

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zabdeno injekční suspenze
Vakcína proti ebolě (Ad26.ZEBOV-GP [rekombinantní])

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

Adenovirus typu 26 kódující glykoprotein varianty Mayinga viru *Ebola zaire* (EBOV)*, nejméně 8,75 log₁₀ infekčních jednotek (Inf.U)

* Pomnožený v buňkách PER.C6 a vyrobený technologií rekombinantní DNA.

Tato vakcína obsahuje geneticky modifikované organismy (GMO).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 2 mg ethanolu.

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 0,10 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze

Bezbarvá až nažloutlá, čirá až silně opalizující suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Zabdeno, jako součást vakcinačního režimu Zabdeno, Mvabea, je indikována k aktivní imunizaci s cílem prevence nemoci vyvolávané virem ebola (kmeny *Zaire ebolavirus*) u jedinců ve věku ≥ 1 rok (viz body 4.4 a 5.1).

Použití vakcinačního režimu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Vakcína Zabdeno musí podávat proškolený zdravotnický pracovník.

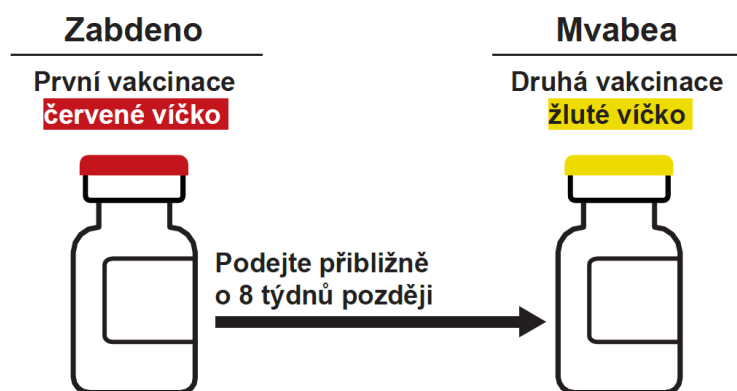
Vakcína Zabdeno je první vakcinací v profylaktickém, dvoudávkovém heterologním vakcinačním režimu proti ebolě, který sestává z vakcinace vakcínou Zabdeno, následované druhou vakcinací vakcínou Mvabea, která se podává o přibližně 8 týdnů později (viz body 4.4 a 5.1) (přečtěte si souhrn údajů o přípravku Mvabea).

Dávkování

Primární vakcinace

Jako první vakcinace se musí podat dávka (0,5 ml) vakcíny Zabdeno (injekční lahvička s červeným víčkem).

Jako druhá vakcinace se přibližně 8 týdnů po první vakcinaci vakcínou Zabdeno musí podat dávka (0,5 ml) vakcíny Mvabea (injekční lahvička se žlutým víčkem) (přečtěte si souhrn údajů o přípravku Mvabea).



Posilovací vakcinace pomocí vakcíny Zabdeno (jedinci, kteří předtím dostali dvoudávkový primární vakcinační režim Zabdeno, Mvabea)

Jedinci, kteří předtím dokončili dvoudávkový primární vakcinační režim, mohou dostat posilovací dávku vakcíny Zabdeno. Jako opatření předběžné opatrnosti se posilovací vakcinace vakcínou Zabdeno doporučuje u jedinců, kteří jsou bezprostředně ohroženi expozicí viru ebola a kteří dokončili dvoudávkový primární vakcinační režim před více než 4 měsíci (viz body 4.4 a 5.1).

Nápravná opatření při nechtěném podání

Pokud se jako první vakcinace nechtěně podá vakcína Mvabea, doporučuje se jako druhá vakcinace podání vakcíny Zabdeno o přibližně 8 týdnů později.

Pokud se vakcína Zabdeno nechtěně podá jako první a druhá vakcinace, doporučuje se dodatečná imunizace vakcínou Mvabea přibližně 8 týdnů po druhé vakcinaci vakcínou Zabdeno.

Pokud se nechtěně jako první a druhá vakcinace podá vakcína Mvabea, doporučuje se dodatečná imunizace vakcínou Zabdeno přibližně 8 týdnů po druhé vakcinaci vakcínou Mvabea.

Pokud se druhá vakcinace (Mvabea) režimu zpozdila oproti doporučeným 8 týdnům po první vakcinaci (Zabdeno) v rámci režimu, má se vakcína Mvabea podat bez ohledu na proběhlou dobu od první vakcinace vakcínou Zabdeno (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Děti ve věku 1 rok až 17 let

Dávkování u dětí ve věku od 1 roku do 17 let je stejné jako u dospělých (viz body 4.8 a 5.1).

Kojenci mladší než 1 rok

Účinnost dvoudávkového primárního vakcinačního režimu u kojenců ve věku <1 rok nebyla stanovena. Klinické údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze vydat žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší populace

U starších jedinců ve věku ≥ 65 let není úprava dávkování potřebná.

Jedinci infikovaní virem HIV

U jedinců infikovaných virem HIV s infekcí kontrolovanou antiretrovirovou terapií není úprava dávkování potřebná (viz bod 5.1).

Způsob podání

Vakcína Zabdeno se musí podávat intramuskulárně. Preferovaným místem podání je deltový sval nadloktí. U menších dětí jsou přijatelnými místy k podání intramuskulární injekce deltová oblast paže nebo anterolaterální strana stehna.

Tuto vakcínu nepodávejte intravenózně ani subkutánně.

Tato vakcína se nesmí mísit ve stejné injekční stříkačce s žádnými jinými vakcínami ani léčivými přípravky.

Ohledně opatření, která je nutno učinit před podáním vakcíny, viz bod 4.4.

Ohledně opatření týkajících se rozmrazování vakcíny, zacházení s ní a její likvidace, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

Po vakcinaci se doporučuje pečlivé sledování s ohledem na časné známky anafylaxe nebo anafylaktoidních reakcí. Jako u všech injekčních vakcín, musí pro případ vzácných anafylaktických reakcí po podání vakcíny vždy být snadno dostupné příslušné lékařské ošetření a dohled. Zdravotnický pracovník má jedince sledovat po dobu nejméně 15 minut po vakcinaci.

Reakce související s úzkostí

V souvislosti s vakcinací se mohou objevit reakce související s úzkostí, včetně vasovagových reakcí (synkopa), hyperventilace nebo reakcí souvisejících se stresem, a to jako psychogenní odpověď na vpich jehly. Je důležité přijmout opatření s cílem zabránit poranění v důsledku mdlob.

Trombocytopenie a poruchy koagulace

Tuto vakcínu je nutno podávat s opatrností jedincům s trombocytopenií nebo jinou poruchou srážlivosti krve, protože u nich po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení nebo tvorbě modřin.

Souběžné onemocnění

U osob trpících akutním závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí se musí vakcinace odložit, ledaže by přínosy okamžité vakcinace převažovaly nad potenciálními riziky. Přítomnost nezávažné infekce a/nebo teplot nemá vést k odložení vakcinace.

Osoby s oslabenou imunitou

Bezpečnost a imunogenita vakcinačního režimu Zabdeno, Mvabea nebyly u jedinců s oslabenou imunitou, včetně jedinců léčených imunosupresivní léčbou, hodnoceny. Jedinci s oslabenou imunitou nemusí na vakcinační režim Zabdeno, Mvabea odpovídat tak dobře, jako jedinci s normální imunitou.

Úroveň ochrany

Přesná úroveň ochrany poskytovaná tímto vakcinačním režimem není známa.

Za nepřítomnosti terénních údajů o účinnosti byl ochranný účinek vakcinačního režimu u lidí odvozen interpolací údajů o imunogenitě a účinnosti získaných na primátech na imunogenitu u lidí (imunointerpolace) (viz bod 5.1).

Pokud se podá pouze jedna z vakcín, Zabdeno nebo Mvabea, předpokládá se, že účinnost bude v porovnání s dvoudávkovým vakcinačním režimem snížena.

Tento vakcinační režim nemusí proti onemocnění vyvolávaném virem ebola (kmeny *Zaire ebolavirus*) chránit všechny jedince, a nenahrazuje opatření zamezující expozici viru ebola. Vakcinovaní jedinci musí dodržovat místní pokyny a doporučení k prevenci expozice viru ebola nebo léčbě.

Vakcinační režim Zabdeno, Mvabea se nesmí zahajovat k poexpoziční profylaxi proti viru ebola.

Trvání ochrany

Trvání ochrany není známo. Ukázalo se, že posilovací dávka vakcíny Zabdeno podaná v různých intervalech po dokončení primární série pomocí vakcín Zabdeno a Mvabea vedla k anamnestické odpovědi (viz bod 5.1). Jako opatření předběžné opatrnosti je nutno posilovací vakcinaci vakcínou Zabdeno zvážit u jedinců, kteří jsou bezprostředně ohroženi expozicí viru ebola, například u zdravotnických pracovníků a osob žijících v oblastech s probíhajícím vzplanutím nemoci vyvolávané virem ebola nebo které takové oblasti navštěvují, jež dokončily dvoudávkový vakcinační režim před více než 4 měsíci (viz body 4.2 a 5.1)

Ochrana před filovirovým onemocněním

Tento vakcinační režim není určen k prevenci chorob vyvolávaných jinými filoviry, než je kmen *Zaire ebolavirus*.

Syndrom trombózy s trombocytopenií (TTS)

Velmi vzácně byl po očkování proti onemocnění covid-19 vakcínami založenými na adenovirovém vektoru pozorován syndrom trombózy s trombocytopenií (TTS), v některých případech doprovázený krvácením. Většina těchto případů se vyskytla během prvních tří týdnů po vakcinaci. U jedinců očkovanych vakcínou Zabdeno nebyly hlášeny žádné případy vakcínou vyvolaného syndromu trombózy s trombocytopenií.

TTS vyžaduje specializovanou klinickou léčbu. Zdravotníci pracovníci mají dávat pozor na známky a příznaky tromboembolismu a/nebo trombocytopenie a mají se řídit příslušnými pokyny (např. místních a/nebo mezinárodních zdravotnických autorit nebo expertních skupin) a/nebo se poradit s odborníky (např. hematology), aby byl tento stav okamžitě diagnostikován a léčen. Očkování musí být poučení, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví příznaky tromboembolismu a/nebo trombocytopenie.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce 0,5 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 2 mg alkoholu (ethanolu) v jedné dávce 0,5 ml. Množství ethanolu v tomto léčivém přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,10 mg polysorbátu 80 v jedné dávce 0,5 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost, imunogenita a účinnost současného podávání vakcíny Zabdeno s jinými vakcínami nebyly hodnoceny, a proto se jejich současné podávání nedoporučuje.

Pokud se vakcína Zabdeno musí podávat současně s jinou injekční vakcínou (jinými injekčními vakcínami), pak se tato vakcína (tyto vakcíny) vždy musí podat do různých injekčních míst. Vakcínu Zabdeno nemíchejte s žádnou jinou vakcínou ve stejné injekční stříkačce nebo injekční lahvičce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ve studii EBL3010, otevřeně, randomizované, kontrolované studii fáze III provedené u zdravých těhotných žen bylo procento žen s jakýmkoli nežádoucím následkem pro matku/plod nebo novorozence/kojence podobné u 977 (51 v prvním trimestru) očkovaných těhotných žen versus 1 000 (51 v prvním trimestru) neočkovaných těhotných žen (0,4 % versus 0,5 % pro potrat, 0,9 % versus 1,1 % pro vrozené anomálie, 2,7 % versus 3,1 % pro předčasný porod a 4,7 % versus 5,0 % pro nízkou porodní hmotnost). V průběhu celé studie bylo hlášeno dvacet dva úmrtí novorozenců: 12/964 (1,2 %) novorozenců narozeným očkovaným těhotným ženám versus 10/981 (1,0 %) narozeným neočkovaným těhotným ženám. Mezi nimi se vyskytla numerická nerovnováha (1,1 % versus 0,5 %) ohledně úmrtí novorozence, včetně úmrtí novorozence souvisejícího s hypoxickou ischemickou encefalopatií. Tyto míry jsou nižší než základní míra úmrtí novorozenců 20 na 1 000 živě narozených dětí. V rámci této studie byly také získány údaje o imunogenitě (viz bod 5.1).

Údaje o více než 1 000 dalších výsledcích (402 v prvním trimestru) v rámci otevřené studie fáze III (EBL3008) a vakcinačních programů (EBL4002) a (EBL4004) neodhalily žádné s vakcínou související vrozené anomálie ani fetální/neonatální toxicitu.

Studie na zvířatech na přímé ani nepřímé škodlivé účinky ve formě reprodukční toxicity neukazují (viz bod 5.3).

Použití vakcíny Zabdeno během těhotenství se upřednostňuje pouze v případě, pokud přínosy bezodkladného očkování převáží nad potenciálními riziky.

Kojení

Není známo, zda se vakcína Zabdeno vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence vyplývající z kojení vakcinovanými matkami nelze vyloučit.

Jako opatření předběžné opatrnosti je lepší se vakcinaci pomocí vakcíny Zabdeno v období kojení vyhnout. Nicméně s ohledem na závažnost onemocnění vyvolávaného virem ebola se vakcinace nemá pozdržet, pokud existuje jasné riziko expozice infekci virem ebola.

Fertilita

Ohledně fertility u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Studie reprodukční toxicity vakcinačních režimů Zabdeno a Mvabea na zvířatech žádné důkazy zhoršené samičí fertility nepřinesly. Obecné studie toxicity neodhalily žádné účinky na samčí pohlavní orgány, které by zhoršovaly samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vakcína Zabdeno nemá na schopnost řídit a obsluhovat stroje žádné známé účinky. Nicméně některé z nežádoucích účinků uvedených v bodě 4.8, jako je únava, mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími lokálními nežádoucími účinky hlášenými u dospělých, kterým byla podána vakcína Zabdeno, byly bolest (47 %), pocit tepla (24 %) a otok (11 %) v místě injekce. Nejčastějšími systémovými nežádoucími účinky byly únava (46 %), bolesti hlavy (45 %), myalgie (36 %), artralgie (24 %) a zimnice (23 %). Většina nežádoucích účinků se objevila během 7 dní po vakcinaci a jejich závažnost byla mírná až střední a byly krátkého trvání (2 až 3 dny).

Nejčastějším lokálním nežádoucím účinkem hlášeným u dětí ve věku 1 rok až 17 let, kterým byla podána vakcína Zabdeno, byla bolest (24 %) v místě injekce. Nejčastějšími systémovými nežádoucími účinky byly únava (19 %), pokles aktivity (16 %), snížená chuť k jídlu (14 %) a podrážděnost (14 %). Většina nežádoucích účinků se objevila během 7 dní po vakcinaci. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti a trvala jen krátce (1 až 4 dny).

Pyrexie byla hlášena častěji u malých dětí ve věku 1 až 3 roky (11 %) a 4 roky až 11 let (12 %) v porovnání s dospívajícími 12 až 17 let věku (4 %) a dospělými (7 %). Četnost pyrexie u malých dětí byla podobná četnosti pozorované v aktivní kontrolní skupině, která dostávala registrovanou pediatrickou vakcínu.

Bezpečnostní profil vakcíny Zabdeno u dětí ve věku 1 rok až 17 let byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých.

Bezpečnostní profil vakcíny Zabdeno u kojenců ve věku 4 až 11 měsíců byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dětí ve věku 1 rok až 17 let. Do randomizované, aktivně kontrolované fáze klinické studie EBL2005 bylo zařazeno 75 účastníků ve dvoudávkovém primárním vakcinačním režimu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny dále podle následujících kategorií četnosti:

velmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$);

vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Dospělí

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u dospělých.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u dospělých po vakcinaci vakcínou Zabdeno

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	velmi časté	bolest hlavy
	méně časté	posturální závrať
Gastrointestinální poruchy	časté	zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		artralgie

velmi časté		myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	zimnice
		únava
		bolest v místě injekce
		otok v místě injekce
		pocit tepla v místě injekce
	časté	pyrexie
		svědění v místě injekce
	méně časté	zduření v místě injekce
		erytém v místě injekce

Po posilovací vakcinaci dospělých pomocí vakcíny Zabdeno nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky.

Děti ve věku 1 rok až 17 let

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u dětí ve věku 1 rok až 17 let.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u dětí ve věku 1 rok až 17 let po vakcinaci vakcínou Zabdeno

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	velmi časté	podrážděnost
Poruchy nervového systému	vzácné	febrilní křeče ^a
Gastrointestinální poruchy časté		zvracení
		nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	hyperhidróza ^b
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň časté		artralgie
		myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	únava
		pokles aktivity
		bolest v místě injekce
		pláč ^c
	časté	pyrexie
		svědění v místě injekce
		otok v místě injekce
		erytém v místě injekce

^a Četnost nežádoucího účinku vyplývá z přezkoumání výskytu febrilních křečí v postmarketingovém programu Umurinzi (EBL4002).

^b Hyperhidróza (externě sponzorovaná klinická studie EBL2004).

^c Pláč byl zaznamenáván pouze u dětí ve věku 1 až 4 roky (externě sponzorovaná klinická studie EBL2004).

Bezpečnostní profil posilovací dávky vakcíny Zabdeno (EBL2011) u dětí ve věku 1 rok až 11 let byl obecně podobný bezpečnostnímu profilu první dávky vakcíny Zabdeno pozorovanému u dětí (1 až 17 let).

Kojenci ve věku < 1 rok

Tabulka 3 uvádí nežádoucí účinky hlášené v klinické studii (EBL2005) u kojenců ve věku 4 až 11 měsíců (tj. mimo věkovou indikaci – viz bod 4.2).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u kojenců ve věku 4 až 11 měsíců po vakcinaci vakcínou Zabdeno

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	velmi časté	podrážděnost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	pyrexie
		snížená aktivita
		bolest v místě injekce
	časté	otok v místě injekce
		erytém v místě injekce

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Případy předávkování hlášeny nebyly. V klinických studiích fáze I s různými vakcinačními intervaly a režimy využívajícími vyšší dávky vakcíny nebyla identifikována žádná specifická bezpečnostní rizika. Při předávkování se doporučuje sledování životních funkcí a případná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcína, jiné virové vakcíny, ATC kód: J07BX02

Mechanismus účinku

Zabdeno je monovalentní vakcína složená z jedné vakcíny vektorované rekombinantním, replikace neschopným lidským adenovirem typu 26, který kóduje glykoprotein kmene *Zaire ebolavirus* varianty Mayinga. Glykoprotein viru ebola kódovaný ve vakcíně Zabdeno je 100% homologní s glykoproteinem kódovaným ve vakcíně Mvabea. Po podání je glykoprotein viru ebola lokálně exprimován a stimuluje imunitní odpověď.

Účinnost

Při nepřítomnosti údajů o účinnosti z klinických studií byla účinnost dvoudávkového primárního režimu hodnocena pomocí studií s provokační expozicí na primátech (makak jávský, *Macaca fascicularis*), což je nejvíce relevantní model nemoci vyvolávané virem ebola. Dvoudávkový primární vakcinační režim

podávaný v intervalu 8 týdnů chránil v letálním intramuskulárním modelu s provokační expozicí viru ebola typu Kikwit již od první dávky 2×10^9 virových částic (VP) vakcíny Zabdeno v kombinaci s 1×10^8 Inf.U vakcíny Mvabea. Humorální imunitní odpovědi, měřené pomocí hladiny protilátek vázících se na glykoprotein viru ebola, u primátů silně korelovaly s přežitím. Ochranný účinek u lidí byl odvozen pomocí porovnání koncentrací protilátek vázících se na glykoprotein viru ebola (imunoextrapolace).

Klinická imunogenita

Při nepřítomnosti údajů o účinnosti z klinických studií byl ochranný účinek vakcíny odvozen z údajů o imunogenitě. V této analýze byly použity údaje z 5 klinických studií provedených v Evropě, Spojených státech a v Africe u 764 dospělých ve věku 18 až 50 let, který byl v osmítýdenním intervalu podán dvoudávkový primární vakcinační režim. Protilátky vázící se na glykoprotein viru ebola byly korelovány s ochranným účinkem proti rychle progredující, zcela smrtelné infekci virem ebola u primátů. Imunitní odpovědi u lidí měřené 21 dní po druhé dávce byly za využití zvířecího modelu spojeny s nárůstem predikované pravděpodobnosti přežití z 0 % (tj. zcela smrtelná infekce) na 53,4 % (98,68% interval spolehlivosti: 33,8 %; 70,9 %). Na základě této analýzy lze předpokládat, že vakcinační režim Zabdeno, Mvabea má u lidí ochranný účinek proti onemocnění vyvolávanému virem ebola. I když vztah mezi titrem protilátek a přežitím byl studován pouze u dospělých primátů, imunoextrapolace provedená u pediatrických subjektů, starších subjektů a subjektů infikovaných virem HIV naznačuje, že potenciální ochranné účinky u těchto populací jsou konzistentní s potenciálními ochrannými účinky odhadovanými u dospělých.

Imunogenita

Údaje o imunogenitě jsou uvedeny za celkem 842 dospělých a 509 dětí (ve věku 1 rok až 17 let), kterým byl v klinických studiích fáze II a III podán dvoudávkový primární vakcinační režim: studie EBL2001 ve Velké Británii a Francii, studie EBL3002 a EBL3003 ve Spojených státech, studie EBL2002 v Ugandě, Keni, Burkině Faso a Pobřeží slonoviny, a studie EBL3001 v Sierra Leone. Koncentrace protilátek vázících se na glykoprotein viru ebola byly měřeny přibližně 3 týdny po dokončení dvoudávkového primárního vakcinačního režimu. Jsou uvedeny jako geometrická průměrná hodnota koncentrací (GMC).

Údaje o imunogenitě byly také hodnoceny v externě sponzorované klinické studii (EBL2004) provedené v Guinei, Libérii, Mali a Sierra Leone. Uvádějí se údaje od celkem 338 dětí (ve věku 1 až 17 let), kterým byl podán dvoudávkový primární vakcinační režim a u kterých byly k dispozici údaje 28 dní po 2. dávce (viz tabulka 5).

Údaje o imunogenitě byly také hodnoceny v klinické studii fáze II provedené v Sierra Leone a Guinei (EBL2005) u 74 kojenců ve věku 4 až 11 měsíců, kterým byl podán dvoudávkový primární vakcinační režim a u kterých byly k dispozici údaje 21 dní po 2. dávce (viz tabulka 6).

Údaje o imunogenitě u dospělých po dvoudávkovém primárním vakcinačním režimu

Imunitní odpověď na dvoudávkový primární vakcinační režim podávaný v osmítýdenním intervalu byla hodnocena v 5 studiích fáze II a III provedených v Evropě, Africe a USA (viz tabulka 4). Ve všech studiích u 98 až 100 % účastníků studie došlo k odpovědi v podobě nárůstu protilátek proti glykoproteinu viru ebola, definované jako více než 2,5násobné zvýšení koncentrace vazebných protilátek oproti výchozí hodnotě.

Tabulka 4: Odpovědi vazebných protilátek specifických proti glykoproteinu viru ebola na dvoudávkový vakcinační režim Zabdeno, Mvabea u dospělých (osmitýdenní interval): GMC EU/ml (95% CI)

Studie	Výchozí hodnota	21 dní po 2. dávce	6 měsíců po 2. dávce	10 měsíců po 2. dávce
EBL2001	(n=70) < LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)	(n=69) 10 131 (8 554; 11 999)	-	(n=50) 1 205 (971; 1 497)
EBL2002	(n=134) 39 (< LLOQ; 48)	(n=136) 7 518 (6 468; 8 740)	-	(n=133) 342 (291; 401)
EBL3001	(n=231) 68 (56; 81)	(n=224) 3 976 (3 517; 4 495)	-	(n=199) 268 (234; 307)
EBL3002	(n=140) < LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)	(n=135) 11 054 (9 673; 12 633)	(n=131) 1 263 (1 100; 1 450)	-
EBL3003	(n=258) < LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)	(n=254) 11 052 (9 959; 12 265)	(n=244) 1 151 (1 024; 1 294)	-

Údaje uváděné pro vakcinované účastníky, kterým byl podán dvoudávkový vakcinační režim v analyzovaném souboru ošetřeném podle protokolu.

EU = ELISA Units

CI = interval spolehlivosti

n = počet účastníků s údaji

LLOQ = dolní hranice kvantifikace

Interval mezi dávkami v těchto studiích byl 8 týdnů +/- 3 dny. Zatímco imunogenita vakcinačních režimů s delším intervalem mezi dávkami dosahujícím až 69 týdnů (483 dní) byla podobná, vakcinační režimy s intervalem 4 týdnů byly imunogenní méně.

Po dvoudávkovém primárním vakcinačním režimu s osmitýdenním intervalem byly u dospělých infikovaných virem HIV, léčených antiretrovirotiky s počty buněk CD4+ >350 buněk/mikrolitr a bez známek imunosuprese (n=59) pozorovány geometrické průměrné hodnoty koncentrací EU/ml (95% interval spolehlivosti) 5283 (4094; 6817).

Údaje o imunogenitě u dětí (ve věku 1 až 17 let) po dvoudávkovém primárním vakcinačním režimu

Imunitní odpověď na dvoudávkový primární vakcinační režim podávaný v osmitýdenním intervalu byla u dětí (ve věku 1 rok až 17 let) hodnocena ve třech studiích provedených v Africe (viz tabulka 5). V těchto třech studiích u 98 až 100 % účastníků studie došlo k odpovědi v podobě nárůstu protilátek proti glykoproteinu viru ebola. Imunitní odpověď u dětí byla silnější než imunitní odpověď pozorovaná ve stejných studiích u dospělých.

Tabulka 5: Odpovědi vazebných protilátek specifických proti glykoproteinu viru ebola na dvoudávkový vakcinační režim Zabdeno, Mvabea u dětí ve věku 1 rok až 17 let (osmitýdenní interval): GMC EU/ml (95% CI)

Věk	Studie	Výchozí hodnota	21 dní po 2. dávce	6 měsíců po 2. dávce	10 měsíců po 2. dávce
1 až 3 roky	EBL3001	(n=123) < LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)	(n=124) 22 568 (18 426; 27 642)	(n=122) 713 (598; 849)	(n=120) 750 (629; 894)
1 až 4 roky	EBL2004	(n=105) < LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)	(n=108)* 25 111 (21 332; 29 559)	-	(n=28) 1 139 (905; 1 432)
4 roky až 11 let	EBL2002	(n=52) < LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)	(n=53) 17 388 (12 973; 23 306)	(n=53) 715 (602; 851)	(n=54) 637 (529; 767)
	EBL3001	(n=130) 62 (49; 78)	(n=124) 10 212 (8 419; 12 388)	(n=126) 442 (377; 518)	(n=123) 436 (375; 506)
5 až 11 let	EBL2004	(n=109) < LLOQ (< LLOQ; 40)	(n=105)* 15 797 (13 289; 18 778)	-	(n=33) 739 (585; 933)
12 až 17 let	EBL2002	(n=53) < LLOQ (< LLOQ; 37)	(n=53) 13 532 (10 732; 17 061)	(n=41) 577 (454; 734)	(n=52) 541 (433; 678)
	EBL3001	(n=142) 65 (52; 81)	(n=134) 9929 (8172; 12064)	(n=135) 469 (397; 554)	(n=132) 386 (326; 457)
	EBL2004	(n=127) 49 (39; 62)	(n=125)* 12279 (10432; 14452)	-	(n=63) 731 (589; 907)

Údaje uváděné pro vakcinované účastníky, kterým byl podán dvoudávkový vakcinační režim v analyzovaném souboru ošetřeném podle protokolu.

* 28 dní po 2. dávce

EU = ELISA Units

CI = interval spolehlivosti

n = počet účastníků s údaji

LLOQ = dolní hranice kvantifikace

Údaje o imunogenitě u kojenců (ve věku 4 až 11 měsíců) po dvoudávkovém primárním vakcinačním režimu

Imunitní odpověď na dvoudávkový primární vakcinační režim podávaný v 8týdenním intervalu byla také hodnocena u kojenců (ve věku 4 až 11 měsíců) v klinické studii (EBL2005) (viz tabulka 6). V této studii dosáhlo 100 % účastníků odpovědi vazebných protilátek proti glykoproteinu viru ebola, a to 21 dní po podání 2. dávky.

Tabulka 6: Odpovědi vazebných protilátek specifických proti glykoproteinu viru ebola na dvoudávkový vakcinační režim Zabdeno, Mvabea u kojenců ve věku 4 až 11 měsíců (8týdenní interval): GMC EU/ml (95% CI)

Věk	Studie	Výchozí hodnoty	21 dní po 2. dávce	10 měsíců po 2. dávce
4 až 11 měsíců	EBL2005	(n=74) < LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)	(n=74) 24 309 (19 695; 30 005)	(n=72) 1 466 (1 090; 1 971)

Údaje uváděné pro vakcinované účastníky, kterým byl podán dvoudávkový vakcinační režim v analyzovaném souboru ošetřeném podle protokolu.

EU = ELISA Units

CI = Interval spolehlivosti

n = počet účastníků s údaji

LLOQ = dolní hranice kvantifikace

Údaje o imunogenitě u těhotných žen a u žen po porodu a u kojenců

Ve studii EBL3010 byla hodnocena imunitní odpověď na primární dvoudávkový režim podávaný v 8týdenním intervalu u těhotných žen (tabulka 7) a u podsouboru jejich dětí v kojeneckém věku (tabulka 8). Kontrolní skupina dostala v rámci stejné studie vakcínu 6 až 10 týdnů po porodu.

V této studii 99,4 % účastnic vykázalo 21 dní po 2. dávce odpověď vazebných protilátek specifických proti glykoproteinu viru ebola. 21 dní po 2. dávce byl u těhotných žen GMC numericky nižší než v kontrolní skupině. 365 dní po 1. dávce (tj. 1 rok po 1. dávce) již nebyl rozdíl mezi těhotnými ženami a ženami po porodu přítomný.

Tabulka 7: Odpovědi vazebných protilátek specifických proti glykoproteinu viru ebola u těhotných žen a u žen po porodu: GMC EU/ml (95% CI), soubor imunogenity podle protokolu

Studie	Skupina	Výchozí hodnota	21 dní po 2. dávce	365 dní po 1. dávce
EBL3010	Těhotné ženy	(n=161) < LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)	(n=161) 7 963 (6 729; 9 424)	(n=152) 507 (428; 600)
	Ženy po porodu (kontrolní skupina)	(n=155) < LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)	(n=153) 14 972 (12 885; 17 397)	(n=149) 422 (365; 487)

Těhotné ženy: randomizované k očkování během těhotenství; kontrolní skupina: těhotné ženy randomizované k očkování po porodu

EU=ELISA Units

CI=interval spolehlivosti

n=počet účastníků s údaji v daném časovém bodě

LLOQ=dolní hranice kvantifikace

U těhotných žen mělo 1. den po porodu (pupečnicková krev) 99,3 % (145/146) žen pozitivní vzorek s GMC 2 186 EU/ml. U dětí v kojeneckém věku, které se narodily ženám očkovaným během těhotenství, mělo 99 dní po porodu (tj. ve věku 14 týdnů) 94,7 % (71/75) pozitivní vzorek s GMC 264 EU/ml.

Tabulka 8: Odpovědi vazebných protilátek specifických proti glykoproteinu viru ebola u kojenců: GMC EU/ml (95% CI), soubor imunogenity podle protokolu

Studie	Pupečníková krev 1. den	Kojenci 99 dní po porodu
EBL3010	(n=146) 2 186 (1 769; 2 703)	(n=75) 264 (206; 339)

Kojenci=děti v kojeneckém věku narozené ženám očkovaným během těhotenství

Údaje o imunogenitě u dospělých po posilovací vakcinaci vakcínou Zabdeno

Imunitní odpověď na posilovací vakcinaci vakcínou Zabdeno podanou 1 nebo 2 roky po primárním vakcinačním režimu byla hodnocena ve 2 klinických studiích (viz tabulka 9). Posilovací vakcinace vedla k rychlé aktivaci anamnestické odpovědi se 40- až 56násobným vzestupem koncentrací protilátek během 7 dní. Rozsah odpovědi, pokud jde o násobky nárůstu a geometrickou průměrnou hodnotu koncentrací po posilovací vakcinaci byly podobné bez ohledu na dobu od primární vakcinace (1 nebo 2 roky).

Tabulka 9: Odpovědi protilátek specifických proti glykoproteinu viru ebola na posilovací vakcinaci vakcínou Zabdeno u dospělých: GMC EU/ml (95% CI)

Studie	Před posilovací vakcinací	7 dní po posilovací vakcinaci	21 dní po posilovací vakcinaci	1 rok po posilovací vakcinaci
EBL2002 ^a	(n=39) 366 (273; 491)	(n=39) 20 416 (15 432; 27 009)	(n=39) 41 643 (32 045; 54 116)	(n=37) 4 383 (2 969; 6 470)
EBL3001 ^b	(n=29) 274 (193; 387)	(n=25) 11 166 (5 881; 21 201)	(n=29) 30 411 (21 972; 42 091)	(n=26) 3 237 (2 305; 4 547)

^a posilovací vakcinace podána 1 rok po primární vakcinaci

^b posilovací vakcinace podána 2 roky po primární vakcinaci

Údaje uváděné pro vakcinované účastníky, kterým byla podána posilovací vakcinace v analyzovaném souboru ošetřeném podle protokolu.

EU = ELISA Units

CI = interval spolehlivosti

n = počet účastníků s údaji

Údaje o imunogenitě u dětí ve věku 1 rok až 11 let (v době dvoudávkové primární vakcinace) po posilovací dávce vakcínou Zabdeno

Imunitní odpověď na posilovací vakcinaci vakcínou Zabdeno podanou více než 3 roky po primární vakcinaci byla hodnocena v klinické studii (EBL2011) (viz tabulka 10). Posilovací vakcinace vedla k rychlé aktivaci anamnestické odpovědi s násobnými vzestupy koncentrací protilátek v porovnání se stavem před posilovací dávkou na 32násobek u dětí ve věku 1 až 3 roky a na 63násobek u dětí ve věku 4 roky až 11 let. 21 dní po posilovací dávce dosáhly vzestupy koncentrací protilátek v porovnání se stavem před posilovací dávkou a to 76násobně u dětí ve věku 1 až 3 roky a 137násobně u dětí ve věku 4 roky až 11 let.

Tabulka 10: Odpovědi vazebných protilátek specifických proti glykoproteinu viru ebola na posilovací vakcinaci vakcínou Zabdeno u dětí ve věku 1 až 11 let: GMC EU/ml (95% CI)

Studie	Před posilovací dávkou	7 dní po posilovací dávce	21 dní po posilovací dávce
EBL2011	(n=49) 640 (461; 888)	(n=50) 28 561 (20 255; 40 272)	(n=49) 64 690 (48 356; 86 541)

Údaje uváděné pro vakcinované účastníky (děti ve věku 1 až 11 let v době dvoudávkové primární vakcinace), kterým byla podána posilovací vakcinace (podaná > 3 roky po primární vakcinaci) v analyzovaném souboru ošetřeném podle protokolu.

EU = ELISA Units

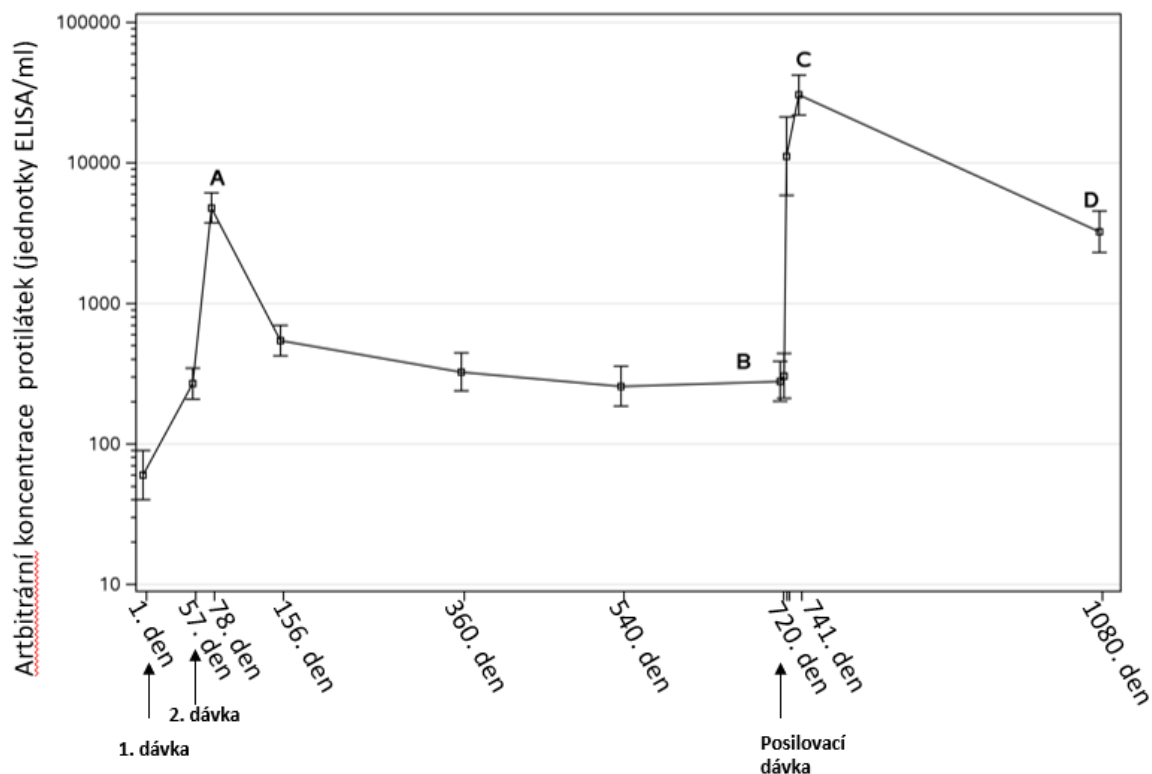
CI = interval spolehlivosti

n = počet účastníků s údaji

Dlouhodobá perzistence protilátek u dospělých

Tři týdny po dokončení dvoudávkového primárního vakcinačního režimu dosahuje imunitní odpověď (GMC) svého vrcholu (bod „A“ na obrázku 1 dále). Po dosažení vrcholu odpověď za 6 měsíců poklesne a zůstává nejméně 1 rok po první dávce stabilní (tabulka 4). Jak ilustrují údaje získané na 43 dospělých ve studii EBL3001, odpověď zůstává stabilní také 2 roky po první dávce (nejzazší dostupný časový bod) (bod „B“ na obrázku 1 dále). Po podání posilovací dávky vakcíny Zabdeno se během 7 dní pozoruje rychlá anamnestická odpověď. Nejvyšší koncentrace vazebných protilátek se pozorují 21 dní po posilovací dávce (bod „C“ na obrázku 1 dále), následuje pokles koncentrací protilátek. 1 rok po posilovací dávce byly geometrické průměrné hodnoty koncentrací vyšší než před podáním posilovací dávky (bod „D“ na obrázku dále).

Obrázek 1. Odpovědi protilátek specificky se vázajících na glykoprotein viru ebola po dvoudávkovém vakcinačním režimu Zabdeno, Mvabea a posilovací vakcinaci vakcínou Zabdeno 2 roky po primárním vakcinačním režimu u dospělých ve studii EBL3001^a; GMC (95% CI)



^a Tato analýza je založena souboru ošetřeném podle protokolu.

Chybové úsečky představují geometrickou průměrnou hodnotu koncentrace a její 95% interval spolehlivosti.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s vakcínou Zabdeno k prevenci onemocnění vyvolávaného virem ebola u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že z vědeckých důvodů nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání a lokální snášenlivosti a studii reprodukční toxicity na králících žádné zvláštní riziko pro člověka neodhalily.

Obecné (opakované podávání) studie toxicity, včetně lokální snášenlivosti

Vakcinace králíků pomocí různých režimů vakcín Zabdeno a Mvabea byla dobře snášena při intramuskulárním podávání plných lidských dávek. Bylo zjištěno, že s vakcínou související nálezy (projevující se zánětlivými změnami v místě vpichu injekce, zvýšením fibrinogenu, C-reaktivního proteinu a globulinu, a mikroskopickými nálezy v podobě zvýšené lymfoidní celularity a/nebo zvýšeného počtu germinálních center ve svodných lymfatických uzlinách a ve slezině) se vracejí k normálu 2 týdny po poslední vakcinaci a odrážejí normální, fyziologickou odpověď související s vakcinací. Nebyly zaznamenány žádné účinky, které by byly považovány za nežádoucí.

Toxicita na fertilitu/reprodukční a vývojová toxicita

Biodistribuční studie provedené na králících neukázaly distribuci vektoru Ad26 do gonád (varlata, vaječníky) po intramuskulární injekci.

Obecné studie toxicity (opakované podávání) u vakcinačních režimů Zabdeno a Mvabea neodhalily žádné účinky na samčí pohlavní orgány, které by zhoršovaly samčí fertilitu, a/nebo obecné studie reprodukční toxicity navíc nepřinesly žádné důkazy zhoršené samičí fertility. Ve studii reprodukční toxicity nevyvolávaly vakcinační režimy Zabdeno a Mvabea mateřskou ani vývojovou toxicitu po expozici matky během období před pářením a v období březosti. V této studii vakcinační režimy vykazovaly detekovatelné titry mateřských protilátek specifických proti glykoproteinu viru ebola, které byly přeneseny na plody.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dinatrium edetát (E 386)
Bezvodý ethanol (E 1510)
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80 (E 433)
Chlorid sodný
Sacharosa
Voda pro injekci
Hydroxid sodný (E 524) (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být vakcína Zabdeno mísená s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

7 let při teplotě -85 °C až -55 °C

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Převázejte zmrazené při -25 °C až -15 °C. Po přijetí má být vakcína uchovávána podle pokynů uvedených dále:

Při vytváření zásob uchovávejte u distributora v mrazničce při -85 °C až -55 °C. Datum expirace při uchovávání při -85 °C až -55 °C je vytištěno na injekční lahvičce a krabičce za EXP.

Vakcínu může distributor nebo konečný uživatel také uchovávat v mrazničce při -25 °C až -15 °C po jedno období trvající maximálně 36 měsíců. Po vyjmutí z mrazničky o teplotě -85 °C až -55 °C musí distributor nebo konečný uživatel na krabičku napsat nové datum expirace a vakcína se musí do 36 měsíců použít nebo na konci tohoto období zlikvidovat. Toto nové datum expirace nesmí přesáhnout původní datum expirace (EXP). Původní datum expirace se musí znečitelnit.

Vakcínu může distributor nebo konečný uživatel také uchovávat v chladničce při 2 °C až 8 °C po jedno období trvající maximálně 8 měsíců. Po přenesení vakcíny do prostředí o teplotě 2 °C až 8 °C musí distributor nebo konečný uživatel na krabičku napsat datum likvidace a vakcína se musí během tohoto osmiměsíčního období použít nebo na jeho konci zlikvidovat. Toto datum likvidace nesmí přesáhnout původní datum expirace (EXP) ani nové datum expirace určené pro podmínky uchovávání při -25 °C až -15 °C. Původní datum expirace a/nebo nové datum expirace určené pro uchovávání při skladovacích podmínkách při teplotě -25 °C až -15 °C se musí znečitelnit.

Po rozmrazení nelze vakcínu znovu zmrazit.

Injekční lahvička se musí uchovávat v původním obalu, aby byla chráněna před světlem a aby bylo možno sledovat datum expirace nebo likvidace při různých podmínkách uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml suspenze v jednodávkové injekční lahvičce ze skla třídy I s pryžovou zátkou (chlorbutyl potažený fluoropolymerem), hliníkovým uzávěrem a červeným plastovým víčkem.

Velikost balení: 20 jednodávkových injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vakcína Zabdeno je bezbarvá až nažloutlá, čirá až silně opalizující suspenze. Vakcína má být před podáním vizuálně zkontrolována na přítomnost pevných částic a změnu barvy. Injekční lahvička má být před podáním vizuálně zkontrolována na praskliny nebo jakékoli abnormality, jako jsou známky narušení obalu. Pokud se nějaké zjistí, vakcínu nepodávejte.

Jakmile se vakcína vyjme z mrazničky a rozmrazí, použijte ji ihned nebo uchovávejte v chladničce při 2 °C až 8 °C (viz bod 6.4). Jakmile se vyjme z chladničky pro podání, musí být použita ihned.

Obsah injekční lahvičky jemně promíchejte otáčením po dobu 10 sekund.

Netřepejte.

Použijte sterilní injekční jehlu a sterilní injekční stříkačku k odebrání celého objemu injekční lahvičky k podání.

Pro každého jedince použijte novou sterilní jehlu a injekční stříkačku. Není nutné měnit jehly mezi nasátím vakcíny z injekční lahvičky a aplikací injekce příjemci, ledaže by byla jehla poškozena nebo kontaminována. Veškerý zbývajících obsah injekční lahvičky se musí zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Případně rozlitá tekutina se musí dezinfikovat pomocí činidel s virucidní aktivitou proti adenovirům.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1444/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. července 2020
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.