et infestations	Gastro-entérite	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion nasale	Peu fréquent
	Douleur oropharyngée	Rare
	Rhinorrhée	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Peu fréquent

Population pédiatrique - adolescents

Parmi les 3 522 participants aux études cliniques ayant reçu VIMKUNYA, 6,2 % (n = 217) étaient âgés de 12 à < 18 ans et ont reçu une dose de 40 microgrammes de VIMKUNYA, avec un suivi de 182 jours. Chez les adolescents, le profil de sécurité est similaire au profil de sécurité global observé chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des études cliniques. En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un éventuel traitement symptomatique sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres vaccins viraux, code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

VIMKUNYA est un vaccin protéique recombinant à base de pseudo-particules virales (VLP pour Virus Like Particles) contenant un adjuvant. Les VLP ne peuvent pas infecter les cellules, se répliquer ni provoquer la maladie. Le mécanisme exact de protection contre l'infection par le virus CHIKV et/ou la maladie associée n'a pas été établi. Il semble que VIMKUNYA soit capable d'induire une protection contre l'infection par CHIKV en induisant des anticorps neutralisants contre les protéines C, E1 et E2 du CHIKV contenues dans VIMKUNYA, entraînant une neutralisation du virus vivant. Un adjuvant est ajouté afin d'amplifier la réponse immunitaire induite par le vaccin.

Immunogénicité

Aucune donnée d'efficacité n'est disponible pour VIMKUNYA. L'efficacité clinique a été extrapolée à partir d'une valeur seuil du titre d'anticorps neutralisants contre le CHIKV après vaccination.

Une valeur seuil du titre d'anticorps neutralisants sériques (ANS) anti-CHIKV ≥ 100 , assurant 80 % de neutralisation du CHIKV, tel que mesurée par un test de neutralisation *in vitro*, a été retenue comme marqueur de substitution pouvant prédire la protection contre la maladie causée par le CHIKV, et définie comme une séroréponse. Ce seuil a été déterminé sur la base d'une étude séro-épidémiologique prospective menée chez des individus précédemment exposés au CHIKV et d'une étude de transfert passif/challenge chez des primates non humains (PNH) utilisant des sérums poolés de participants vaccinés par VIMKUNYA.

L'immunogénicité d'une dose unique de 40 microgrammes de VIMKUNYA a été évaluée au cours de deux études pivots menées aux États-Unis : une étude clinique de phase III chez des adolescents et des adultes âgés de 12 à < 65 ans (étude 1) et une étude clinique de phase III chez des adultes âgés de ≥ 65 ans (étude 2). Les participants des deux études de phase III ont été suivis pendant 6 mois après la vaccination. La différence de taux de séroréponse en ANS anti-CHIKV (vaccin VIMKUNYA moins placebo) et la moyenne géométrique des titres (MGT) d'ANS anti-CHIKV à 21 jours après la vaccination (visite du jour 22 de l'étude) étaient les co-critères d'évaluation principaux. Le taux de séroréponse (TSR) était défini comme le pourcentage de personnes ayant obtenu un titre NT80 d'ANS anti-CHIKV ≥ 100 . Les personnes immunodéprimées et celles ayant reçu des traitements immunosuppresseurs dans les 6 mois précédant la phase de sélection ont été exclues des études.

Étude 1

Il s'agit de l'étude pivot de phase III, randomisée, multicentrique, contrôlée contre placebo, en double aveugle, avec groupes parallèles, menée aux États-Unis. Au total, 3 258 volontaires sains âgés de 12 à < 65 ans (âge moyen : 39 ans [intervalle : 12 à 64 ans]) ont été randomisés selon un rapport 2:2:2:1 au sein de chaque tranche d'âge (12 à < 18 ans [n = 254 ; 7,8 %], 18 à < 46 ans [n = 1 906 ; 58,5 %] et 46 à < 65 ans [n = 1 098 ; 33,7 %]) pour recevoir soit une dose unique de 40 microgrammes par voie intramusculaire d'un des trois lots de VIMKUNYA en seringue préremplie fabriqués de façon consécutive, soit le placebo. Parmi les sujets randomisés, 1 591 (48,8 %) étaient de sexe masculin et 1 667 (51,2 %) étaient de sexe féminin. À l'inclusion, 69 participants étaient séropositifs (titre d'anticorps anti-CHIKV ≥ 15 [$\geq$ limite inférieure de quantification (LIQ) du test] au Jour 1 avant la vaccination), dont 63 dans le groupe VIMKUNYA et 6 dans le groupe placebo.

La réponse immunitaire chez 2 559 participants (population évaluable pour l'immunogénicité [PEI]) ayant reçu VIMKUNYA et chez 424 participants ayant reçu le placebo a été analysée. Tous les participants de la PEI étaient séronégatifs pour les anticorps neutralisants anti-CHIKV à l'inclusion (avant la vaccination). La comparaison de la réponse en ANS anti-CHIKV entre VIMKUNYA et le placebo, lors des visites aux jours 8, 15, 22 et 183, mesurée d'après la différence cliniquement pertinente entre les taux de séroréponse et les MGT, est présentée dans le tableau 2 et le tableau 3.

Tableau 2 : Taux de séroréponse (TSR) en ANS anti-CHIKV lors des visites aux jours 8, 15, 22 et 183 dans l'étude 1 de phase III (âge de 12 à < 65 ans) (population évaluable pour l'immunogénicité)

Jour de l'étude	TSR VIMKUNYA (n = 2 559) n/N (%) ^a [IC à 95 %] ^b	TSR placebo (n = 424) n/N (%) ^a [IC à 95 %] ^b	Différence entre les TSR [IC à 95 %] ^c	Valeur de p ^d
Jour 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
Jour 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
Jour 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
Jour 183	1 967/2 301 (85,5 %)	6/401 (1,5 %)	84,0 % [81,7 % ; 85,6 %]	< 0,0001

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

ANS = anticorps neutralisants sériques ; IC = intervalle de confiance ; TSR = taux de séroréponse.

^a « n » est le nombre de participants présentant un taux de séroréponse dont le titre d'ANS ≥ 100 , divisé par « N », le nombre total de participants dans le groupe.

^b Les IC à 95 % des taux de séroréponse sont basés sur la méthode de Wilson.

^c La différence entre les taux de séroréponse correspond à [VIMKUNYA moins placebo] ; les IC à 95 % sont basés sur la méthode du score hybride de Newcombe. Supériorité statistique par rapport au placebo et borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de taux de séroréponse entre le groupe VIMKUNYA et le groupe placebo ≥ 70 % (considérée comme cliniquement significative).

^d La valeur de p est issue d'un test bilatéral du χ^2 pour le test d'égalité des pourcentages de séroréponse entre les groupes.

Tableau 3 : Moyennes géométriques des titres (MGT) d'ANS anti-CHIKV lors des visites aux jours 8, 15, 22 et 183 dans l'étude 1 de phase III (âge de 12 à < 65 ans) (population évaluable pour l'immunogénicité)

Jour de l'étude	VIMKUNYA (n = 2 559)	Placebo (n = 424)	Valeur de p ^c
Jour 8^a			
n ^b	2 510	419	
MGT d'ANS [IC à 95 %]	93,4 [87,2 ; 100,0]	7,4 [6,5 ; 8,4]	< 0,0001 ^d
Jour 15^a			
n ^b	2 434	395	
MGT d'ANS [IC à 95 %]	1 095,8 [1 029,3 ; 1 166,7]	7,6 [6,8 ; 8,6]	< 0,0001 ^d
Jour 22^a			
n ^b	2 559	424	
MGT d'ANS [IC à 95 %]	1 618,1 [1 522,1 ; 1 720,0]	7,9 [7,0 ; 8,8]	< 0,0001
Jour 183^a			
n ^b	2 301	401	
MGT d'ANS [IC à 95 %]	337,7 [318,3 ; 358,4]	8,2 [7,3 ; 9,1]	< 0,0001 ^d

ANS = anticorps neutralisants sériques ; MGT = moyenne géométrique des titres ; N = PEI totale ; PEI = population évaluable pour l'immunogénicité.

Pour les MGT, lorsque les valeurs se situaient en dessous de la limite inférieure de quantification (LIQ) de 15, une valeur de LIQ/2 = 7,5 a été attribuée.

PEI : participants exposés ne présentant pas d'ANS anti-CHIKV mesurables au jour 1, pour lesquels un échantillon sérique évaluable était disponible pour l'analyse au jour 22 dans la fenêtre d'analyse prévue (jours 19 à 27 inclus), et n'ayant fait l'objet d'aucun écart au protocole justifiant une exclusion selon les critères définis avant le gel de la base de données ou la levée de l'aveugle (selon le cas applicable).

^a Les jours 8, 15, 22 et 183 correspondent respectivement aux jours 7, 14, 21 et 182 post-vaccination par VIMKUNYA.

^b « n » est le nombre de participants pour lesquels un résultat d'analyse d'échantillon était disponible lors de la visite indiquée.

^c Les estimations des moyennes géométriques des titres, ainsi que les IC à 95 % correspondants, sont issus d'un modèle ANOVA incluant le centre d'étude et le groupe de traitement comme effets fixes, en supposant une normalité des titres logarithmiques. Le ratio des MGT et les IC à 95 % sont issus du même modèle. La valeur de p teste l'équivalence de la MGT du groupe sur l'échelle logarithmique (ratio des MGT égal à 1).

^d Valeur nominale de p (les ajustements formels pour comparaisons multiples n'ont pas été appliqués).

Étude 2

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, avec groupes parallèles, comportant deux groupes de traitement (VIMKUNYA ou placebo). Cette étude multicentrique a été menée aux États-Unis et a inclus 413 volontaires sains âgés de ≥ 65 ans. Les participants ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit une dose unique de 40 microgrammes de VIMKUNYA, soit un placebo. La population cible était constituée d'adultes âgés de ≥ 65 ans (âge moyen : 71 ans [intervalle : 65 à 95 ans]) et a été stratifiée par sous-groupes d'âge (65 à < 75 ans [n = 318 ; 77 %] et ≥ 75 ans [n = 95 ; 23 %]). Parmi les sujets randomisés, 171 (41 %) étaient de sexe masculin et 242 (59 %) étaient de sexe féminin. Les participants de cette étude ont été suivis pendant 6 mois après la vaccination. À l'inclusion, 15 participants étaient séropositifs (titre d'anticorps anti-CHIKV ≥ 15 [$\geq$ limite inférieure de quantification (LIQ)] au Jour 1 avant la vaccination), dont 5 dans le groupe VIMKUNYA et 10 dans le groupe placebo. La population

évaluable pour l'immunogénicité comprenait 372 participants, dont 189 ayant reçu VIMKUNYA et 183 ayant reçu le placebo. Tous ces participants étaient séronégatifs pour les anticorps neutralisants anti-CHIKV à l'inclusion (avant la vaccination).

La comparaison de la réponse en ANS anti-CHIKV entre VIMKUNYA et le placebo, lors des visites aux jours 15, 22 et 183, mesurée d'après la différence cliniquement pertinente entre les taux de séroréponse et les MGT, est présentée dans le tableau 4 et le tableau 5.

Tableau 4 : Taux de séroréponse (TSR) en ANS anti-CHIKV lors des visites aux jours 15, 22 et 183 dans l'étude 2 de phase III (âge ≥ 65 ans) (population évaluable pour l'immunogénicité)

Jour de l'étude	TSR VIMKUNYA (n = 189) n/N (%) ^a [IC à 95 %] ^b	TSR placebo (n = 183) n/N (%) ^a [IC à 95 %] ^b	Différence entre les TSR [IC à 95 %] ^c	Valeur de p ^d
Jour 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
Jour 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
Jour 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

ANS = anticorps neutralisants sériques ; IC = intervalle de confiance ; TSR = taux de séroréponse.

^a « n » est le nombre de participants présentant un taux de séroréponse dont le titre d'ANS ≥ 100, divisé par « N », le nombre total de participants dans le groupe.

^b Les IC à 95 % des taux de séroréponse sont basés sur la méthode de Wilson.

^c La différence entre les taux de séroréponse correspond à [VIMKUNYA moins placebo] ; les IC à 95 % sont basés sur la méthode du score hybride de Newcombe. Supériorité statistique par rapport au placebo et borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de taux de séroréponse entre le groupe VIMKUNYA et le groupe placebo ≥ 70 % (considérée comme cliniquement significative).

^d La valeur de p est issue d'un test bilatéral du χ^2 pour le test d'égalité des pourcentages de séroréponse entre les groupes.

Tableau 5 : Moyennes géométriques des titres (MGT) d'ANS anti-CHIKV lors des visites aux jours 15, 22 et 183 dans l'étude 2 de phase III (âge ≥ 65 ans) (population évaluable pour l'immunogénicité)

Jour de l'étude	VIMKUNYA (n = 189)	Placebo (n = 183)	Valeur de p ^c
Jour 15^a			
n ^b	181	176	
MGT d'ANS [IC à 95 %]	378,4 [301,0 ; 475,7]	9,0 [7,1 ; 11,3]	< 0,0001 ^d
Jour 22^a			
n ^b	189	183	
MGT d'ANS [IC à 95 %]	723,9 [584,1 ; 897,2]	8,1 [6,5 ; 10,0]	< 0,0001
Jour 183^a			
n ^b	184	173	
MGT d'ANS [IC à 95 %]	233,0 [194,1 ; 279,8]	8,3 [6,9 ; 10,0]	< 0,0001 ^d

ANS = anticorps neutralisants sériques ; MGT = moyenne géométrique des titres ; N = PEI totale ; PEI = population évaluable pour l'immunogénicité.

Pour les MGT, lorsque les valeurs se situaient en dessous de la limite inférieure de quantification (LIQ) de 15, une valeur de LIQ/2 = 7,5 a été attribuée.

PEI : participants exposés ne présentant pas d'ANS anti-CHIKV mesurables au jour 1, pour lesquels un échantillon sérique évaluable était disponible pour l'analyse au jour 22 dans la fenêtre d'analyse prévue

(jours 19 à 27 inclus), et n'ayant fait l'objet d'aucun écart au protocole justifiant une exclusion selon les critères définis avant le gel de la base de données ou la levée de l'aveugle (selon le cas applicable).

^a Les jours 15, 22 et 183 correspondent respectivement aux jours 14, 21 et 182 post-vaccination par VIMKUNYA.

^b « n » est le nombre de participants pour lesquels un résultat d'analyse d'échantillon était disponible lors de la visite indiquée.

^c Les estimations des moyennes géométriques des titres, ainsi que les IC à 95 % correspondants, sont issus d'un modèle ANOVA incluant le centre d'étude et le groupe de traitement comme effets fixes, en supposant une normalité des titres logarithmiques. Le ratio des MGT et les IC à 95 % sont issus du même modèle. La valeur de p teste l'équivalence de la MGT du groupe sur l'échelle logarithmique (ratio des MGT égal à 1).

^d Valeur nominale de p (les ajustements formels pour comparaisons multiples n'ont pas été appliqués).

Au cours des études de phase III (étude 1, étude 2), dans les différents groupes d'âge, les taux de séroréponse (titre NT₈₀ d'ANS anti-CHIKV $\geq$ 100) et les MGT mesurés dans le groupe VIMKUNYA au jour 22 (21 jours post-vaccination) ont été les suivants : 12 à < 18 ans : 97,0 %, MGT à 2 502 ; 18 à < 46 ans : 98,3 %, MGT à 1 878 ; 46 à < 65 ans : 97,2 %, MGT à 1 175 ; $\geq$ 65 à < 75 ans : 87,9 %, MGT à 726 ; et $\geq$ 75 ans : 85,0 %, MGT à 716.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VIMKUNYA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le cadre de l'immunisation active pour prévenir la maladie causée par le virus du chikungunya (CHIKV) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité sur les fonctions de reproduction

Des études de toxicologie sur les fonctions de reproduction et de développement ont été réalisées chez des lapines et des rates en administrant plusieurs doses de VIMKUNYA avant l'accouplement et pendant la gestation. Aucun effet indésirable lié au vaccin sur la fertilité des femelles ou le développement embryo-fœtal n'a été observé quelle que soit l'espèce. Une diminution de l'indice de survie postnatale a été observée chez le lapin mais pas chez le rat ; la pertinence de cette observation pour l'être humain n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Phosphate dipotassique
Dihydrogénophosphate de potassium
Citrate de sodium
Eau pour préparations injectables

Pour l'adsorbant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Les données de stabilité indiquent que le vaccin reste stable pendant 4 heures lorsqu'il est conservé à une température comprise entre 8 °C et 25 °C et pendant au moins 24 heures lorsqu'il est conservé entre 0 °C et 2 °C. À l'issue de ce délai, VIMKUNYA doit être utilisé immédiatement ou être éliminé. Ces données sont fournies uniquement pour guider les professionnels de la santé en cas d'excursion temporaire de température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Nature du conditionnement

0,8 mL de suspension dans une seringue préremplie unidose constituée d'un corps en verre (de type I), d'un adaptateur Luer-lock (en polycarbonate), d'un capuchon rigide (en polypropylène transparent), d'un bouchon en caoutchouc (mélange isoprène-bromobutyle), d'une tête de piston en caoutchouc (chlorobutyle), d'un piston (en polypropylène blanc) et d'une collerette (en polypropylène blanc).

La seringue préremplie est fournie dans une coque protectrice, conditionnée dans une boîte en carton.

Présentation

Boîte de 1 seringue préremplie unidose (0,8 mL) sans aiguille.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

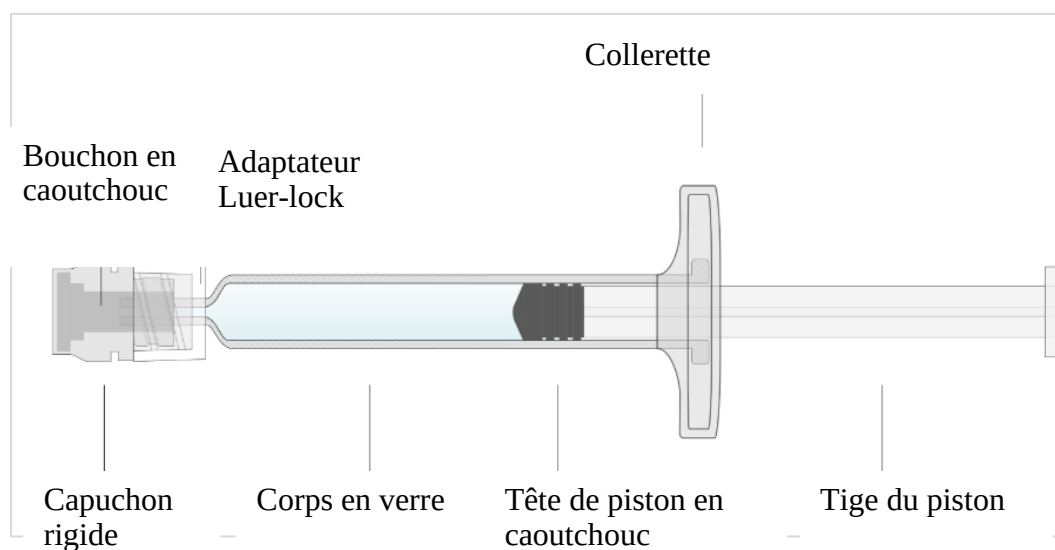
Instructions de manipulation et administration

Le vaccin doit être manipulé par un professionnel de la santé en utilisant une technique aseptique afin de préserver la stérilité de la dose.

Ne pas mélanger VIMKUNYA avec un autre vaccin dans la même seringue ou le même flacon.

Préparation avant utilisation

- Sortir la boîte de vaccin du réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).



Inspecter la seringue préremplie

- Sortir de la boîte la coque contenant la seringue préremplie.
- Retirer la seringue préremplie de la coque en la tenant par le corps.
- Inspecter la seringue préremplie pour vérifier l'absence de fuite ou d'aspect anormal. Si le moindre défaut est constaté, la seringue préremplie ne doit pas être utilisée.
- Avant agitation, VIMKUNYA est un liquide limpide contenant un précipité blanc.
- Agiter vigoureusement la seringue préremplie juste avant utilisation de façon à obtenir une suspension homogène. Après agitation, la suspension doit avoir l'aspect d'un liquide trouble, de couleur blanche, sans particules étrangères visibles. Inspecter la suspension pour vérifier l'absence de particules et de couleur anormale. Ne pas administrer le vaccin si l'une de ces anomalies est présente.

Administrer le vaccin

- Tenir le corps de la seringue préremplie avec l'embout pointé vers le haut et dévisser délicatement le capuchon Luer-lock de la seringue préremplie. Ne pas tenter de retirer le capuchon en le cassant ou en tirant dessus car cela pourrait endommager la seringue.
- Cet emballage ne contient pas d'aiguille. Utiliser une aiguille stérile de dimension appropriée pour une injection intramusculaire en tenant compte de la taille et du poids du patient.
- Fixer l'aiguille stérile sur la seringue préremplie et vérifier que l'aiguille est solidement en place sur la seringue.
- Après agitation, VIMKUNYA a l'aspect d'une suspension trouble homogène de couleur blanche, sans particules étrangères visibles. Si le vaccin n'a pas l'aspect d'une suspension homogène, agiter vigoureusement la seringue pour remettre le produit en suspension avant administration.
- Administrer la dose complète par injection IM dans le muscle deltoïde du haut du bras, en enfonçant doucement le piston et en maintenant la pression sur le piston jusqu'à ce que le contenu de la seringue ait été entièrement expulsé pour que l'injection soit complète.
- VIMKUNYA doit être administré exclusivement par voie IM. Ne pas l'administrer par voie intraveineuse, intradermique ou sous-cutanée.
- Une fois la seringue préremplie sortie du réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), l'injection doit être administrée dans les 4 heures.
- Les données de stabilité en cours d'utilisation indiquent que le vaccin reste stable pendant 4 heures lorsqu'il est conservé à une température comprise entre 8 °C et 25 °C et pendant au moins 24 heures lorsqu'il est conservé entre 0 °C et 2 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Jeter le produit

- Si le vaccin n'est pas utilisé dans les 4 heures après la sortie du réfrigérateur, où il était conservé entre 2 °C et 8 °C, il doit être jeté.
- Jeter la seringue après utilisation.

Élimination

- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1916/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VIMKUNYA Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Chikungunya-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,8 ml) enthält 40 Mikrogramm Protein von virusähnlichen Partikeln^{1, 2} (*virus-like particles*, VLP) des Chikungunya-Virus (CHIKV), adsorbiert an wasserhaltigem Aluminiumhydroxid.

¹mittels rekombinanter DNA-Technologie in humanen embryonalen Nierenzellen produziert.

²gewonnen aus dem CHIKV-Stamm 37997 aus dem Senegal, bestehend aus dem CHIKV-Kapsidprotein (C) und den Hüllproteinen E1 und E2.

Wasserhaltiges Aluminiumhydroxid (ca. 300 Mikrogramm Al³⁺ pro 0,8-ml-Dosis).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Vor dem Schütteln ist der Impfstoff eine klare Flüssigkeit mit weißem Niederschlag.

pH: 6,6-8,2

Osmolalität: 320-390 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

VIMKUNYA wird angewendet bei Personen ab 12 Jahren für die aktive Immunisierung zur Prävention einer Erkrankung, die durch das Chikungunya-Virus (CHIKV) verursacht wird.

Die Anwendung dieses Impfstoffs soll nach den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es wird eine Einzeldosis von 0,8 ml verabreicht.

Ältere Personen

Eine Dosisanpassung bei älteren Personen ≥ 65 Jahren ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VIMKUNYA bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Der Impfstoff ist als intramuskuläre (i.m.) Injektion in den Deltamuskel zu verabreichen.

VIMKUNYA darf nicht intravenös, intradermal oder subkutan injiziert werden.

Die Fertigspritze ist unmittelbar vor Gebrauch kräftig zu schütteln, um eine homogene Suspension zu erhalten.

Hinweise zur Handhabung und zur Entsorgung von Abfallmaterialien, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Für den Fall, dass nach der Verabreichung von VIMKUNYA eine akute anaphylaktische Reaktion auftritt, muss eine angemessene medizinische Behandlung zur Bewältigung unmittelbarer allergischer Reaktionen sofort verfügbar sein.

Immungeschwächte Personen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VIMKUNYA wurden bei immungeschwächten Patienten und Patienten unter systemischer immunsuppressiver Therapie nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Personen mit eingeschränkter Immunreaktivität, einschließlich Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, eine vergleichbare Immunantwort auf die Impfung aufweisen wie immunkompetente Personen.

Angstbedingte Reaktionen

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen können im Zusammenhang mit der Impfung angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkopen), Hyperventilation oder stressbedingter Reaktionen, als psychogene Reaktion auf die Injektion mit der Nadel auftreten. Es ist wichtig, im Vorfeld Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch Ohnmacht vorzubeugen.

Gleichzeitige Erkrankungen

Die Impfung ist bei Personen zu verschieben, die an einer akuten schweren fiebrigen Erkrankung oder einer akuten Infektion leiden. Das Vorliegen einer geringfügigen Infektion und/oder eines leichten Fiebers ist kein Grund für ein Verschieben der Impfung.

Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen ist der Impfstoff bei Personen, die eine Therapie mit Antikoagulantien erhalten, oder bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung (z. B. Hämophilie) mit Vorsicht zu verabreichen, da bei diesen Personen nach einer intramuskulären Injektion Blutungen oder Blutergüsse auftreten können.

Einschränkung der Wirksamkeit des Impfstoffs

Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung möglicherweise nicht alle geimpften Personen. Es wird empfohlen, nach der Impfung weiterhin persönliche Schutzmaßnahmen gegen Mückenstiche zu ergreifen.

Sonstige Bestandteile

Kalium

Dieser Impfstoff enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „kaliumfrei“.

Natrium

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von VIMKUNYA mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien wurden bei Ratten und Kaninchen keine impfstoffbedingten unerwünschten Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung beobachtet; einige postnatale Wirkungen von unbekannter klinischer Relevanz wurden nur bei Kaninchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von VIMKUNYA bei Schwangeren vor. Die vorliegenden Daten reichen nicht aus, um zu dem Schluss zu gelangen, dass VIMKUNYA keine potenziellen Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die embryofetale Entwicklung, die Geburt und die postnatale Entwicklung hat.

Bei der Abwägung der Verabreichung von VIMKUNYA während der Schwangerschaft sind das individuelle Risiko einer Exposition gegenüber dem CHIKV-Wildtyp, das Gestationsalter und die Risiken für den Fötus oder das Neugeborene zu berücksichtigen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob VIMKUNYA in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die Vorteile des Stillens für die Entwicklung und die Gesundheit sollten zusammen mit der klinischen Notwendigkeit von VIMKUNYA für die Mutter und den möglichen negativen Auswirkungen von VIMKUNYA auf das gestillte Kind berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Fertilität durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch können einige der in Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste lokale Nebenwirkung an der Injektionsstelle nach Verabreichung des Impfstoffs waren Schmerzen an der Injektionsstelle (24,0 %). Die häufigsten systemischen Nebenwirkungen nach der Impfung waren Ermüdung/Fatigue (17,8 %), Kopfschmerzen (16,7 %) und Myalgie (16,5 %) (Tabelle 1).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Verabreichung von VIMKUNYA (Tabelle 1) basiert auf einer Analyse der gepoolten Sicherheitsdaten aus drei abgeschlossenen Phase-II-Studien und zwei abgeschlossenen Phase-III-Studien mit 3 522 Teilnehmenden im Alter von ≥ 12 Jahren, die VIMKUNYA erhielten. Von diesen erhielten 3 141 Personen eine Einzeldosis von 40 Mikrogramm VIMKUNYA. Diese Teilnehmenden wurden während des gesamten Studienzeitraums von 182 Tagen auf schwerwiegende Nebenwirkungen hin nachbeobachtet.

Die Nebenwirkungen werden als bevorzugte Begriffe (*Preferred Terms*) nach MedDRA unter der MedDRA-Systemorganklasse dargestellt. Die gemeldeten Nebenwirkungen sind nach den folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

- Sehr häufig $\geq 1/10$
- Häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$
- Gelegentlich $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$
- Selten $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$
- Sehr selten $< 1/10\,000$

Tabelle 1: Nach der Verabreichung von VIMKUNYA gemeldete Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle	Sehr häufig
	Ermüdung/Fatigue	Sehr häufig
	Schüttelfrost	Häufig
	Unwohlsein	Häufig
	Rötung an der Injektionsstelle	Gelegentlich
	Schwellung an der Injektionsstelle	Gelegentlich
	Fieber	Gelegentlich
	Blauer Fleck an der Injektionsstelle	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Gelegentlich
	Parästhesie	Selten

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie	Sehr häufig
	Arthralgie	Häufig
	Schmerz in einer Extremität	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	Diarrhö	Selten
	Lippen geschwollen	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gastroenteritis	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasenverstopfung	Gelegentlich
	Schmerzen im Oropharynx	Selten
	Rhinorrhö	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Gelegentlich

Jugendliche

Von den 3 522 Teilnehmenden der klinischen Studien, denen VIMKUNYA verabreicht wurde, waren 6,2 % (N = 217) in einem Alter zwischen 12 und < 18 Jahren; sie erhielten eine Dosis von 40 Mikrogramm VIMKUNYA und wurden 182 Tage nachbeobachtet. Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen ähnelt dem allgemeinen Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über anzuzeigen.

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte

www.afmps.be

Abteilung Vigilanz:

Website: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien wurde kein Fall von Überdosierung berichtet. Im Fall einer Überdosierung wird die Überwachung der Vitalparameter und gegebenenfalls eine symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere virale Impfstoffe, ATC-Code: Noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Bei VIMKUNYA handelt es sich um einen rekombinanten Protein-Impfstoff aus VLP mit Adjuvans. VLP können keine Zellen infizieren, können nicht reproduzieren oder Krankheiten auslösen. Der genaue Wirkmechanismus des Schutzes gegen eine CHIKV-Infektion und/oder -Erkrankung wurde nicht bestimmt. Man geht davon aus, dass VIMKUNYA einen Schutz vor einer CHIKV-Infektion bewirken kann, indem es die Bildung neutralisierender Antikörper gegen die in VIMKUNYA enthaltenen CHIKV-Proteine C, E1 und E2 induziert, was zur Neutralisierung des Lebendvirus führt. Ein Adjuvans wird hinzugegeben, um das Ausmaß der durch den Impfstoff vermittelten Immunreaktion zu erhöhen.

Immunogenität

Es liegen keine Wirksamkeitsdaten für VIMKUNYA vor. Die klinische Wirksamkeit wurde aus dem Schwellenwert eines CHIKV-spezifischen neutralisierenden Antikörpertiters nach der Impfung abgeleitet.

Als Surrogatmarker für die Vorhersage des Schutzes vor durch CHIKV ausgelösten Erkrankungen wurde ein Schwellenwert von ≥ 100 für den Titer der neutralisierenden CHIKV-Serumantikörper (*serum neutralising antibody*, SNA) gewählt, der eine 80%ige Neutralisierung von CHIKV, gemessen mit einem *In-vitro*-Neutralisationstest, gewährleistet, was als Seroresponse bezeichnet wird. Dieser Schwellenwert wurde auf der Grundlage einer prospektiven seroepidemiologischen Studie an Personen mit früherer Exposition gegenüber CHIKV und einer passiven Transfer-/Challenge-Studie an nichtmenschlichen Primaten (*non-human primates*, NHP) unter Verwendung gepoolter Seren von Teilnehmenden, die mit dem VIMKUNYA-Impfstoff geimpft wurden, ermittelt.

Die Immunogenität einer Einzeldosis von 40 Mikrogramm VIMKUNYA wurde in zwei in den USA durchgeführten Zulassungsstudien untersucht, einer klinischen Studie der Phase III an Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 12 bis < 65 Jahren (Studie 1) und einer klinischen Studie der Phase III an Erwachsenen ≥ 65 Jahren (Studie 2). Die Teilnehmenden beider Phase-III-Studien wurden nach der Impfung über einen Zeitraum von 6 Monaten nachbeobachtet. Co-primäre Endpunkte waren sowohl die Differenz in der Anti-CHIKV-SNA-Seroresponse-Rate (Differenz zwischen VIMKUNYA-Impfstoff und Placebo) als auch in den geometrischen Mittelwerten der Anti-CHIKV-SNA-Titer (GMT) 21 Tage nach der Impfung (Studienbesuchstag 22). Die Seroresponse-Rate (SRR) wurde definiert als der Prozentsatz der Personen, die einen Anti-CHIKV-SNA-NT₈₀-Titer ≥ 100 aufwiesen. Immunsupprimierte Personen und Personen, die in den letzten 6 Monaten vor dem Screening Immunsuppressiva eingenommen hatten, waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Studie 1

Bei dieser Studie handelte es sich um eine zulassungsrelevante, randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenstudie der Phase III, durchgeführt in den USA. Insgesamt 3 258 gesunde Teilnehmende im Alter zwischen 12 und < 65 Jahren (Durchschnittsalter 39 Jahre [Spanne 12 bis 64]) wurden in einem Verhältnis von 2 : 2 : 1 innerhalb jeder Altersschicht (12 bis < 18 [N = 254; 7,8 %], 18 bis < 46 [N = 1 906; 58,5 %] und 46 bis < 65 Jahre [N = 1 098; 33,7 %]) randomisiert, um entweder eine von drei aufeinanderfolgend hergestellten Chargen von VIMKUNYA als intramuskuläre Einzeldosis von 40 Mikrogramm in einer Fertigspritze oder Placebo zu erhalten. Von der randomisierten Population waren 1 591 (48,8 %) männlich und 1 667 (51,2 %) weiblich. Zu Studienbeginn waren 69 Teilnehmende seropositiv (definiert als Anti-CHIKV-Titer ≥ 15 [$\geq$ untere Bestimmungsgrenze (*lower limit of quantitation*, LLOQ)]) an Tag 1 vor Dosisgabe), davon 63 Teilnehmende in der VIMKUNYA-Gruppe und 6 in der Placebogruppe.

Es wurde die Immunantwort von 2 559 Teilnehmenden (bezüglich Immunogenität auswertbare Population [*immunogenicity evaluable population*, IEP]), die VIMKUNYA erhielten, und von 424 Teilnehmenden, die Placebo erhielten, analysiert. Alle Teilnehmende der IEP waren bei Studienbeginn (vor der Impfung) seronegativ in Bezug auf neutralisierende CHIKV-Antikörper. Der Vergleich der Anti-CHIKV-SNA-Reaktion auf VIMKUNYA und Placebo an den Studienbesuchstagen 8, 15, 22 und 183, gemessen als klinisch relevanter Unterschied in Seroresponse-Rate und GMT, ist in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 2: Anti-CHIKV-SNA-Seroresponse-Rate (SRR) an den Besuchstagen 8, 15, 22 und 183 für die Phase-III-Studie 1 (12 bis < 65 Jahre) (bezüglich Immunogenität auswertbare Population)

Studientag	SRR VIMKUNYA (N = 2 559) n/N (%) ^a [95 %-KI] ^b	SRR Placebo (N = 424) n/N (%) ^a [95 %-KI] ^b	SRR-Differenz [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
------------	---	--	---	---------------------

Tag 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
Tag 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
Tag 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
Tag 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 = Konfidenzintervall; SNA = neutralisierende Serumantikörper, SRR = Seroresponse-Rate.

^a n ist die Anzahl der Teilnehmenden mit Seroresponse $\geq$ einem Titer zu 100, dividiert durch N, der Gesamtzahl der Teilnehmenden in der Gruppe.

^b Die 95%-KI der Seroresponse-Raten basieren auf der Wilson-Methode.

^c Die Differenz der Seroresponse-Raten entspricht (Differenz aus VIMKUNYA abzüglich Placebo); die 95%-KI basieren auf der Hybrid-Score-Methode von Newcombe. Statistische Überlegenheit gegenüber Placebo und untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für die Differenz in den Seroresponse-Raten zwischen der VIMKUNYA-Gruppe und der Placebogruppe ≥ 70 % (gilt als klinisch signifikant).

^d Der *p*-Wert ergibt sich aus einem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test auf Gleichheit der Seroresponse-Prozentsätze zwischen den Gruppen.

Tabelle 3: Geometrischer Mittelwert der Anti-CHIKV-SNA-Titer (GMT) an den Besuchstagen 8, 15, 22 und 183 für die Phase-III-Studie 1 (12 bis < 65 Jahre) (bezüglich Immunogenität auswertbare Population)

Studientag	VIMKUNYA (N = 2 559)	Placebo (N = 424)	<i>p</i> -Wert ^c
Tag 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
Tag 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
Tag 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
Tag 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 = geometrischer Mittelwert der Titer, IEP = bezüglich Immunogenität auswertbare Population, N = Gesamt-IEP, SNA = neutralisierende Serumantikörper.

Bei den GMT-Ergebnissen wurde den Werten unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 15 der Wert LLOQ/2 = 7,5 zugeordnet.

IEP: exponierte Teilnehmende, die an Tag 1 keine messbaren Anti-CHIKV-SNA aufweisen, an Tag 22 ein Ergebnis einer auswertbaren Serumprobe innerhalb des Analysefensters (Tag 19 bis einschließlich 27) haben und keine zum Ausschluss führenden Prüfplanabweichungen aufweisen, wie der Bestimmung vor Datenbanksperrung oder der Entblindung (je nach Fall).

^a Tage 8, 15, 22 und 183, was 7, 14, 21 bzw. 182 Tagen nach der Impfung mit VIMKUNYA entspricht.

^b n ist die Anzahl der Teilnehmenden, bei denen zum angegebenen Besuchstermin ein Probenergebnis vorliegt.

^c Die Schätzungen der geometrischen Mittelwerte der Titer sowie deren 95%-KI wurden aus einem ANOVA-Modell abgeleitet, das das Prüfzentrum und die Behandlungsgruppe als feste Effekte einschließt, wobei Normalität des Logarithmus der Titer angenommen wurde. Das Verhältnis von

GMT und die 95%-KI werden aus demselben Modell abgeleitet. Der *p*-Wert testet die Äquivalenz der Gruppen-GMT auf der logarithmischen Skala (d. h., das GMT-Verhältnis entspricht 1).

^d Nominaler *p*-Wert (formale Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden nicht vorgenommen).

Studie 2

Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie der Phase III mit zwei Behandlungsgruppen (VIMKUNYA oder Placebo). Es war eine multizentrische Studie in den USA, an der 413 gesunde Teilnehmende im Alter von ≥ 65 Jahren teilnahmen. Die Teilnehmenden wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Einzeldosis von 40 Mikrogramm VIMKUNYA oder Placebo. Die Zielpopulation waren Erwachsene ≥ 65 Jahre (Durchschnittsalter 71 Jahre [Spanne 65 bis 95]), stratifiziert nach Altersuntergruppen (65 bis < 75 Jahre [N = 318; 77 %] und ≥ 75 Jahre [N = 95; 23 %]). Von der randomisierten Population waren 171 (41 %) männlich und 242 (59 %) weiblich. Die Teilnehmende dieser Studie wurden nach der Immunisierung über einen Zeitraum von 6 Monaten nachbeobachtet. Zu Studienbeginn waren 15 Teilnehmende seropositiv (definiert als Anti-CHIKV-Titer ≥ 15 [$\geq$ untere Bestimmungsgrenze (*lower limit of quantitation*, LLOQ)] an Tag 1 vor Dosisgabe), davon 5 Teilnehmende in der VIMKUNYA-Gruppe und 10 in der Placebogruppe. Die bezüglich Immunogenität auswertbare Population umfasste 372 Teilnehmende, von denen 189 Teilnehmende VIMKUNYA und 183 Teilnehmende Placebo erhielten. Alle diese Teilnehmenden waren bei Studienbeginn (vor der Impfung) negativ in Bezug auf neutralisierende CHIKV-Antikörper.

Der Vergleich der Anti-CHIKV-SNA-Reaktion auf VIMKUNYA und Placebo an den Studienbesuchstagen 15, 22 und 183, gemessen als klinisch relevanter Unterschied in Seroresponse-Rate und GMT, ist in Tabelle 4 und Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 4: Anti-CHIKV-SNA-Seroresponse-Rate (SRR) an den Besuchstagen 15, 22 und 183 für die Phase-III-Studie 2 (≥ 65 Jahre) (bezüglich Immunogenität auswertbare Population)

Studientag	SRR VIMKUNYA (N = 189) n/N (%) ^a [95%-KI] ^b	SRR Placebo (N = 183) n/N (%) ^a [95%-KI] ^b	SRR-Differenz [95%-KI] ^c	<i>p</i> -Wert ^d
Tag 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
Tag 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
Tag 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 = Konfidenzintervall; SNA = neutralisierende Serumantikörper, SRR = Seroresponse-Rate.

^b n ist die Anzahl der Teilnehmenden mit Seroresponse $\geq$ einem Titer zu 100, dividiert durch N, der Gesamtzahl der Teilnehmenden in der Gruppe.

^b Die 95%-KI der Seroresponse-Raten basieren auf der Wilson-Methode.

^c Die Differenz der Seroresponse-Raten entspricht (Differenz aus VIMKUNYA abzüglich Placebo); die 95%-KI basieren auf der Hybrid-Score-Methode von Newcombe. Statistische Überlegenheit gegenüber Placebo und untere Grenze des zweiseitigen 95%-KI für die Differenz in den Seroresponse-Raten zwischen der VIMKUNYA-Gruppe und der Placebogruppe ≥ 70 % (gilt als klinisch signifikant).

^d Der *p*-Wert ergibt sich aus einem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test auf Gleichheit der Seroresponse-Prozentsätze zwischen den Gruppen.

Tabelle 5: Geometrischer Mittelwert der Anti-CHIKV-SNA-Titer (GMT) an den Besuchstagen 15, 22 und 183 für die Phase-III-Studie 2 (≥ 65 Jahre) (bezüglich Immunogenität auswertbare Population)

Studientag	VIMKUNYA (N = 189)	Placebo (N = 183)	p-Wert ^c
Tag 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
Tag 22^a			
n ^b	189	183	
SNA GMT [95%-KI]	723,9 [584,1, 897,2]	8,1 [6,5, 10,0]	< 0,0001
Tag 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 = geometrischer Mittelwert der Titer, IEP = bezüglich Immunogenität auswertbare Population, N = Gesamt-IEP, SNA = neutralisierende Serumantikörper.

Bei den GMT-Ergebnissen wurde den Werten unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 15 der Wert LLOQ/2 = 7,5 zugeordnet.

IEP: exponierte Teilnehmende, die an Tag 1 keine messbaren Anti-CHIKV-SNA aufweisen, an Tag 22 ein Ergebnis einer auswertbaren Serumprobe innerhalb des Analysefensters (Tag 19 bis einschließlich 27) haben und keine zum Ausschluss führenden Prüfplanabweichungen aufweisen, wie der Bestimmung vor Datenbanksperre oder der Entblindung (je nach Fall).

^a Tage 15, 22 und 183, was 14, 21 bzw. 182 Tagen nach der Impfung mit VIMKUNYA entspricht.

^b n ist die Anzahl der Teilnehmenden, bei denen zum angegebenen Besuchstermin ein Probenergebnis vorliegt.

^c Die Schätzungen der geometrischen Mittelwerte der Titer sowie deren 95%-KI wurden aus einem ANOVA-Modell abgeleitet, das das Prüfzentrum und die Behandlungsgruppe als feste Effekte einschließt, wobei Normalität des Logarithmus der Titer angenommen wurde. Das Verhältnis von GMT und die 95%-KI werden aus demselben Modell abgeleitet. Der p-Wert testet die Äquivalenz der Gruppen-GMT auf der logarithmischen Skala (d. h., das GMT-Verhältnis entspricht 1).

^d Nominaler p-Wert (formale Anpassungen für Mehrfachvergleiche wurden nicht vorgenommen).

In den Phase-III-Studien (Studie 1, Studie 2) wurden in der VIMKUNYA-Gruppe an Tag 22 (21 Tage nach der Impfung) in den verschiedenen Altersgruppen die folgende Seroresponse-Rate (Anti-CHIKV-SNA-NT₈₀-Titer $\geq$ 100) und GMT gemessen: 12 bis < 18: 97,0 %, GMT 2 502; 18 bis < 46: 98,3 %, GMT 1 878; 46 bis < 65: 97,2 %, GMT 1 175; $\geq$ 65 bis < 75: 87,9 %, GMT 726; und $\geq$ 75 Jahre: 85,0 %, GMT 716.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für VIMKUNYA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen im Rahmen der aktiven Immunisierung zur Vorbeugung von Krankheiten, die durch das Chikungunya-Virus (CHIKV) verursacht werden, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und lokalen Verträglichkeit lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität wurden an weiblichen Kaninchen und Ratten durchgeführt, denen vor der Paarung und während der Trächtigkeit mehrere Dosen von VIMKUNYA

verabreicht wurden. Bei keiner Spezies wurden impfstoffbedingte unerwünschte Wirkungen auf die weibliche Fruchtbarkeit oder die embryofetale Entwicklung beobachtet. Ein Rückgang des postnatalen Überlebensindexes wurde bei Kaninchen, nicht aber bei Ratten beobachtet; die Relevanz dieses Ergebnisses für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Kaliummonohydrogenphosphat (Ph.Eur.)
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumcitrat
Wasser für Injektionszwecke

Für das Adsorbens siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Daten zur Stabilität deuten darauf hin, dass die Bestandteile des Impfstoffs bei einer Lagerung bei 8 °C bis 25 °C für 4 Stunden und bei einer Lagerung bei 0 °C bis 2 °C für mindestens 24 Stunden stabil ist. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist VIMKUNYA sofort zu verwenden oder zu verwerfen. Diese Daten dienen nur im Falle einer vorübergehenden Temperaturabweichung als Orientierungshilfe für medizinisches Fachpersonal.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses

0,8 ml Suspension in einer Einzeldosis-Fertigspritze, bestehend aus einem Glaszylinder (Typ-I-Glas), einem Luer-Lock-Adapter (Polycarbonat), einer festen Schutzkappe (transparentes Polypropylen), einem Gummverschluss (Isopren-Brombutyl-Gemisch), einem Gummikolbenstopfen (Chlorbutylkautschuk), einer Kolbenstange (weißes Polypropylen) und einem Fingerflansch (weißes Polypropylen).

Die Fertigspritze ist durch eine Schale in einem Karton geschützt.

Präsentation

Packungsgröße: 1 Einzeldosis-Fertigspritze (0,8 ml) ohne Nadel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Impfstoff für Kinder unzugänglich aufbewahren.

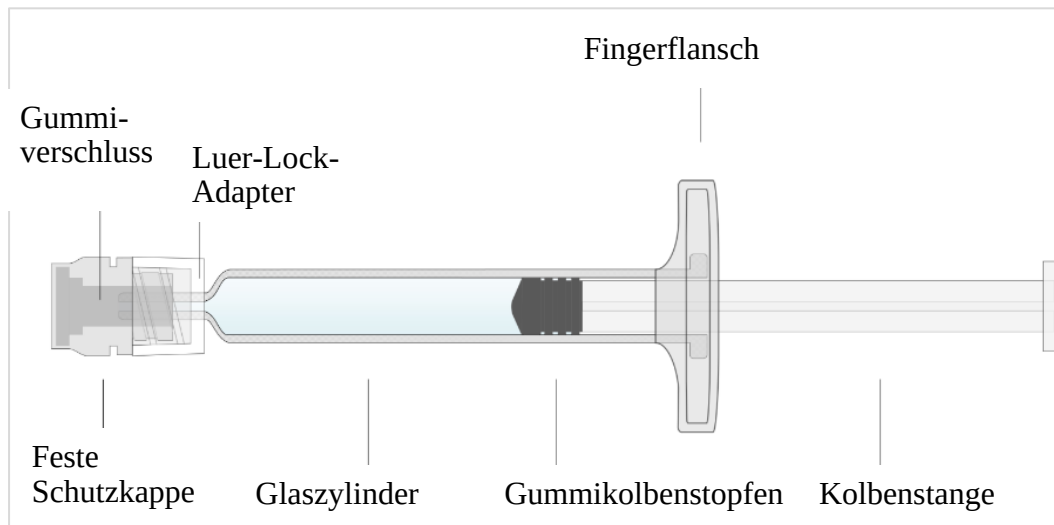
Handhabungshinweise und Anwendung

Der Impfstoff ist von medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Techniken anzuwenden, um die Sterilität der Dosis zu gewährleisten.

VIMKUNYA nicht mit einem anderen Impfstoff in derselben Spritze oder Durchstechflasche mischen.

Vorbereitung für die Anwendung

- Den Impfstoffkarton aus dem Kühlschrank (2 °C - 8 °C) entnehmen.



Kontrolle der Fertigspritze

- Die Schale mit der Fertigspritze aus dem Karton entnehmen.
- Die Fertigspritze aus der Schale herausnehmen, indem sie am Spritzenzylinder gefasst wird.
- Die Fertigspritze auf abnormes Aussehen oder Undichtigkeit prüfen. Werden Mängel festgestellt, darf die Fertigspritze nicht verwendet werden.
- Vor dem Schütteln ist VIMKUNYA eine klare Flüssigkeit mit weißem Niederschlag.
- Die Fertigspritze unmittelbar vor dem Gebrauch kräftig schütteln, um eine homogene Suspension zu erhalten. Nach dem Schütteln sollte die Suspension eine weiße, trübe Flüssigkeit ohne sichtbare Fremdpartikel sein. Untersuchen Sie die Suspension auf Verfärbungen und Partikel. Verabreichen Sie den Impfstoff nicht, wenn eines davon vorliegt.

Verabreichung des Impfstoffs

- Halten Sie den Zylinder der Fertigspritze mit dem Spritzenkopf nach oben und schrauben Sie den Luer-Lock-Verschluss der Fertigspritze vorsichtig ab. Versuchen Sie nicht, die Spitze abzubrechen oder abzuziehen, da dies die Spritze beschädigen kann.
- In dieser Packung ist keine Nadel enthalten. Verwenden Sie eine sterile Nadel mit der geeigneten Größe für die intramuskuläre Injektion in Abhängigkeit von Größe und Gewicht des Patienten.
- Stecken Sie die sterile Nadel auf die Fertigspritze und achten Sie darauf, dass die Nadel fest auf der Spritze sitzt.
- Nach dem Schütteln ist VIMKUNYA eine homogene weiße, trübe Suspension ohne sichtbare Fremdpartikel. Wenn der Impfstoff nicht einer homogenen Suspension entspricht, schütteln Sie die Spritze vor der Verabreichung kräftig, um ihn zu resuspendieren.
- Verabreichen Sie die gesamte Dosis als intramuskuläre Injektion in den Deltamuskel des Oberarms, indem Sie die Kolbenstange sanft herunterdrücken und den Druck auf die

Kolbenstange aufrechterhalten, bis der gesamte Inhalt der Spritze verabreicht wurde und die Injektion abgeschlossen ist.

- VIMKUNYA ist ausschließlich zur intramuskulären Verabreichung. Es darf nicht intravenös, intradermal oder subkutan injiziert werden.
- Die Injektion muss innerhalb von 4 Stunden nach Entnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) verabreicht werden.
- Die Daten zur Stabilität bei Anwendung deuten darauf hin, dass der Impfstoff bei einer Lagerung bei 8 °C bis 25 °C für 4 Stunden und bei einer Lagerung bei 0 °C bis 2 °C für mindestens 24 Stunden stabil ist. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Verwendung beim Anwender.

Verwerfen

- Verwerfen Sie den Impfstoff, wenn er nicht innerhalb von 4 Stunden nach Entnahme der Fertigspritze aus der Lagerung bei 2 °C bis 8 °C verabreicht wurde.
- Entsorgen Sie die Spritze nach der Anwendung.

Entsorgung

- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/25/1916/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.