

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VIMKUNYA sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino contro la chikungunya (ricombinante, adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,8 mL) contiene 40 microgrammi di proteina del virus chikungunya (CHIKV) come particelle simil-virali<sup>1,2</sup> (*virus-like particles*, VLP) adsorbite su alluminio idrossido idrato.

<sup>1</sup>prodotte in cellule renali embrionali umane tramite tecnologia da DNA ricombinante;

<sup>2</sup>ricavate dal ceppo CHIKV Senegal 37997 e costituite dalla proteina capsidica (C) e dalle proteine dell'involucro (*envelope*) E1 ed E2 di CHIKV.

Alluminio idrossido idrato (circa 300 microgrammi di Al<sup>3+</sup> per dose da 0,8 mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Prima di essere agitato, il vaccino si presenta come un liquido limpido con un precipitato bianco.

pH: 6,6-8,2

Osmolalità: 320-390 mOsmol/kg

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

VIMKUNYA è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia causata dal virus chikungunya (CHIKV) in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Deve essere somministrata una dose singola da 0,8 mL.

#### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani di età  $\geq 65$  anni.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di VIMKUNYA nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare (i.m.) nel muscolo deltoide.

VIMKUNYA non deve essere iniettato per via endovenosa, intradermica o sottocutanea.

La siringa preriempita deve essere agitata energicamente immediatamente prima dell'uso per ottenere una sospensione omogenea.

Per le istruzioni sulla manipolazione e sullo smaltimento dei rifiuti, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Ipersensibilità e anafilassi

Nel caso in cui compaia una reazione anafilattica acuta in seguito alla somministrazione di VIMKUNYA, deve essere immediatamente disponibile un trattamento medico adeguato per la gestione delle reazioni allergiche immediate.

#### Soggetti immunocompromessi

La sicurezza e l'efficacia di VIMKUNYA non sono state valutate nei pazienti con immunodeficienza e in quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva sistemica. Non è noto se nei soggetti con risposta immunitaria compromessa, inclusi quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva, la risposta al regime vaccinale sia la stessa indotta nei soggetti immunocompetenti.

#### Reazioni correlate all'ansia

Come per tutti i vaccini iniettabili, in associazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, tra cui reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni dovute allo stress, come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante adottare precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

#### Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da una malattia febbrile acuta severa o da un'infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre leggera non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

#### Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti in terapia anticoagulante oppure affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamento o lividura a seguito di una somministrazione intramuscolare.

#### Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come per tutti i vaccini, è possibile che non venga prodotta una risposta protettiva in tutti i soggetti dopo la vaccinazione. Si raccomanda di continuare le misure di protezione personale contro le punture di zanzara dopo la vaccinazione.

#### Eccipienti

##### *Potassio*

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

##### *Sodio*

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con altri medicinali.

La somministrazione concomitante di VIMKUNYA con altri vaccini non è stata studiata.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli; alcuni effetti post-natali, la cui rilevanza clinica non è nota, sono stati osservati solo nei conigli (vedere paragrafo 5.3).

I dati relativi all'uso di VIMKUNYA in donne in gravidanza sono limitati. Questi dati non sono sufficienti a stabilire l'assenza di potenziali effetti di VIMKUNYA sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale.

La decisione in merito alla somministrazione di VIMKUNYA durante la gravidanza deve prendere in considerazione il rischio individuale di esposizione al CHIKV *wild-type*, l'età gestazionale e i rischi per il feto o il neonato.

##### Allattamento

Non è noto se VIMKUNYA sia escreto nel latte materno. Un rischio per il bambino allattato con latte materno non può essere escluso. I benefici dell'allattamento con latte materno per lo sviluppo e la salute devono essere valutati insieme alla necessità clinica dell'assunzione di VIMKUNYA per la madre e a qualsiasi potenziale effetto avverso di VIMKUNYA sul bambino allattato con latte materno.

##### Fertilità

Non sono stati effettuati studi specifici sulla fertilità.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa locale più comune in sede di iniezione dopo la somministrazione del vaccino è stata dolore in sede di iniezione (24,0%). Le reazioni avverse sistemiche osservate più comunemente dopo la vaccinazione sono state stanchezza (17,8%), cefalea (16,7%) e mialgia (16,5%) (Tabella 1).

##### Tabella delle reazioni avverse

La tabella riassuntiva delle reazioni avverse in seguito alla somministrazione di VIMKUNYA (Tabella 1) si basa su un'analisi dei dati aggregati di sicurezza ricavati da tre studi conclusi di fase 2 e due studi conclusi di fase 3 condotti su 3 522 partecipanti di età  $\geq 12$  anni che hanno ricevuto VIMKUNYA. Di questi, 3 141 soggetti hanno ricevuto una dose singola da 40 microgrammi di VIMKUNYA. Questi partecipanti sono stati seguiti al fine di individuare eventi avversi seri per tutta la durata dello studio di 182 giorni.

Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, come termini preferiti (*Preferred Terms*). Le reazioni avverse osservate sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza:

- molto comune  $\geq 1/10$
- comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$
- non comune  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$
- raro  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$
- molto raro  $< 1/10\ 000$

**Tabella 1: Reazioni avverse segnalate in seguito alla somministrazione di VIMKUNYA**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione	Molto comune
	Stanchezza	Molto comune
	Brividi	Comune
	Malessere	Comune
	Arrossamento in sede di iniezione	Non comune
	Tumefazione in sede di iniezione	Non comune
	Piressia	Non comune
	Lividura in sede di iniezione	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiro	Non comune
	Parestesia	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Molto comune
	Artralgia	Comune
	Dolore a un arto	Raro
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Diarrea	Raro
	Tumefazione del labbro	Raro

Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia	Raro
Infezioni ed infestazioni	Gastroenterite	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Congestione nasale	Non comune
	Dolore orofaringeo	Raro
	Rinorrea	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune

#### Popolazione pediatrica - adolescenti

Dei 3 522 partecipanti agli studi clinici che hanno ricevuto VIMKUNYA, il 6,2% (n = 217) erano soggetti di età compresa tra 12 e < 18 anni che avevano ricevuto una dose da 40 microgrammi di VIMKUNYA con un follow-up di 182 giorni. Il profilo di sicurezza negli adolescenti è risultato simile al profilo di sicurezza complessivo negli adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, si raccomandano il monitoraggio delle funzioni vitali e un eventuale trattamento sintomatico.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri vaccini virali, codice ATC: non ancora assegnato

#### Meccanismo d'azione

VIMKUNYA è un vaccino proteico ricombinante adiuvato a base di VLP. Le VLP non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia. L'esatto meccanismo di protezione contro l'infezione e/o la malattia da CHIKV non è stato determinato. Si ritiene che VIMKUNYA possa indurre una protezione contro l'infezione da CHIKV mediante la generazione di anticorpi neutralizzanti rivolti contro le proteine C, E1 ed E2 del virus CHIKV contenute in VIMKUNYA, con conseguente neutralizzazione del virus vivo. Viene aggiunto un adiuvante per aumentare l'entità delle risposte immunitarie mediate dal vaccino.

#### Immunogenicità

Non sono disponibili dati di efficacia per VIMKUNYA. L'efficacia clinica è stata dedotta dalla soglia del titolo di anticorpi neutralizzanti specifici per CHIKV dopo la vaccinazione.

Una soglia  $\geq 100$  del titolo di anticorpi sierici neutralizzanti (*serum neutralising antibody*, SNA) anti-CHIKV, in grado di neutralizzare l'80% di CHIKV, come da misurazioni mediante saggio di neutralizzazione *in vitro*, è stata scelta come marcatore surrogato in grado di prevedere la protezione contro la malattia causata da CHIKV, definita sierorispota. Questa soglia è stata determinata sulla base di uno studio sieroepidemiologico prospettico in soggetti con pregressa esposizione a CHIKV e di uno studio di trasferimento passivo/*challenge* su primati non umani (*non-human primate*, NHP) utilizzando campioni sierici aggregati di partecipanti vaccinati con il vaccino VIMKUNYA.

L'immunogenicità di una dose singola da 40 microgrammi di VIMKUNYA è stata valutata nel corso di due studi principali condotti negli Stati Uniti: uno studio clinico di fase 3 in adolescenti e adulti di

età compresa tra 12 e < 65 anni (Studio 1) e uno studio clinico di fase 3 in adulti di età ≥ 65 anni (Studio 2). I partecipanti a entrambi gli studi di fase 3 sono stati seguiti per 6 mesi dopo la vaccinazione. La differenza in termini di tasso di sierorispota in base ai titoli SNA anti-CHIKV (vaccino VIMKUNYA meno placebo) e la media geometrica dei titoli (*geometric mean titre*, GMT) SNA anti-CHIKV 21 giorni dopo la vaccinazione (visita prevista nello studio nel giorno 22) erano entrambe endpoint co-primari. Il tasso di sierorispota (*seroresponse rate*, SRR) era definito come la percentuale di soggetti che aveva raggiunto un titolo SNA NT80 anti-CHIKV ≥ 100. I soggetti immunocompromessi e quelli che avevano ricevuto immunosoppressori entro i 6 mesi precedenti lo screening sono stati esclusi dalla partecipazione allo studio.

### Studio 1

Questo studio era uno studio clinico principale di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, condotto negli Stati Uniti. In totale, 3 258 partecipanti sani di età compresa tra 12 e < 65 anni (età media: 39 anni [intervallo: 12-64]) sono stati randomizzati in un rapporto di 2:2:2:1 all'interno di ciascuna fascia di età (da 12 a < 18 anni (n = 254; 7,8%), da 18 a < 46 anni (n = 1 906; 58,5%) e da 46 a < 65 anni (n = 1 098; 33,7%)) a ricevere uno dei tre lotti di VIMKUNYA prodotti consecutivamente, sotto forma di singola dose intramuscolare da 40 microgrammi in siringa preriempita, oppure placebo. Nella popolazione randomizzata, 1 591 soggetti (48,8%) erano di sesso maschile e 1 667 (51,2%) erano di sesso femminile. I partecipanti sieropositivi al basale [definiti da un titolo anti-CHIKV ≥ 15 (≥ limite inferiore di quantificazione (*lower limit of quantitation*, LLOQ)) del saggio al giorno 1, prima della vaccinazione] erano 69, di cui 63 nel gruppo VIMKUNYA e 6 nel gruppo placebo.

È stata analizzata la risposta immunitaria di 2 559 partecipanti (popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità [*immunogenicity evaluable population*, IEP]) che hanno ricevuto VIMKUNYA e di 424 partecipanti che hanno ricevuto placebo. Al basale (prima della vaccinazione), tutti i partecipanti della popolazione IEP erano sieronegativi agli anticorpi neutralizzanti anti-CHIKV. Il confronto tra la risposta a VIMKUNYA e al placebo in base ai titoli SNA anti-CHIKV nelle visite previste nello studio nei giorni 8, 15, 22 e 183, misurata come differenza clinicamente rilevante in termini di tasso di sierorispota e GMT, è mostrato nella Tabella 2 e nella Tabella 3.

**Tabella 2: Tasso di sierorispota (*seroresponse rate*, SRR) in base ai titoli SNA anti-CHIKV nelle visite nei giorni 8, 15, 22 e 183 per lo Studio 1 di fase 3 (da 12 a < 65 anni di età) (popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità)**

Giorno dello studio	SRR per VIMKUNYA (n = 2 559) n/N (%) <sup>a</sup> [IC al 95%] <sup>b</sup>	SRR per placebo (n = 424) n/N (%) <sup>a</sup> [IC al 95%] <sup>b</sup>	Differenza in termini di SRR [IC al 95%] <sup>c</sup>	Valore p <sup>d</sup>
Giorno 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
Giorno 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
Giorno 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
Giorno 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

IC = intervallo di confidenza; SNA = anticorpi sierici neutralizzanti, SRR = tasso di sierorispota

<sup>a</sup> n è il numero di partecipanti con sierorispota (titolo ≥ 100), diviso per N, il numero totale di partecipanti nel gruppo.

<sup>b</sup> Gli IC al 95% per i tassi di sierorispota sono calcolati secondo il metodo di Wilson.

<sup>c</sup> La differenza fra i tassi di sierorispota è (VIMKUNYA meno placebo); gli IC al 95% sono calcolati secondo il metodo del punteggio ibrido di Newcombe. Superiorità statistica rispetto al placebo e limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nei tassi di sierorispota tra il gruppo VIMKUNYA e il gruppo placebo  $\geq 70\%$  (considerato clinicamente significativo).

<sup>d</sup> Il valore p è ricavato da un test del chi quadro a due code per l'uguaglianza delle percentuali di sierorispota tra i gruppi.

**Tabella 3: Media geometrica dei titoli (*geometric mean titre*, GMT) SNA anti-CHIKV nelle visite nei giorni 8, 15, 22 e 183 per lo Studio 1 di fase 3 (da 12 a < 65 anni di età) (popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità)**

Giorno dello studio	VIMKUNYA (n = 2 559)	Placebo (n = 424)	Valore p <sup>c</sup>
<b>Giorno 8<sup>a</sup></b>			
n <sup>b</sup>	2 510	419	
GMT SNA [IC al 95%]	93,4 [87,2; 100,0]	7,4 [6,5; 8,4]	< 0,0001 <sup>d</sup>
<b>Giorno 15<sup>a</sup></b>			
n <sup>b</sup>	2 434	395	
GMT SNA [IC al 95%]	1 095,8 [1 029,3; 1 166,7]	7,6 [6,8; 8,6]	< 0,0001 <sup>d</sup>
<b>Giorno 22<sup>a</sup></b>			
n <sup>b</sup>	2 559	424	
GMT SNA [IC al 95%]	1 618,1 [1 522,1; 1 720,0]	7,9 [7,0; 8,8]	< 0,0001
<b>Giorno 183<sup>a,-</sup></b>			
n <sup>b</sup>	2 301	401	
GMT SNA [IC al 95%]	337,7 [318,3; 358,4]	8,2 [7,3; 9,1]	< 0,0001 <sup>d</sup>

GMT = media geometrica dei titoli, IEP = popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità, N = IEP totale, SNA = anticorpi sierici neutralizzanti.

Per quanto riguarda i risultati della GMT, ai valori che non raggiungevano un limite inferiore di quantificazione (LLOQ) di 15 è stato attribuito il valore  $LLOQ/2 = 7,5$ .

IEP: partecipanti esposti che non presentavano SNA anti-CHIKV misurabili al giorno 1, avevano un risultato valutabile per un campione di siero al giorno 22 all'interno della finestra di analisi (dal giorno 19 al giorno 27, estremi inclusi) e non presentavano deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione, come definite prima della chiusura del database o dell'apertura del cieco (se del caso).

<sup>a</sup> I giorni 8, 15, 22 e 183 corrispondono rispettivamente a 7, 14, 21 e 182 giorni dopo la vaccinazione con VIMKUNYA.

<sup>a</sup> n è il numero di partecipanti con un risultato disponibile per un campione nella visita in questione.

<sup>c</sup> Le stime della media geometrica dei titoli, insieme ai rispettivi IC al 95%, sono ricavate da un modello ANOVA avente sito e gruppo di trattamento come effetti fissi, assumendo la normalità dei titoli logaritmici. Il rapporto delle GMT e gli IC al 95% sono ricavati dallo stesso modello. Il valore p verifica l'equivalenza delle GMT per gruppo su scala logaritmica (vale a dire, rapporto delle GMT uguale a 1).

<sup>d</sup> Valore p nominale (non sono stati applicati aggiustamenti formali per confronti multipli).

## Studio 2

Questo studio era uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, con disegno a gruppi paralleli, con due gruppi di trattamento (VIMKUNYA oppure placebo). Lo studio, multicentrico e condotto negli Stati Uniti, ha arruolato 413 partecipanti sani di età  $\geq 65$  anni. I partecipanti sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1 a ricevere una dose singola da 40 microgrammi di VIMKUNYA oppure placebo. La popolazione target era composta da adulti di età  $\geq 65$  anni (età media: 71 anni [intervallo: 65-95]) stratificati per sottogruppi di età (da 65 a < 75 anni (n = 318; 77%) e  $\geq 75$  anni (n = 95; 23%)). Nella popolazione randomizzata, 171 partecipanti (41%) erano uomini e 242 (59%) erano donne. I partecipanti a questo studio sono stati seguiti per un massimo di 6 mesi dopo la vaccinazione. I partecipanti sieropositivi al basale [definiti da un titolo anti-CHIKV  $\geq 15$  ( $\geq$  limite inferiore di quantificazione (LLOQ) al giorno 1, prima della vaccinazione) erano 15, di cui 5 nel gruppo VIMKUNYA e 10 nel gruppo placebo. La popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità era composta da 372 partecipanti, 189 dei quali hanno ricevuto VIMKUNYA e 183 dei quali hanno ricevuto placebo. Al basale (prima della vaccinazione), tutti questi partecipanti erano negativi agli anticorpi neutralizzanti anti-CHIKV.

Il confronto tra la risposta a VIMKUNYA e al placebo in base ai titoli SNA anti-CHIKV nelle visite previste nello studio nei giorni 15, 22 e 183, misurata come differenza clinicamente rilevante in termini di tasso di sieroriposta e GMT, è mostrato nella Tabella 4 e nella Tabella 5.

**Tabella 4: Tasso di sieroriposta (*seroresponse rate*, SRR) in base ai titoli SNA anti-CHIKV nelle visite nei giorni 15, 22 e 183 per lo Studio 2 di fase 3 ( $\geq 65$  anni di età) (popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità)**

Giorno dello studio	SRR per VIMKUNYA (n = 189) n/N (%) <sup>a</sup> [IC al 95%] <sup>b</sup>	SRR per placebo (n = 183) n/N (%) <sup>a</sup> [IC al 95%] <sup>b</sup>	Differenza in termini di SRR [IC al 95%] <sup>c</sup>	Valore p <sup>d</sup>
Giorno 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
Giorno 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
Giorno 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

IC = intervallo di confidenza; SNA = anticorpi sierici neutralizzanti, SRR = tasso di sieroriposta

<sup>a</sup> n è il numero di partecipanti con sieroriposta (titolo  $\geq 100$ ), diviso per N, il numero totale di partecipanti nel gruppo.

<sup>b</sup> Gli IC al 95% per i tassi di sieroriposta sono calcolati secondo il metodo di Wilson.

<sup>c</sup> La differenza fra i tassi di sieroriposta è (VIMKUNYA meno placebo); gli IC al 95% sono calcolati secondo il metodo del punteggio ibrido di Newcombe. Superiorità statistica rispetto al placebo e limite inferiore dell'IC al 95% a due code per la differenza nei tassi di sieroriposta tra il gruppo VIMKUNYA e il gruppo placebo  $\geq 70\%$  (considerato clinicamente significativo).

<sup>d</sup> Il valore p è ricavato da un test del chi quadro a due code per l'uguaglianza delle percentuali di sieroriposta tra i gruppi.

**Tabella 5: Media geometrica dei titoli (*geometric mean titre*, GMT) SNA anti-CHIKV nelle visite nei giorni 15, 22 e 183 per lo Studio 2 di fase 3 ( $\geq 65$  anni di età) (popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità)**

Giorno dello studio	VIMKUNYA (n = 189)	Placebo (n = 183)	Valore p <sup>c</sup>
<b>Giorno 15<sup>a</sup></b>			
n <sup>b</sup>	181	176	
GMT SNA [IC al 95%]	378,4 [301,0; 475,7]	9,0 [7,1; 11,3]	< 0,0001 <sup>d</sup>
<b>Giorno 22<sup>a</sup></b>			
n <sup>b</sup>	189	183	
GMT SNA [IC al 95%]	723,9 [584,1; 897,2]	8,1 [6,5; 10,0]	< 0,0001
<b>Giorno 183<sup>a</sup></b>			
n <sup>b</sup>	184	173	
GMT SNA [IC al 95%]	233,0 [194,1; 279,8]	8,3 [6,9; 10,0]	< 0,0001 <sup>d</sup>

GMT = media geometrica dei titoli, IEP = popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità, N = IEP totale, SNA = anticorpi sierici neutralizzanti.

Per quanto riguarda i risultati della GMT, ai valori che non raggiungevano un limite inferiore di quantificazione (LLOQ) di 15 è stato attribuito il valore LLOQ/2 = 7,5.

IEP: partecipanti esposti che non presentavano SNA anti-CHIKV misurabili al giorno 1, avevano un risultato valutabile per un campione di siero al giorno 22 all'interno della finestra di analisi (dal giorno 19 al giorno 27, estremi inclusi) e non presentavano deviazioni dal protocollo che comportassero l'esclusione, come definite prima della chiusura del database o dell'apertura del cieco (se del caso).

<sup>a</sup> I giorni 15, 22 e 183 corrispondono rispettivamente a 14, 21 e 182 giorni dopo la vaccinazione con VIMKUNYA.

<sup>a</sup> n è il numero di partecipanti con un risultato disponibile per un campione nella visita in questione.

<sup>c</sup> Le stime della media geometrica dei titoli, insieme ai rispettivi IC al 95%, sono ricavate da un modello ANOVA avente sito e gruppo di trattamento come effetti fissi, assumendo la normalità dei titoli logaritmici. Il rapporto delle GMT e gli IC al 95% sono ricavati dallo stesso modello. Il valore p verifica l'equivalenza delle GMT per gruppo su scala logaritmica (vale a dire, rapporto delle GMT uguale a 1).

<sup>d</sup> Valore p nominale (non sono stati applicati aggiustamenti formali per confronti multipli).

Negli studi di fase 3 (Studio 1, Studio 2), tra le diverse fasce di età, il tasso di sierorisposta (titolo SNA NT<sub>80</sub> anti-CHIKV  $\geq$  100) e la GMT misurati nel gruppo VIMKUNYA al giorno 22 (21 giorni dopo la vaccinazione) sono stati i seguenti: da 12 a < 18 anni: 97,0%, GMT 2 502; da 18 a < 46 anni: 98,3%, GMT 1 878; da 46 a < 65 anni: 97,2%, GMT 1 175; da  $\geq$  65 a < 75 anni: 87,9%, GMT 726; e  $\geq$  75 anni: 85,0%, GMT 716.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con VIMKUNYA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia causata dal virus chikungunya (CHIKV) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tolleranza locale.

### Tossicità della riproduzione

Sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo in femmine di coniglio e ratto, con la somministrazione di dosi multiple di VIMKUNYA prima dell'accoppiamento e durante la gestazione. Non sono stati osservati effetti avversi correlati al vaccino sulla fertilità femminile o lo sviluppo embrio-fetale in alcuna specie. È stata osservata una riduzione dell'indice di sopravvivenza post-natale nel coniglio ma non nel ratto. Non è nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio  
Dipotassio fosfato  
Potassio diidrogeno fosfato  
Sodio citrato  
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adsorbente, vedere paragrafo 2.

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

I dati di stabilità indicano che il vaccino rimane stabile per 4 ore se conservato a temperature comprese tra 8 °C e 25 °C e per almeno 24 ore se conservato a temperature comprese tra 0 °C e 2 °C. Trascorso questo periodo, VIMKUNYA deve essere utilizzato immediatamente oppure gettato. Queste informazioni servono a fornire una guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Natura del contenitore

0,8 mL di sospensione in siringa preriempita monodose, costituita da un cilindro in vetro (di tipo I) con adattatore Luer lock (policarbonato), cappuccio rigido (polipropilene trasparente), chiusura in gomma (miscela di isoprene/bromobutile), tappo dello stantuffo in gomma (gomma clorobutilica), asta dello stantuffo (polipropilene bianco) e flangia di appoggio per le dita (polipropilene bianco).

La siringa preriempita è protetta da un vassoio inserito all'interno di una scatola di cartone.

### Presentazione

Confezioni da 1 siringa preriempita monodose (0,8 mL) senza ago.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Tenere il vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

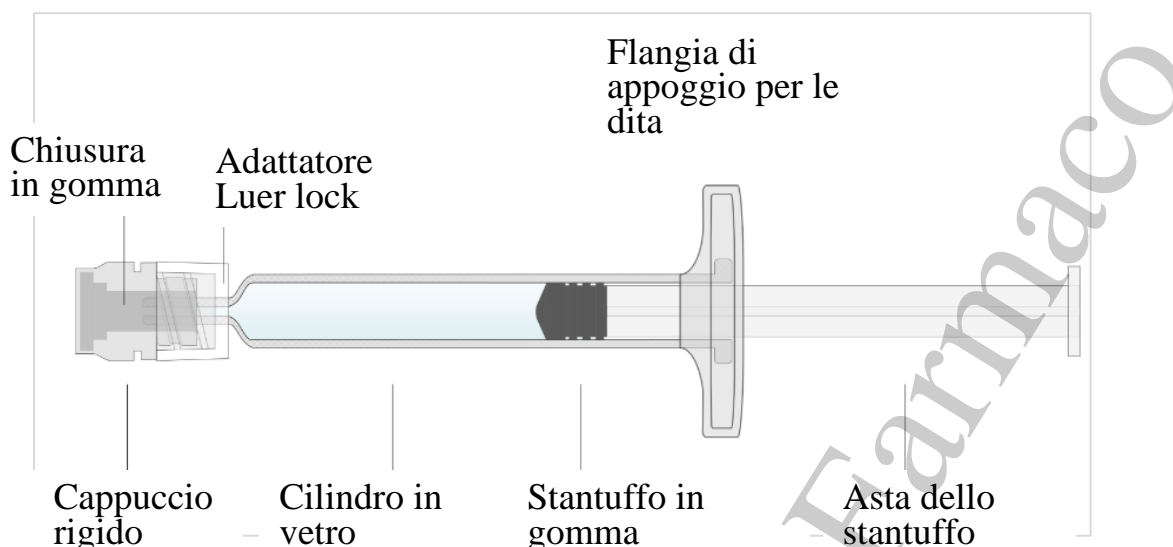
### Istruzioni per la manipolazione e la somministrazione

Il vaccino deve essere maneggiato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dose.

Non miscelare VIMKUNYA con altri vaccini nella stessa siringa o nello stesso flaconcino.

### *Preparazione per l'uso*

- Estrarre la scatola del vaccino dal frigorifero (2 °C – 8 °C).



#### Ispezione della siringa preriempita

- Estrarre il vassoio della siringa preriempita dalla scatola.
- Estrarre la siringa preriempita dal vassoio impugnandola dal cilindro.
- Ispezionare la siringa preriempita per escludere eventuali perdite o un aspetto anomalo. In presenza di qualsiasi difetto, non usare la siringa preriempita.
- Prima di essere agitato, VIMKUNYA si presenta come un liquido limpido con un precipitato bianco.
- Agitare energicamente la siringa preriempita immediatamente prima dell'uso per ottenere una sospensione omogenea. Dopo essere stata agitata, la sospensione deve apparire come un liquido bianco e torbido, privo di particelle estranee visibili. Ispezionare la sospensione per alterazioni del colore e presenza di particelle. In presenza di una di queste condizioni, non somministrare il vaccino.

#### Somministrazione del vaccino

- Impugnare la siringa preriempita dal cilindro, tenendo l'ugello rivolto verso l'alto, e svitare delicatamente il tappo Luer lock della siringa preriempita. Non tentare di staccare o strappare la punta, perché potrebbe danneggiare la siringa.
- Questa confezione non contiene un ago. Utilizzare un ago sterile della misura appropriata per l'iniezione intramuscolare in base alla taglia e al peso del paziente.
- Collegare l'ago sterile alla siringa preriempita e assicurarsi che l'ago sia fissato saldamente sulla siringa.
- Dopo essere stato agitato, VIMKUNYA appare come una sospensione omogenea bianca e torbida, priva di particelle estranee visibili. Se il vaccino non si presenta come una sospensione omogenea, agitare energicamente la siringa per risospingere il prodotto prima della somministrazione.
- Somministrare l'intera dose mediante iniezione i.m. nel muscolo deltoide della parte alta del braccio, spingendo in modo costante sull'asta dello stantuffo e mantenendola premuta fino a quando tutto il contenuto della siringa non sarà stato rilasciato, completando così l'iniezione.
- VIMKUNYA è esclusivamente per somministrazione i.m. Non somministrare per via endovenosa, intradermica o sottocutanea.
- L'iniezione deve essere somministrata entro 4 ore dalla rimozione della siringa preriempita dal frigorifero (2 °C – 8 °C).
- I dati di stabilità durante l'uso indicano che il vaccino rimane stabile se conservato per 4 ore a temperature comprese tra 8 °C e 25 °C e per almeno 24 ore se conservato a temperature comprese tra 0 °C e 2 °C. Da un punto di vista microbiologico, VIMKUNYA deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.

#### *Eliminazione*

- Se non viene utilizzato entro 4 ore dalla rimozione della siringa preriempita dalla conservazione a 2 °C – 8 °C, il vaccino deve essere gettato.
- Gettare la siringa dopo l'uso.

#### *Smaltimento*

- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/25/1916/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## ALLEGATO II

- A. **<PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E> PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. **ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Bavarian Nordic Berna GmbH  
Oberriedstrasse 68  
3174 Thörishaus  
Svizzera

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bavarian Nordic A/S  
Hejreskovvej 10 A  
3490 Kvistgaard  
Danimarca

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Studio di efficacia post autorizzativo (PAES): per confermare l'efficacia di VIMKUNYA nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, basato su eventi, per analizzare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di VIMKUNYA nella prevenzione della chikungunya in adolescenti e adulti sani nelle aree endemiche per CHIKV, secondo un protocollo concordato, e presentarne i risultati.	Data di presentazione della relazione finale: 31 agosto 2030

Agenzia Italiana del Farmaco