

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

VIMKUNYA stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu  
Chikungunya-bóluefni (raðbrigði, aðsogað)

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn skammtur (0,8 ml) inniheldur 40 míkrogrömm af próteini veirulíkra agna<sup>1,2</sup> (VLP) chikungunya-veiru (CHIKV) sem aðsogað er á vatnað álhýdroxíð.

<sup>1</sup>framleitt í nýrnafrumum úr fósturvísu manna með raðbrigða DNA tækni.

<sup>2</sup>unnið úr CHIKV Senegal stofni 37997 sem samanstendur af CHIKV veiruhjúpspróteini (C) og E1 og E2 hjúppróteinum.

Vatnað álhýdroxíð (um það bil 300 míkrogrömm Al<sup>3+</sup> í hverjum 0,8 ml skammti).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa.

Áður en bóluefnið er hrist er það tær vökvi með hvítu botnfalli.

pH: 6,6-8,2

Osmólalstyrkur: 320-390 mOsmól/kg

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

VIMKUNYA er ætlað til virkrar ónæmingar til að koma í veg fyrir sjúkdóm af völdum chikungunya-veiru (CHIKV) hjá einstaklingum 12 ára og eldri.

Notkun bóluefnisins skal fara fram í samræmi við opinberar ráðleggingar.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Gefa skal stakan 0,8 ml skammt.

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum einstaklingum  $\geq 65$  ára.

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun VIMKUNYA hjá börnum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Bóluefnið skal gefa með inndælingu í axlarvöðva (i.m.).

VIMKUNYA má ekki gefa með inndælingu í bláæð, í húð eða undir húð.

Áfylltu sprautuna á að hrista kröftuglega rétt fyrir notkun til að fá fram einsleita dreifu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og förgun úrgangs.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Ofnæmi og bráðaofnæmi

Viðeigandi læknismeðferð til að meðhöndla bráð ofnæmisviðbrögð skal alltaf vera til reiðu án tafar ef bráðaofnæmi kemur fram eftir gjöf VIMKUNYA.

#### Ónæmisbældir einstaklingar

Öryggi og verkun VIMKUNYA hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með ónæmisbrest og sjúklingum sem fá altæka ónæmisbælandi meðferð. Ekki er vitað hvort einstaklingar með skerta ónæmissvörun, þar með talið einstaklingar á ónæmisbælandi meðferð, muni framkalla sömu svörun við bólusetningaráætluninni og einstaklingar með heilbriggt ónæmiskerfi.

#### Kvíðatengd viðbrögð

Eins og á við um öll bóluefni til inndælingar geta viðbrögð sem tengjast kvíða, þ.m.t. æða- og skreyjtaugarviðbrögð (yfirlíð), oföndun eða streitutengd viðbrögð, komið fyrir í tengslum við bólusetningu sem sálræn viðbrögð við nálarstungunni. Mikilvægt er að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir meiðsli vegna yfirlíðs.

#### Samhliða veikindi

Fresta skal bólusetningu hjá einstaklingum sem eru með bráð veikindi með háum hita eða bráða sýkingu. Ef um er að ræða minniháttar sýkingu og/eða lágan hita er ekki ástæða til að fresta bólusetningu.

#### Blóðflagnafæð og blóðstorkukvillar

Eins og við á um aðrar inndælingar í vöðva skal gæta varúðar við gjöf bóluefnisins hjá einstaklingum sem fá segavarnandi meðferð eða eru með blóðflagnafæð eða einhvern blóðstorkukvilla (svo sem dreyrasýki), þar sem hugsanlegt er að blæðing eða mar komi fram hjá þessum einstaklingum eftir inndælingu í vöðva.

## Takmarkanir á verkun bóluafnis

Eins og við á um öll bóluafni er ekki víst að vernd náist eftir bólusetningu hjá öllum einstaklingum. Ráðlagt er að halda áfram að nota persónulegar varnarráðstafanir gegn moskítóbitum eftir bólusetningu.

### Hjálpafni

#### *Kalíum*

Bóluafnið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

#### *Natríum*

Bóluafnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf.

Samhliða gjöf VIMKUNYA með öðrum bóluafnum hefur ekki verið rannsökuð.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Í dýrarrannsóknum komu engar bóluafnistengdar aukaverkanir fram á þroska fósturs eða fósturvísis hjá rottum og kaninum; áhrif sem hafa óþekkt klínískt mikilvægi sáust eingöngu hjá kaninum eftir got (sjá kafla 5.3).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun VIMKUNYA á meðgöngu. Þessar upplýsingar nægja ekki til að álykta að VIMKUNYA hafi engin hugsanleg áhrif á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu og þroska eftir fæðingu.

Þegar ákvarðanir eru teknar um gjöf VIMKUNYA á meðgöngu skal taka tillit til áhættu einstaklingsins fyrir útsetningu fyrir villigerð CHIKV, meðgöngulengdar og áhættu fyrir fóstur eða nýbura.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort VIMKUNYA skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti. Íhuga skal ávinning brjóstgjafar á þroska og heilsufar sem og klíníska þörf móður fyrir VIMKUNYA og hugsanlegar aukaverkanir VIMKUNYA á barn sem er á brjósti.

### Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar neinar sérstakar rannsóknir á frjósemi.

Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi kvenna (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á áhrifum á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta sumar aukaverkanirnar sem nefndar eru í kafla 4.8 „Aukaverkanir“ haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Algengasta staðbundna aukaverkunin á stungustað eftir gjöf bóluefnis var verkur á stungustað (24,0%). Algengustu altæku aukaverkanirnar sem komu fram eftir bólusetningu voru þreyta (17,8%), höfuðverkur (16,7%) og vöðvaverkir (16,5%) (tafla 1).

### Tafla yfir aukaverkanir

Taflan með samantekt á aukaverkunum eftir gjöf VIMKUNYA (tafla 1) er byggð á greiningu á samsettum öryggisgögnum sem safnað var úr þremur 2. stigs rannsóknum og tveimur 3. stigs rannsóknum, sem báðum er lokið, hjá 3.522 þátttakendum  $\geq 12$  ára sem fengu VIMKUNYA. Þar af fékk 3.141 einstaklingur stakan 40 míkrógramma skammt af VIMKUNYA. Þessum þátttakendum var fylgt eftir með tilliti til alvarlegra aukaverkana á öllu rannsóknartímabilinu sem var 182 dagar.

Aukaverkanir eru settar fram sem MedDRA kjörhugtök undir MedDRA flokkun eftir líffærum. Tilkynntum aukaverkunum er raðað samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun:

- Mjög algengar  $\geq 1/10$
- Algengar  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$
- Sjaldgæfar  $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$
- Mjög sjaldgæfar  $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$
- Koma örsjaldan fyrir  $< 1/10.000$

**Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir gjöf VIMKUNYA**

| MedDRA flokkun eftir líffærum                     | Aukaverkun           | Tíðni           |
|---------------------------------------------------|----------------------|-----------------|
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Verkur á stungustað  | Mjög algengar   |
|                                                   | Þreyta               | Mjög algengar   |
|                                                   | Kuldahrollur         | Algengar        |
|                                                   | Lasleiki             | Algengar        |
|                                                   | Roði á stungustað    | Sjaldgæfar      |
|                                                   | Þrútnun á stungustað | Sjaldgæfar      |
|                                                   | Hiti                 | Sjaldgæfar      |
|                                                   | Mar á stungustað     | Sjaldgæfar      |
| Taugakerfi                                        | Höfuðverkur          | Mjög algengar   |
|                                                   | Sundl                | Sjaldgæfar      |
|                                                   | Náladofi             | Mjög sjaldgæfar |
| Stoðkerfi og bandvefur                            | Vöðvaverkir          | Mjög algengar   |
|                                                   | Liðverkir            | Algengar        |
|                                                   | Verkur í útlím       | Mjög sjaldgæfar |
| Meltingarfæri                                     | Ógleði               | Algengar        |
|                                                   | Niðurgangur          | Mjög sjaldgæfar |
|                                                   | Þrútin vör           | Mjög sjaldgæfar |
| Blóð og eitlar                                    | Eitlastækkun         | Mjög sjaldgæfar |
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra            | Maga- og garnabólga  | Mjög sjaldgæfar |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti                 | Nefstífla            | Sjaldgæfar      |
|                                                   | Verkur í munnkoki    | Mjög sjaldgæfar |
|                                                   | Nefrennsli           | Mjög sjaldgæfar |

|                 |        |            |
|-----------------|--------|------------|
| Húð og undirhúð | Útbrot | Sjaldgæfar |
|-----------------|--------|------------|

## Börn – unglingar

Af 3.522 þátttakendum í klínískri rannsókn sem fengu VIMKUNYA voru 6,2% (n = 217) á aldrinum 12 til < 18 ára, sem fengu einn 40 míkrogramma skammt af VIMKUNYA með eftirfylgni í 182 daga. Öryggi hjá unglingum er svipað og heildaröryggi hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Engin tilvik ofskömmtnunar hafa verið tilkynnt í klínískum rannsóknum. Ef um ofskömmtnun er að ræða er eftirlit með lífsmörkum ráðlagt og mögulega einkennameðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: önnur veirubóluefni, ATC-flokkur: liggur ekki fyrir

### Verkunarháttur

VIMKUNYA er ónæmisglætt raðbrigða próteinbóluefni veirulíkra agna (VLP). Veirulíkar agnir geta ekki sýkt frumur, fjölgað sér eða valdið sjúkdómum. Nákvæmur verkunarháttur verndar gegn CHIKV-sýkingu og/eða -sjúkdómi hefur ekki verið ákvarðaður. Talið er að VIMKUNYA geti framkallað vernd gegn CHIKV-sýkingu með virkjun á hlutleysandi mótefnum gegn CHIKV-próteinunum C, E1 og E2 sem eru í VIMKUNYA, sem leiðir til hlutleysingar á lifandi veiru. Ónæmisglæði er bætt við til að auka umfang ónæmissvörunar sem miðlað er af bóluefninu.

### Mótefnamyndun

Engin gögn liggja fyrir um verkun VIMKUNYA. Ályktað var um verkun VIMKUNYA út frá þröskuldi fyrir sértækan hlutleysandi CHIKV-mótefnatíttra eftir bólusetningu.

Þröskuldur fyrir hlutleysandi mótefnatíttra gegn CHIKV í sermi (serum neutralising antibody [SNA])  $\geq 100$ , sem gefur 80% hlutleysingu á CHIKV, mælt með *in vitro* hlutleysandi prófun, var valinn sem staðgengilsmerki sem líklegt er að spái fyrir um vernd gegn sjúkdómi af völdum CHIKV, og kallast sermissvörun. Þessi þröskuldur var ákvarðaður á grundvelli framsýnnar sermifaraldsfræðilegrar rannsóknar hjá einstaklingum sem höfðu áður verið útsettir fyrir CHIKV og rannsóknar á aðfengnum flutningi ónæmis/ögrun hjá primötum öðrum en mönnum þar sem notað var samsett sermi frá þátttakendum sem bólusettir voru með VIMKUNYA bóluefni.

Ónæmingargeta staks 40 míkrogramma skammts af VIMKUNYA var metin í tveimur lykilrannsóknum sem gerðar voru í Bandaríkjunum, einni 3. stigs klínískri rannsókn hjá unglingum og fullorðnum 12 til < 65 ára (rannsókn 1) og einni 3. stigs klínískri rannsókn hjá fullorðnum  $\geq 65$  ára (rannsókn 2). Þátttakendum í báðum 3. stigs rannsóknunum var fylgt eftir í 6 mánuði eftir bólusetningu. Munur á hlutfalli sermissvörunar SNA gegn CHIKV (VIMKUNYA bóluefni mínus lyfleysa) og SNA margfeldismeðaltalstíttra (GMT) gegn CHIKV 21 degi eftir bólusetningu (rannsóknarheimsókn á degi 22) voru hvort tveggja aðalendapunktur (co-primary endpoints). Hlutfall sermissvörunar (SRR) var skilgreint sem hlutfall einstaklinga sem náðu SNA NT80 títra gegn CHIKV

$\geq 100$ . Ónæmisbældir einstaklingar og einstaklingar sem höfðu fengið ónæmisbælandi lyf á síðustu 6 mánuðunum fyrir skimun voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

#### Rannsókn 1

Rannsóknin var 3. stigs slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind klínísk lykilrannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum sem gerð var í Bandaríkjunum. Alls var 3.258 heilbrigðum þátttakendum á aldrinum 12 til < 65 ára (meðalaldur 39 ára [á bilinu 12 til 64]) slembiraðað í hlutfallinu 2: 2: 2: 1 innan hvers aldurshóps (12 til < 18 (N = 254; 7,8%), 18 til < 46 (N = 1.906; 58,5%) og 46 til < 65 ára (N = 1.098; 33,7%)) til að fá annaðhvort eina af þremur lotum af VIMKUNYA, sem framleiddar voru hver á eftir annarri, sem stakan 40 míkrogramma skammt í áfylltri sprautu í vöðva eða lyfleysu. Í slembiraðaða þýðinu voru 1.591 (48,8%) karlar og 1.667 (51,2%) konur. Í upphafi rannsóknar voru 69 þátttakendur sermisjákvæðir (skilgreint sem titri gegn CHIKV fyrir skammt á degi 1  $\geq 15$  ( $\geq$  greining á neðri magngreiningarmörkum (LLOQ)) en af þeim voru 63 þátttakendur í VIMKUNYA hópnum og 6 í lyfleysuhópnum.

Ónæmissvörun 2.559 þátttakenda (þýði metanlegt fyrir ónæmingargetu [IEP]) sem fengu VIMKUNYA og 424 þátttakenda sem fengu lyfleysu var greind. Allir þátttakendur í IEP voru sermisneikvæðir fyrir CHIKV hlutleysandi mótefnum í upphafi rannsóknar (fyrir bólusetningu). Samanburður á SNA svörun gegn CHIKV við gjöf VIMKUNYA og lyfleysu í rannsóknarheimsókn á dögum 8, 15, 22 og 183 sem mæld var með klínískt mikilvægum mun á hlutfalli sermissvörunar og á GMT, er sýndur í töflu 2 og töflu 3.

**Tafla 2: Hlutfall sermissvörunar (SRR) SNA gegn CHIKV á heimsóknardögum 8, 15, 22 og 183 í 3. stigs rannsókn 1 (12 til < 65 ára) (þýði metanlegt fyrir ónæmingargetu)**

| Rannsóknardagur | SRR VIMKUNYA<br>(N = 2.559)<br>n/N (%) <sup>a</sup> [95%<br>CI] <sup>b</sup> | SRR lyfleysa<br>(N = 424)<br>n/N (%) <sup>a</sup><br>[95% CI] <sup>b</sup> | SRR munur<br>[95% CI] <sup>c</sup> | p-gildi <sup>d</sup> |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Dagur 8         | 1.169/2.510<br>(46,6%)<br>[44,6%; 48,5%]                                     | 2/419 (0,5%)<br>[0,1%; 1,7%]                                               | 46,1%<br>[43,8%; 48,1%]            | < 0,0001             |
| Dagur 15        | 2.355/2.434<br>(96,8%)<br>[96,0%; 97,4%]                                     | 3/395 (0,8%)<br>[0,3%; 2,2%]                                               | 96,0%<br>[94,3%; 96,8%]            | < 0,0001             |
| Dagur 22        | 2.503/2.559<br>(97,8%)<br>[97,2%; 98,3%]                                     | 5/424 (1,2%)<br>[0,5%; 2,7%]                                               | 96,6%<br>[95,0%; 97,5%]            | < 0,0001             |
| Dagur 183       | 1.967/2.301<br>(85,5%)<br>[84,0%; 86,9%]                                     | 6/401 (1,5%)<br>[0,7%; 3,2%]                                               | 84,0%<br>[81,7%; 85,6%]            | < 0,0001             |

CI = öryggisbil; SNA = hlutleysandi mótefni í sermi, SRR = hlutfall sermissvörunar

<sup>a</sup> n er fjöldi þátttakenda með sermissvörun  $\geq$  títra 100, deilt með N, heildarfjöldi þátttakenda í hópnum.

<sup>b</sup> 95% CI af hlutfalli sermissvörunar eru byggð á Wilson aðferðinni.

<sup>c</sup> Munur á hlutfalli sermissvörunar (VIMKUNYA mínus lyfleysa); 95% CI eru byggð á Newcombe hybrid stigaaðferðinni. Tölfræðilegir yfirburðir gagnvart lyfleysu og lægri mörk tvíhliða 95% CI fyrir mismun á hlutfalli sermissvörunar á milli VIMKUNYA hóps og lyfleysuhóps  $\geq 70\%$  (talið klínískt marktækt).

<sup>d</sup> p-gildi er úr tvíhliða kí-kvaðrat prófi á hvort sermissvörunarprósentur eru eins á milli hópa.

**Tafla 3: Margfeldismeðaltalstítri (GMT) SNA gegn CHIKV á heimsóknardögum 8, 15, 22 og 183 í 3. stigs rannsókn 1 (12 til < 65 ára) (þýði metanlegt fyrir ónæmingargetu)**

| Rannsóknardagur              | VIMKUNYA (N = 2.559)       | Lyfleysa (N = 424) | p-gildi <sup>c</sup>  |
|------------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------|
| <b>Dagur 8<sup>a</sup></b>   |                            |                    |                       |
| n <sup>b</sup>               | 2.510                      | 419                |                       |
| SNA GMT [95% CI]             | 93,4 [87,2; 100,0]         | 7,4 [6,5; 8,4]     | < 0,0001 <sup>d</sup> |
| <b>Dagur 15<sup>a</sup></b>  |                            |                    |                       |
| n <sup>b</sup>               | 2.434                      | 395                |                       |
| SNA GMT [95% CI]             | 1.095,8 [1.029,3; 1.166,7] | 7,6 [6,8; 8,6]     | < 0,0001 <sup>d</sup> |
| <b>Dagur 22<sup>a</sup></b>  |                            |                    |                       |
| n <sup>b</sup>               | 2.559                      | 424                |                       |
| SNA GMT [95% CI]             | 1.618,1 [1.522,1; 1.720,0] | 7,9 [7,0; 8,8]     | < 0,0001              |
| <b>Dagur 183<sup>a</sup></b> |                            |                    |                       |
| n <sup>b</sup>               | 2.301                      | 401                |                       |
| SNA GMT [95% CI]             | 337,7 [318,3; 358,4]       | 8,2 [7,3; 9,1]     | < 0,0001 <sup>d</sup> |

GMT = margfeldismeðaltalstítri; IEP = þýði metanlegt fyrir ónæmingargetu; N = heildar IEP, SNA = hlutleysandi mótefni í sermi.

Til að fá GMT niðurstöður, þá var gildum sem voru undir neðri magngreiningarmörkunum (LLOQ) 15 úthlutað gildinu LLOQ/2 = 7,5.

IEP: útsettur þátttakendur sem hafa engin mælanleg SNA gegn CHIKV á degi 1, hafa metanlega niðurstöðu úr sermissýni á degi 22 innan greiningargluggans (dagur 19 til og með 27, að báðum meðtöldum) og hafa engin útilokunarfrávik frá rannsóknaráætlun samkvæmt skilgreiningu sem gerð var áður en kom að læsingu gagnagrunns eða afblindun (eftir því sem við á).

<sup>a</sup> Dagur 8, 15, 22 og 183 sem samsvarar 7, 14, 21 og 182 dögum eftir bólusetningu með VIMKUNYA, í sömu röð.

<sup>b</sup> n er fjöldi þátttakenda með tiltæka niðurstöðu úr sýni í tilgreindri heimsókn.

<sup>c</sup> Mat á margfeldismeðaltalstítra ásamt 95% CI fyrir það er fengið úr ANOVA líkani sem inniheldur setur og meðferðarhóp sem bundin áhrif og gerir ráð fyrir normaldreifingu á log titrum. Hlutfall GMT og 95% CI er fengið úr sama líkani. p-gildi prófar jafngildi GMT fyrir hóp á log kvarðanum (þ.e. hlutfall GMT jafnt og 1).

<sup>d</sup> Nafngildi p-gildis (formlegum leiðréttingum fyrir margfaldan samanburð var ekki beitt).

## Rannsókn 2

Rannsóknin var 3. stigs slembiröðuð, tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum með tveimur meðferðarhópum (VIMKUNYA eða lyfleysu). Þetta var fjölsetra rannsókn í Bandaríkjunum þar sem 413 heilbrigðir þátttakendur  $\geq 65$  ára voru skráðir. Þátttakendum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort stakan 40 míkrogramma skammt af VIMKUNYA eða lyfleysu. Markhópurinn var fullorðnir einstaklingar  $\geq 65$  ára (meðalaldur 71 árs [á bilinu 65 til 95]) sem var lagskipt eftir aldurshópum (65 til < 75 (N = 318; 77%) og  $\geq 75$  ára (N = 95; 23%)). Í slembiraðaða þýðinu voru 171 (41%) þátttakendur karlar og 242 (59%) voru konur. Þátttakendum í rannsókninni var fylgt eftir í 6 mánuði eftir ónæmingu. Í upphafi rannsóknar voru 15 þátttakendur sermisjálkvæðir (skilgreint sem títri gegn CHIKV fyrir skammt á degi 1  $\geq 15$  ( $\geq$  neðri magngreiningarmörk [LLOQ]) en af þeim voru 5 þátttakendur í VIMKUNYA hópnum og 10 í lyfleysuhópnum. Þýðið sem var metanlegt fyrir ónæmisgetu samanstóð af 372 þátttakendum, þar af fengu 189 þátttakendur VIMKUNYA og 183 þátttakendur fengu lyfleysu. Allir þessir þátttakendur voru neikvæðir í upphafi rannsóknar (fyrir bólusetningu) fyrir CHIKV hlutleysandi mótefnum.

Samanburður á SNA svörun gegn CHIKV við gjöf VIMKUNYA og lyfleysu í rannsóknarheimsókn á dögum 15, 22 og 183 sem mæld var með klínískt mikilvægum mun á hlutfalli sermissvörunar og á GMT, er sýndur í töflu 4 og töflu 5.

**Tafla 4: Hlutfall sermissvörunar (SRR) SNA gegn CHIKV á heimsóknardögum 15, 22 og 183 fyrir 3. stigs rannsókn 2 (≥ 65 ára) (þýði metanlegt fyrir ónæmingargetu)**

| Rannsóknardagur | SRR VIMKUNYA<br>(N = 189)<br>n/N (%) <sup>a</sup><br>[95% CI] <sup>b</sup> | SRR lyfleysa<br>(N = 183)<br>n/N (%) <sup>a</sup><br>[95% CI] <sup>b</sup> | SRR munur<br>[95% CI] <sup>c</sup> | p-gildi <sup>d</sup> |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Dagur 15        | 149/181<br>(82,3%)<br>[76,1%; 87,2%]                                       | 5/176<br>(2,8%)<br>[1,2%; 6,5%]                                            | 79,5%<br>[72,3%; 84,6%]            | < 0,0001             |
| Dagur 22        | 165/189<br>(87,3%)<br>[81,8%; 91,3%]                                       | 2/183<br>(1,1%)<br>[0,3%; 3,9%]                                            | 86,2%<br>[80,0%; 90,3%]            | < 0,0001             |
| Dagur 183       | 139/184<br>(75,5%)<br>[68,9%; 81,2%]                                       | 2/173<br>(1,2%)<br>[0,3%; 4,1%]                                            | 74,4%<br>[67,1%; 80,1%]            | < 0,0001             |

CI = öryggisbil; SNA = hlutleysandi mótefni í sermi, SRR = hlutfall sermissvörunar

<sup>a</sup> n er fjöldi þátttakenda með sermissvörun ≥ títra 100, deilt með N, heildarfjöldi þátttakenda í hópnum.

<sup>b</sup> 95% CI af hlutfalli sermissvörunar eru byggð á Wilson aðferðinni.

<sup>c</sup> Munur á hlutfalli sermissvörunar (VIMKUNYA mínus lyfleysa); 95% CI eru byggð á Newcombe hybrid stigaaðferðinni. Tölfræðilegir yfirburðir gagnvart lyfleysu og lægri mörk tvíhliða 95% CI fyrir mismun á hlutfalli sermissvörunar á milli VIMKUNYA hóps og lyfleysuhóps ≥ 70% (talið klínískt marktækt).

<sup>d</sup> p-gildi er úr tvíhliða kí-kvaðrat prófi á hvort sermissvörunarprósentur eru eins á milli hópa.

**Tafla 5: Hlutfall margfeldismeðaltalstíttra (GMT) SNA gegn CHIKV á heimsóknardögum 15, 22 og 183 fyrir 3. stigs rannsókn 2 (≥ 65 ára) (þýði metanlegt fyrir ónæmingargetu)**

| Rannsóknardagur              | VIMKUNYA (N = 189)   | Lyfleysa<br>(N = 183) | p-gildi <sup>c</sup>  |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Dagur 15<sup>a</sup></b>  |                      |                       |                       |
| n <sup>b</sup>               | 181                  | 176                   |                       |
| SNA GMT [95% CI]             | 378,4 [301,0; 475,7] | 9,0 [7,1; 11,3]       | < 0,0001 <sup>d</sup> |
| <b>Dagur 22<sup>a</sup></b>  |                      |                       |                       |
| n <sup>b</sup>               | 189                  | 183                   |                       |
| SNA GMT [95% CI]             | 723,9 [584,1; 897,2] | 8,1 [6,5; 10,0]       | < 0,0001              |
| <b>Dagur 183<sup>a</sup></b> |                      |                       |                       |
| n <sup>b</sup>               | 184                  | 173                   |                       |
| SNA GMT [95% CI]             | 233,0 [194,1; 279,8] | 8,3 [6,9; 10,0]       | < 0,0001 <sup>d</sup> |

GMT = margfeldismeðaltalstíttri; IEP = þýði metanlegt fyrir ónæmingargetu; N = heildar IEP, SNA = hlutleysandi mótefni í sermi.

Til að fá GMT niðurstöður, þá var gildum sem voru undir neðri magngreiningarmörkunum (LLOQ) 15 úthlutað gildinu LLOQ/2 = 7,5.

IEP: útsettir þátttakendur sem hafa engin mælanleg SNA gegn CHIKV á degi 1, hafa metanlega niðurstöðu úr sermissýni á degi 22 innan greiningargluggans (dagur 19 til og með 27, að báðum meðtöldum) og hafa engin útilokunarfrávik frá rannsóknaráætlun samkvæmt skilgreiningu sem gerð var áður en kom að læsingu gagnagrunns eða afblindun (eftir því sem við á).

<sup>a</sup> Dagur 15, 22 og 183 sem samsvarar 14, 21 og 182 dögum eftir bólusetningu með VIMKUNYA, í sömu röð.

<sup>b</sup> n er fjöldi þátttakenda með tiltæka niðurstöðu úr sýni í tilgreindri heimsókn.

<sup>c</sup> Mat á margfeldismeðaltalstíttra ásamt 95% CI fyrir það er fengið úr ANOVA líkani sem inniheldur setur og meðferðarhóp sem bundin áhrif og gerir ráð fyrir normaldreifingu á log títrum. Hlutfall GMT og 95% CI er fengið úr sama líkani. p-gildi prófar jafngildi GMT fyrir hóp á log kvarðanum (þ.e. hlutfall GMT jafnt og 1).

<sup>d</sup> Nafngildi p-gildis (formlegum leiðréttingum fyrir margfaldan samanburð var ekki beitt).

Í 3. stigs rannsóknunum (rannsókn 1, rannsókn 2) hjá mismunandi aldurshópum var hlutfall sermissvörunar (SNA NT<sub>80</sub> títri gegn CHIKV ≥ 100) og GMT mælt í VIMKUNYA hópnum á degi 22 (21 degi eftir bólusetningu) sem hér segir: 12 til < 18: 97,0%, GMT 2.502; 18 til < 46: 98,3%, GMT 1.878; 46 til < 65: 97,2%, GMT 1.175; ≥ 65 til < 75: 87,9%, GMT 726; og ≥ 75 ára 85,0%, GMT 716.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á VIMKUNYA hjá einum eða fleiri undirhópum barna til virkrar ónæmingar til að koma í veg fyrir sjúkdóm af völdum chikungunya-veiru (CHIKV) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og staðbundnu þoli.

### Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á eiturverkunum á þroska og æxlun voru gerðar á kvenkyns kaninum og rottum með gjöf á mörgum skömmtum af VIMKUNYA fyrir þörun og á meðgöngu. Engar aukaverkanir á frjósemi kvendýra eða þroska fósturs/fósturvísis sem tengdust bóluefninu komu fram hjá neinni tegund. Lækkun á lifunarstuðli eftir fæðingu kom fram hjá kaninum en ekki hjá rottum; mikilvægi þessarar niðurstöðu fyrir menn er ekki þekkt.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Súkrósi  
Tvíkalíumfosfat  
Kalíumtvívetnisfosfat  
Natríumsítrat  
Vatn fyrir stungulyf

Sjá upplýsingar um aðsogsefnið í kafla 2.

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda bóluefninu saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymslupól

3 ár

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Gögn um stöðugleika gefa til kynna að bóluefnið sé stöðugt í 4 klst. þegar það er geymt við hitastig frá 8 °C til 25 °C og í að minnsta kosti 24 klst. þegar það er geymt við 0 °C til 2 °C. Í lok þessa tímabils skal nota VIMKUNYA tafarlaust eða farga því. Þessum gögnum er eingöngu ætlað að leiðbeina heilbrigðisstarfsmönnum ef um er að ræða tímabundin hitafrávik.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### Gerð íláts

0,8 ml dreifa í áfylltri sprautu með stökum skammti sem samanstendur af sprautuból úr gleri (gler af gerð I), Luer-lock millistykki (pólýkarbónat), stífu loki (gegnsætt pólýprópýlen), gúmmiloki (ísópren-brómóbútýl blanda), stimpiltappa úr gúmmí (klórbutýlgúmmí), stimpilstöng (hvítt pólýprópýlen) og fingurgripi (hvítt pólýprópýlen).

Áfyllta sprautan er varin með bakka sem settur er í pappaöskju.

### Pakkning

Pakkningastærð með 1 áfylltri sprautu með stökum skammti (0,8 ml) án nálar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Geymið bóluefnið þar börn hvorki ná til né sjá.

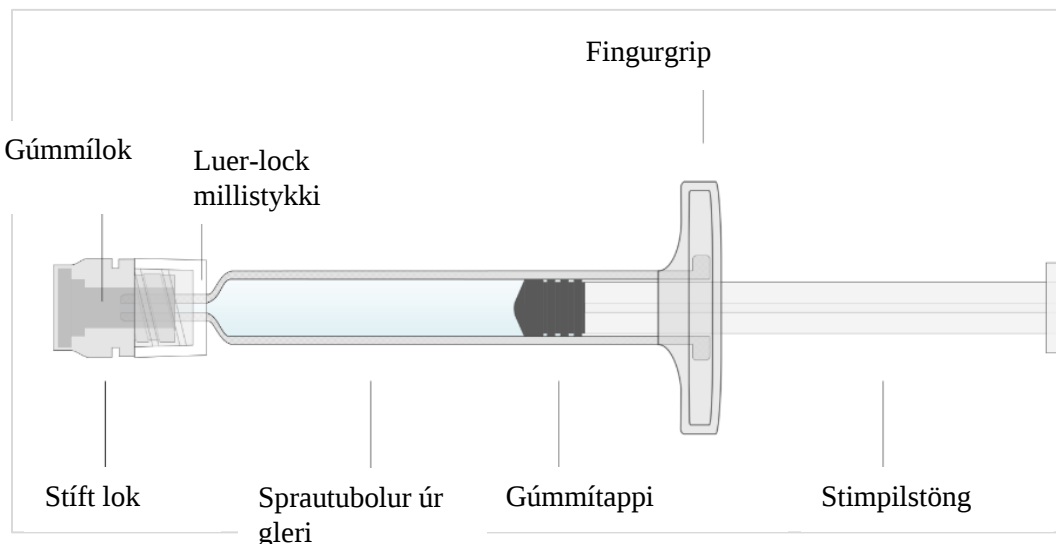
### Leiðbeiningar um meðhöndlun og gjöf

Heilbrigðisstarfsmaður á að meðhöndla bóluefnið að viðhafðri smitgát til að tryggja sæfingu skammtsins.

Ekki má blanda VIMKUNYA við önnur bóluefni í sömu sprautu eða hettuglasi.

### *Undirbúningur fyrir notkun*

- Fjarlægjið öskjuna með bóluefninu úr kæli (2 °C til 8 °C).



### *Skoðið áfylltu sprautuna*

- Fjarlægjið bakkann með áfylltu sprautunni úr öskjunni.
- Takið áfylltu sprautuna úr bakkanum með því að halda í sprautubolinn.
- Skoðið áfylltu sprautuna með tilliti til óeðlilegs útlits eða leka. Ekki má nota áfylltu sprautuna ef galli kemur í ljós.
- VIMKUNYA er tær vökvi með hvítu botnfalli áður en það er hrist.
- Hristið áfylltu sprautuna kröftuglega rétt fyrir notkun til að fá fram einsleita dreifu. Þegar dreifan hefur verið hrist á hún að vera hvítur, skýjaður vökvi án sýnilegra aðskotaagna. Skoðið dreifuna með tilliti til litabreytinga og agna. Ekki má gefa bóluefnið ef eitthvað af þessu er til staðar.

### *Gefið bóluefnið*

- Haldið í bol áfylltu sprautunnar þannig að stúturinn snúi upp og skrúfið Luer-lock lokið á áfylltu sprautunni varlega af. Ekki reyna að smella eða toga endann af því það getur skemmt sprautuna.
- Pakkinn inniheldur ekki nál. Notið sæfða nál af viðeigandi stærð til að tryggja inndælingu í vöðva, allt eftir stærð og þyngd sjúklings.
- Festið sæfðu nálina við áfylltu sprautuna og tryggið að nálin passi vel á sprautuna.
- VIMKUNYA kemur fyrir sem einsleit hvít, skýjuð dreifa án sýnilegra aðskotaagna þegar hún hefur verið hrist. Ef bóluefnið er ekki einsleit dreifa skal hrista sprautuna kröftuglega til að blanda henni aftur fyrir gjöf.
- Gefið allan skammtinn sem i.m. inndælingu í axlarvöðva upphandleggs með því að þrýsta mjúklega á stimpilstöngina og halda þrýstingi á stönginni þar til öllu innihaldi sprautunnar hefur verið þrýst út til að ljúka inndælingunni.
- VIMKUNYA er eingöngu ætlað til gjafar í vöðva (i.m.). Gefið ekki í bláæð, í húð eða undir húð.
- Inndælinguna þarf að gefa innan 4 klst. frá því að áfyllta sprautan var fjarlægð úr kæli (2 °C til 8 °C).
- Gögn um stöðugleika við notkun gefa til kynna að bóluefnið sé stöðugt þegar það er geymt í 4 klst. við hitastig frá 8 °C til 25 °C og í að minnsta kosti 24 klst. þegar það er geymt við 0 °C til 2 °C. Frá örverufræðilegu sjónarhorni skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans.

### *Fargið*

- Fargið bóluefninu ef það hefur ekki verið notað innan 4 klst. frá því að áfyllta sprautan var fjarlægð úr geymslu við 2 °C til 8 °C.
- Fargið sprautunni eftir notkun.

### *Förgun*

- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/25/1916/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.