

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

Zabdeno sospensione iniettabile
Vaccino contro l'Ebola (Ad26.ZEBOV-GP [ricombinante])

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 mL) contiene:

Adenovirus tipo 26 che esprime la glicoproteina (GP) dello *Zaire ebolavirus* (EBOV) variante Mayinga*, non meno di 8,75 log₁₀ unità infettive (U.Inf.)

* prodotto su cellule PER.C6 e mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile

Sospensione da incolore a leggermente gialla, da limpida a molto opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zabdeno, come parte del regime vaccinale Zabdeno, Mvabea, è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore a 1 anno per la prevenzione della malattia da virus Ebola (specie *Zaire ebolavirus*) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'uso del regime vaccinale deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Zabdeno deve essere somministrato da un operatore sanitario formato.

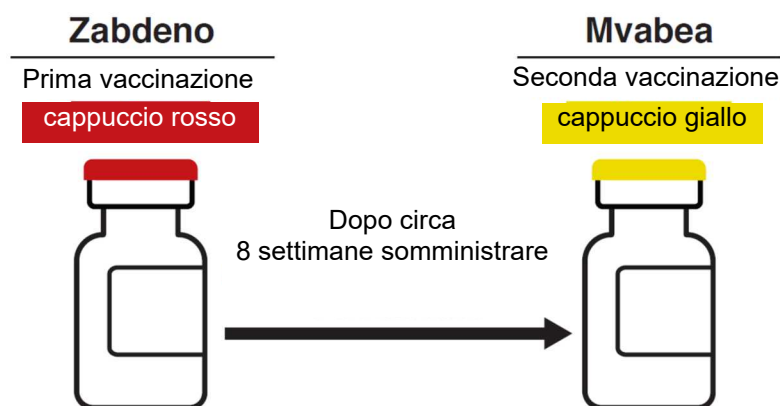
Zabdeno è la prima vaccinazione del regime vaccinale profilattico eterologo a 2 dosi per l'Ebola, che consiste nella vaccinazione con Zabdeno seguita da una seconda vaccinazione con Mvabea somministrato circa 8 settimane dopo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1) (fare riferimento all'RCP di Mvabea).

Posologia

Vaccinazione primaria

Una dose (0,5 mL) di vaccino Zabdeno (flaconcino con cappuccio rosso) deve essere somministrata come prima vaccinazione.

Una dose (0,5 mL) di vaccino Mvabea (flaconcino con cappuccio giallo) deve essere somministrata come seconda vaccinazione circa 8 settimane dopo la prima vaccinazione con Zabdeno (fare riferimento all'RPC di Mvabea).



Vaccinazione di richiamo con Zabdeno (soggetti che hanno precedentemente ricevuto il regime di vaccinazione primaria di Zabdeno, Mvabea a 2 dosi)

I soggetti che hanno precedentemente completato il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi possono ricevere una dose di richiamo di Zabdeno. Come misura precauzionale, si raccomanda una vaccinazione di richiamo con Zabdeno nei soggetti che sono a rischio imminente di esposizione al virus Ebola e che hanno completato il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi più di 4 mesi prima (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Misure correttive in caso di somministrazione accidentale

Se Mvabea viene inavvertitamente somministrato come prima vaccinazione, si raccomanda la somministrazione di Zabdeno come seconda vaccinazione circa 8 settimane dopo.

Se Zabdeno viene inavvertitamente somministrato come prima e seconda vaccinazione, si raccomanda un'ulteriore immunizzazione con Mvabea circa 8 settimane dopo la seconda vaccinazione con Zabdeno.

Se Mvabea viene inavvertitamente somministrato come prima e seconda vaccinazione, si raccomanda un'ulteriore immunizzazione con Zabdeno circa 8 settimane dopo la seconda vaccinazione con Mvabea.

Se la seconda vaccinazione (Mvabea) del regime è stata posticipata oltre le 8 settimane raccomandate dopo la prima vaccinazione (Zabdeno) del regime, il vaccino Mvabea deve essere somministrato indipendentemente dal tempo trascorso dalla prima vaccinazione con Zabdeno (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Bambini di età compresa tra 1 e 17 anni

La posologia nei bambini di età compresa tra 1 e 17 anni è la stessa degli adulti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Lattanti di età inferiore a 1 anno

L'efficacia del regime di vaccinazione primaria a 2 dosi nei lattanti di età inferiore a 1 anno non è stata stabilita. I dati clinici sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Soggetti con infezione da HIV

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio nei soggetti affetti da HIV con infezione controllata mediante terapia antiretrovirale (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Zabdeno deve essere somministrato per via intramuscolare (i.m.). Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio. Nei bambini più piccoli, la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale della coscia sono siti accettabili per l'iniezione intramuscolare.

Non somministrare questo vaccino per via endovenosa o sottocutanea.

Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le precauzioni relative a scongelamento, manipolazione e smaltimento del vaccino, 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

Dopo la vaccinazione, si raccomanda un attento monitoraggio dei primi segni di reazioni anafilattiche o anafilattoidi. Come per ogni altro vaccino iniettabile, in caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino, devono essere sempre prontamente disponibili un trattamento e una supervisione medica adeguati. I soggetti devono essere tenuti sotto osservazione da un operatore sanitario per almeno 15 minuti dopo la vaccinazione.

Reazioni correlate all'ansia

Le reazioni correlate all'ansia, tra cui reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni dovute allo stress possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione, poiché possono verificarsi sanguinamenti o ecchimosi a seguito di una somministrazione intramuscolare in questi soggetti.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da una malattia febbrile severa acuta o da un'infezione acuta, a meno che i benefici della vaccinazione immediata non superino i potenziali rischi. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Soggetti immunocompromessi

La sicurezza e l'immunogenicità del regime vaccinale di Zabdeno, Mvabea non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, inclusi quelli trattati con terapie immunosoppressive. I soggetti immunocompromessi possono non rispondere al regime vaccinale di Zabdeno, Mvabea come quelli immunocompetenti.

Livello di protezione

Il livello esatto di protezione offerta dal regime vaccinale non è noto.

In assenza di dati di efficacia sul campo, l'effetto protettivo del regime vaccinale nell'uomo è stato estrapolato dal bridging di immunogenicità nell'uomo secondo i dati di immunogenicità e di efficacia ottenuti in primati non umani (immunobridging) (vedere paragrafo 5.1).

Se viene ricevuto solo uno dei vaccini, Zabdeno o Mvabea, si prevede che l'efficacia sia ridotta rispetto al regime vaccinale a 2 dosi.

Il regime vaccinale può non proteggere tutti i soggetti contro la malattia da virus Ebola (specie *Zaire ebolavirus*) e **non sostituisce le precauzioni necessarie per evitare l'esposizione al virus Ebola**. I soggetti vaccinati devono rispettare le linee guida locali e le raccomandazioni per la prevenzione o il trattamento dell'esposizione al virus Ebola.

Il regime vaccinale di Zabdeno, Mvabea non deve essere iniziato per la profilassi post-esposizione contro il virus Ebola.

Durata della protezione

La durata della protezione non è nota. Una dose di richiamo di Zabdeno somministrata a vari intervalli dopo il completamento della serie primaria di Zabdeno e Mvabea ha mostrato di suscitare una risposta anamnesticca (vedere paragrafo 5.1). Come misura precauzionale, si deve considerare una vaccinazione di richiamo con Zabdeno per i soggetti a rischio imminente di esposizione al virus Ebola, per esempio gli operatori sanitari e coloro che vivono o visitano aree con un'epidemia da virus Ebola in corso, che hanno completato il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi più di 4 mesi prima (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Protezione contro la malattia da Filovirus

Il regime vaccinale non è indicato per prevenire malattie causate da Filovirus diverse dalla specie *Zaire ebolavirus*.

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia della somministrazione concomitante di Zabdeno con altri vaccini non sono state valutate, pertanto la somministrazione concomitante non è raccomandata.

Se Zabdeno deve essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini iniettabili, i vaccini devono essere sempre somministrati in siti di iniezione diversi. Non miscelare Zabdeno con altri vaccini nella stessa siringa o nello stesso flaconcino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di Zabdeno in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. I regimi vaccinali Zabdeno e Mvabea hanno determinato titoli anticorpali materni specifici per la GP del virus Ebola (EBOV) rilevabili che sono stati trasmessi ai feti (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare la vaccinazione con Zabdeno durante la gravidanza. Tuttavia, considerando la severità della malattia da virus Ebola, la vaccinazione non deve essere sospesa quando esiste un chiaro rischio di esposizione all'infezione da Ebola.

Allattamento

Non è noto se Zabdeno sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti dovuto all'allattamento da madri vaccinate non può essere escluso.

A scopo precauzionale, è preferibile evitare la vaccinazione con Zabdeno durante l'allattamento. Tuttavia, considerando la severità della malattia da virus Ebola, la vaccinazione non deve essere sospesa quando esiste un chiaro rischio di esposizione all'infezione da Ebola.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti della fertilità nell'uomo. Uno studio di tossicità riproduttiva sugli animali con regimi vaccinali di Zabdeno e Mvabea non ha evidenziato alcuna compromissione della fertilità femminile. Gli studi di tossicità generale non hanno evidenziato alcun effetto sugli organi sessuali maschili che potrebbero alterare la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Zabdeno non ha un effetto noto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse locali più comuni segnalate in adulti che hanno ricevuto Zabdeno sono state dolore (47%), sensazione di calore (24%) e gonfiore (11%) in sede di iniezione. Le reazioni avverse sistemiche più comuni sono state affaticamento (46%), mal di testa (45%), mialgia (36%), artralgia (24%) e brividi (23%). La maggior parte delle reazioni avverse si sono verificate entro 7 giorni dalla vaccinazione e sono state di severità da lieve a moderata e di breve durata (2-3 giorni).

La reazione avversa locale più comune segnalata in bambini di età compresa tra 1 e 17 anni che hanno ricevuto Zabdeno è stata dolore (24%) in sede di iniezione. Le reazioni avverse sistemiche più comuni sono state affaticamento (19%), attività diminuita (16%), appetito ridotto (14%) e irritabilità (14%). La maggior parte delle reazioni avverse si sono verificate entro 7 giorni dalla vaccinazione. La maggior parte delle reazioni avverse è stata di severità da lieve a moderata e di breve durata (1-4 giorni).

La piresia è stata segnalata più frequentemente nei bambini più piccoli, da 1 a 3 anni di età (11%) e da 4 a 11 anni di età (12%) rispetto agli adolescenti dai 12 ai 17 anni di età (4%) e agli adulti (7%). La frequenza della piresia nei bambini più piccoli è stata simile a quella osservata nel gruppo del controllo attivo in trattamento con un vaccino pediatrico autorizzato.

Il profilo di sicurezza di Zabdeno nei bambini di età compresa tra 1 e 17 anni è stato generalmente simile a quello osservato negli adulti.

Il profilo di sicurezza di Zabdeno nei lattanti di età compresa tra 4 e 11 mesi è stato generalmente simile a quello osservato nei bambini di età compresa tra 1 e 17 anni. Nello studio clinico controllato randomizzato EBL2005 sono stati arruolati 75 partecipanti nel regime di vaccinazione primaria a 2 dosi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate di seguito secondo le seguenti categorie di frequenza:

molto comune ($\geq 1/10$);

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

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

All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Adulti

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse segnalate negli studi clinici negli adulti.

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate negli adulti dopo la vaccinazione con Zabdeno

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	molto comune	cefalea
	non comune	capogiro posturale
<i>Patologie gastrointestinali</i>	comune	vomito
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comune	prurito
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	molto comune	artralgia, mialgia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	molto comune	brividi, affaticamento, dolore in sede di iniezione, gonfiore in sede di iniezione, sensazione di calore in sede di iniezione
	comune	piressia, prurito in sede di iniezione
	non comune	indurimento in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione

Non sono state segnalate nuove reazioni avverse negli adulti dopo la vaccinazione di richiamo con Zabdeno.

Bambini di età compresa tra 1 e 17 anni

La Tabella 2 mostra le reazioni avverse segnalate negli studi clinici in bambini di età compresa tra 1 e 17 anni.

Tabella 2. Reazioni avverse segnalate nei bambini di età compresa tra 1 e 17 anni dopo la vaccinazione con Zabdeno

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	molto comune	appetito ridotto
<i>Disturbi psichiatrici</i>	molto comune	irritabilità
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	raro	Convulsioni febbrili ^a
<i>Patologie gastrointestinali</i>	comune	vomito, nausea

<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comune	iperidrosi ^b
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	comune	artralgia, mialgia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	molto comune	affaticamento, attività diminuita, dolore in sede di iniezione, pianto ^c
	comune	piressia, prurito in sede di iniezione, gonfiore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione

^a Frequenza della reazione avversa basata sulla revisione delle convulsioni febbrili nel programma di post-commercializzazione Umurinzi (EBL4002).

^b Iperidrosi (sperimentazione EBL2004 sponsorizzata da un promotore esterno).

^c Il pianto è stato raccolto solo per i bambini di età compresa tra 1 e 4 anni (sperimentazione EBL2004 sponsorizzata da un promotore esterno).

Il profilo di sicurezza della dose di richiamo di Zabdeno (EBL2011) nei bambini di età compresa tra 1 e 11 anni è stato generalmente simile a quello della prima dose di Zabdeno osservato nei bambini (1-17 anni).

Lattanti di età < 1 anno

Nei lattanti di età compresa tra 4 e 11 mesi di età (*ovvero al di fuori della fascia di età indicata*) sono state segnalate reazioni avverse dopo la vaccinazione con Zabdeno (EBL2005). Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state (frequenza: molto comune): diminuzione dell'appetito, irritabilità, piressia, diminuzione dell'attività, dolore in sede di iniezione; ulteriori reazioni avverse segnalate (frequenza: comune) sono state: gonfiore ed eritema in sede di iniezione.

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

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX02

Meccanismo d'azione

Zabdeno è un vaccino monovalente costituito da un vaccino singolo, ricombinante, incompetente per la replicazione veicolato dall'adenovirus umano di tipo 26 che esprime la GP dello *Zaire ebolavirus* variante Mayinga. L'EBOV GP espressa da Zabdeno ha il 100% di omologia con quella espressa da Mvabea. Dopo la somministrazione, l'EBOV GP è espressa a livello locale e stimola una risposta immunitaria.

Efficacia

In assenza di dati di efficacia provenienti da studi clinici, l'efficacia del regime di vaccinazione primaria a 2 dosi è stata valutata mediante studi di challenge in primati non umani (NHP, macachi cinomolghi, *Macaca fascicularis*), il modello animale più adeguato alla malattia da EBOV. Il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi somministrato a un intervallo di 8 settimane è risultato protettivo fino a una prima dose di 2×10^9 VP di Zabdeno, in associazione a 1×10^8 U.Inf. di Mvabea, in un modello basato sull'esposizione di NHP all'infezione letale di EBOV Kikwit per via intramuscolare. Le risposte immunitarie umorali, misurate dal livello di anticorpi leganti l'EBOV GP, sono state fortemente correlate alla sopravvivenza nei NHP. L'effetto protettivo nell'uomo è stato estrapolato attraverso il confronto delle concentrazioni degli anticorpi leganti l'EBOV GP (immunobridging).

Immunogenicità clinica

In assenza di dati di efficacia provenienti da studi clinici, l'effetto protettivo del vaccino è stato estrapolato dai dati di immunogenicità. In questa analisi sono stati utilizzati i dati di 5 studi clinici condotti in Europa, Stati Uniti e Africa su 764 adulti di età compresa tra i 18 e i 50 anni che avevano ricevuto il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi a intervalli di 8 settimane. Gli anticorpi leganti anti-EBOV GP sono stati correlati a un effetto protettivo contro una rapida progressione dell'infezione da virus Ebola totalmente letale in primati non umani. Le risposte immunitarie umane misurate 21 giorni dopo la dose 2 sono state associate a un aumento della probabilità di sopravvivenza prevista dallo 0% (ovvero, totalmente letale) al 53,4% (IC al 98,68%: 33,8%; 70,9%) utilizzando il modello animale. Sulla base di questa analisi, si può prevedere che il regime vaccinale di Zabdeno, Mvabea abbia un effetto protettivo contro la malattia da EBOV negli esseri umani. Sebbene la relazione tra il titolo anticorpale e la sopravvivenza sia stata studiata solamente nei NHP adulti, l'immunobridging effettuato su soggetti pediatrici, soggetti anziani e con infezione da HIV suggerisce che gli effetti potenziali protettivi per queste popolazioni sono coerenti con quelli stimati negli adulti.

Immunogenicità

I dati di immunogenicità sono presentati per un totale di 842 adulti e 509 bambini (di età compresa tra 1 e 17 anni) che avevano ricevuto il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi negli studi clinici di Fase II e III: studio EBL2001 nel Regno Unito e in Francia, studi EBL3002 e EBL3003 negli Stati Uniti, studio EBL2002 in Uganda, Kenya, Burkina Faso e Costa d'Avorio, e studio EBL3001 in Sierra Leone. Le concentrazioni di anticorpi leganti specifici per l'EBOV GP sono state misurate circa 3 settimane dopo il completamento del regime di vaccinazione primaria a 2 dosi. Queste sono presentate come media geometrica delle concentrazioni (GMC).

I dati di immunogenicità sono stati valutati anche in uno studio clinico sponsorizzato da un promotore esterno (EBL2004) condotto in Guinea, Liberia, Mali e Sierra Leone. I dati sono disponibili per un totale di 338 bambini (età compresa tra 1 e 17 anni), che avevano ricevuto il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi e avevano dati disponibili 28 giorni dopo la dose 2 (vedere Tabella 4).

I dati di immunogenicità sono stati valutati anche in uno studio clinico di fase II condotto in Sierra Leone e Guinea (EBL2005) su 74 lattanti di età compresa tra 4 e 11 mesi, che avevano ricevuto il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi e avevano dati disponibili 21 giorni dopo la dose 2 (vedere Tabella 5).

Dati di immunogenicità negli adulti dopo il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi

La risposta immunitaria al regime di vaccinazione primaria a 2 dosi somministrata in un intervallo di 8 settimane è stata valutata in 5 studi di Fase II e III condotti in Europa, Africa e Stati Uniti (vedere Tabella 3). In tutti gli studi, il 98-100% dei partecipanti allo studio ha generato una risposta in termini di anticorpi leganti l'EBOV GP, definita come un aumento superiore di 2,5 volte la concentrazione degli anticorpi leganti rispetto al valore al basale.

Tabella 3. Risposte in termini di anticorpi leganti specifici per l'EBOV GP al regime vaccinale a 2 dosi di Zabdeno, Mvabea negli adulti (intervallo di 8 settimane): GMC UE/mL (IC al 95%)				
Studio	Basale	21 giorni dopo la dose 2	6 mesi dopo la dose 2	10 mesi dopo la dose 2
EBL2001	(N=70) <LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	(N=69) 10131 (8554; 11999)	-	(N=50) 1205 (971; 1497)
EBL2002	(N=134) 39 (<LLOQ; 48)	(N=136) 7518 (6468; 8740)	-	(N=133) 342 (291; 401)
EBL3001	(N=231) 68 (56; 81)	(N=224) 3976 (3517; 4495)	-	(N=199) 268 (234; 307)
EBL3002	(N=140) <LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	(N=135) 11054 (9673; 12633)	(N=131) 1263 (1100; 1450)	-
EBL3003	(N=258) <LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	(N=254) 11052 (9959; 12265)	(N=244) 1151 (1024; 1294)	-

Dati riportati per i partecipanti vaccinati che hanno ricevuto il regime vaccinale a 2 dosi nella serie di analisi per protocollo.

UE = unità ELISA

IC = Intervallo di confidenza

N = Numero di partecipanti con dati

LLOQ = Limite inferiore di quantificazione

L'intervallo tra le dosi in questi studi è stato di 8 settimane +/- 3 giorni. Mentre l'immunogenicità dei regimi vaccinali con un intervallo più lungo tra le dosi fino a 69 settimane (483 giorni) è stata simile, i regimi vaccinali con un intervallo di 4 settimane sono stati meno immunogenici.

Dopo il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi con un intervallo di 8 settimane, sono stati osservati valori di GMC UE/mL (IC al 95%) di 5283 (4094; 6817) negli adulti con infezione da HIV in terapia antiretrovirale, con conta di cellule CD4+ maggiori di 350 cellule/microlitri e nessun segno di immunosoppressione (N=59).

Dati di immunogenicità nei bambini (di età compresa tra 1 e 17 anni) dopo il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi

La risposta immunitaria al regime di vaccinazione primaria a 2 dosi somministrata in un intervallo di 8 settimane è stata valutata in bambini (di età compresa tra 1 e 17 anni) in tre studi condotti in Africa (vedere Tabella 4). Nei tre studi, il 98-100% dei partecipanti allo studio ha generato una risposta in termini di anticorpi leganti l'EBOV GP. Le risposte immunitarie nei bambini sono state superiori a quelle osservate negli adulti, negli stessi studi.

Tabella 4. Risposte in termini di anticorpi leganti specifici per l'EBOV GP al regime vaccinale a 2 dosi di Zabdeno, Mvabea nei bambini di età compresa tra 1 e 17 anni (intervallo di 8 settimane): GMC UE/mL (IC al 95%)

Età	Studio	Basale	21 giorni dopo la dose 2	6 mesi dopo la dose 2	10 mesi dopo la dose 2
1-3 anni	EBL3001	(N=123) <LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	(N=124) 22568 (18426; 27642)	(N=122) 713 (598; 849)	(N=120) 750 (629; 894)
1-4 anni	EBL2004	(N=105) <LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	(N=108)* 25111 (21332; 29559)	-	(N=28) 1139 (905; 1432)
4-11 anni	EBL2002	(N=52) <LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	(N=53) 17388 (12973; 23306)	(N=53) 715 (602; 851)	(N=54) 637 (529; 767)
	EBL3001	(N=130) 62 (49; 78)	(N=124) 10212 (8419; 12388)	(N=126) 442 (377; 518)	(N=123) 436 (375; 506)

5-11 anni	EBL2004	(N=109) <LLOQ (<LLOQ; 40)	(N=105)* 15797 (13289; 18778)	-	(N=33) 739 (585; 933)
12-17 anni	EBL2002	(N=53) <LLOQ (<LLOQ; 37)	(N=53) 13532 (10732; 17061)	(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)

Dati riportati per i partecipanti vaccinati che hanno ricevuto il regime vaccinale a 2 dosi nella serie di analisi per protocollo.

* 28 giorni dopo la dose 2

UE = unità ELISA

IC = Intervallo di confidenza

N = Numero di partecipanti con dati

LLOQ = Limite inferiore di quantificazione

Dati di immunogenicità nei lattanti (di età compresa tra 4 e 11 mesi) dopo il regime di vaccinazione primaria a 2 dosi

La risposta immunitaria al regime di vaccinazione primaria a 2 dosi somministrata in un intervallo di 8 settimane è stata valutata anche nei lattanti (di età compresa tra 4 e 11 mesi) in uno studio clinico (EBL2005) (vedere Tabella 5). In questo studio il 100% dei partecipanti ha sviluppato una risposta in termini di anticorpi leganti l'EBOV GP, 21 giorni dopo la dose 2.

Tabella 5. Risposte in termini di anticorpi leganti specifici per l'EBOV GP al regime vaccinale a 2 dosi di Zabdeno, Mvabea nei lattanti di età compresa tra 4 e 11 mesi (intervallo di 8 settimane): GMC UE/mL (IC al 95%)

Età	Studio	Basale	21 giorni dopo la dose 2	10 mesi dopo la dose 2
4-11 mesi	EBL2005	(N=74) <LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	(N=74) 24309 (19695; 30005)	(N=72) 1466 (1090; 1971)

Dati riportati per i partecipanti vaccinati che hanno ricevuto il regime vaccinale a 2 dosi nella serie di analisi per protocollo.

EU = Unità ELISA

IC = Intervallo di confidenza

N = Numero di partecipanti con dati

LLOQ = Limite inferiore di quantificazione

Dati di immunogenicità negli adulti dopo la vaccinazione di richiamo con Zabdeno

La risposta immunitaria a una vaccinazione di richiamo con Zabdeno somministrata 1 o 2 anni dopo il regime di vaccinazione primaria è stata valutata in 2 studi clinici (vedere Tabella 6). La vaccinazione di richiamo ha comportato la rapida attivazione di una risposta anamnesticca, con un aumento di 40-56 volte le concentrazioni anticorpali entro 7 giorni. L'entità della risposta in termini di numero di volte di aumento e di GMC dopo il richiamo è stata simile indipendentemente dal tempo trascorso dalla vaccinazione primaria (1 o 2 anni).

Tabella 6: Risposte in termini di anticorpi leganti specifici per l'EBOV GP alla vaccinazione di richiamo con Zabdeno negli adulti: GMC UE/mL (IC al 95%)

Studio	Pre-richiamo	7 giorni dopo il richiamo	21 giorni dopo il richiamo	1 anno dopo il richiamo
EBL2002 ^a	(N=39) 366 (273; 491)	(N=39) 20416 (15432; 27009)	(N=39) 41643 (32045; 54116)	(N=37) 4383 (2969; 6470)
EBL3001 ^b	(N=29) 274 (193; 387)	(N=25) 11166 (5881; 21201)	(N=29) 30411 (21972; 42091)	(N=26) 3237 (2305; 4547)

^a vaccinazione di richiamo somministrata 1 anno dopo la vaccinazione primaria

^b vaccinazione di richiamo somministrata 2 anni dopo la vaccinazione primaria

Dati mostrati per i partecipanti vaccinati che hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo nelle serie di analisi per protocollo.

UE = unità ELISA

IC = Intervallo di confidenza

N = Numero di partecipanti con dati

Dati di immunogenicità in bambini di età compresa tra 1 e 11 anni (al momento della vaccinazione primaria a 2 dosi) dopo la vaccinazione di richiamo con Zabdeno

La risposta immunitaria a una vaccinazione di richiamo con Zabdeno, somministrata più di 3 anni dopo la vaccinazione iniziale, è stata valutata in uno studio clinico (EBL2011) (vedere Tabella 7). La vaccinazione di richiamo ha comportato la rapida attivazione della risposta anamnesticca con incrementi di 32 volte rispetto alle concentrazioni anticorpali pre-richiamo nei bambini di età compresa tra 1 e 3 anni e di 63 volte nei bambini di età compresa tra 4 e 11 anni. 21 giorni dopo la dose di richiamo, gli aumenti nelle concentrazioni di anticorpi rispetto alle concentrazioni pre-richiamo erano di 76 volte nei bambini di età compresa tra 1 e 3 anni e di 137 volte nei bambini di età compresa tra 4 e 11 anni.

Tabella 7. Risposte in termini di anticorpi leganti specifici per l'EBOV GP alla vaccinazione di richiamo di Zabdeno nei bambini di età compresa tra 1 e 11 anni: GMC UE/mL (IC al 95%)

Studio	Pre-richiamo	7 giorni dopo il richiamo	21 giorni dopo il richiamo
EBL2011	(N= 49) 640 (461; 888)	(N=50) 28561 (20255; 40272)	(N= 49) 64690 (48356; 86541)

Dati mostrati per i partecipanti vaccinati (bambini di età compresa tra 1 e 11 anni al momento della vaccinazione primaria a 2 dosi) che hanno ricevuto la vaccinazione di richiamo (somministrata > 3 anni dopo la vaccinazione primaria) nella serie di analisi per protocollo.

EU = Unità ELISA

IC = Intervallo di confidenza

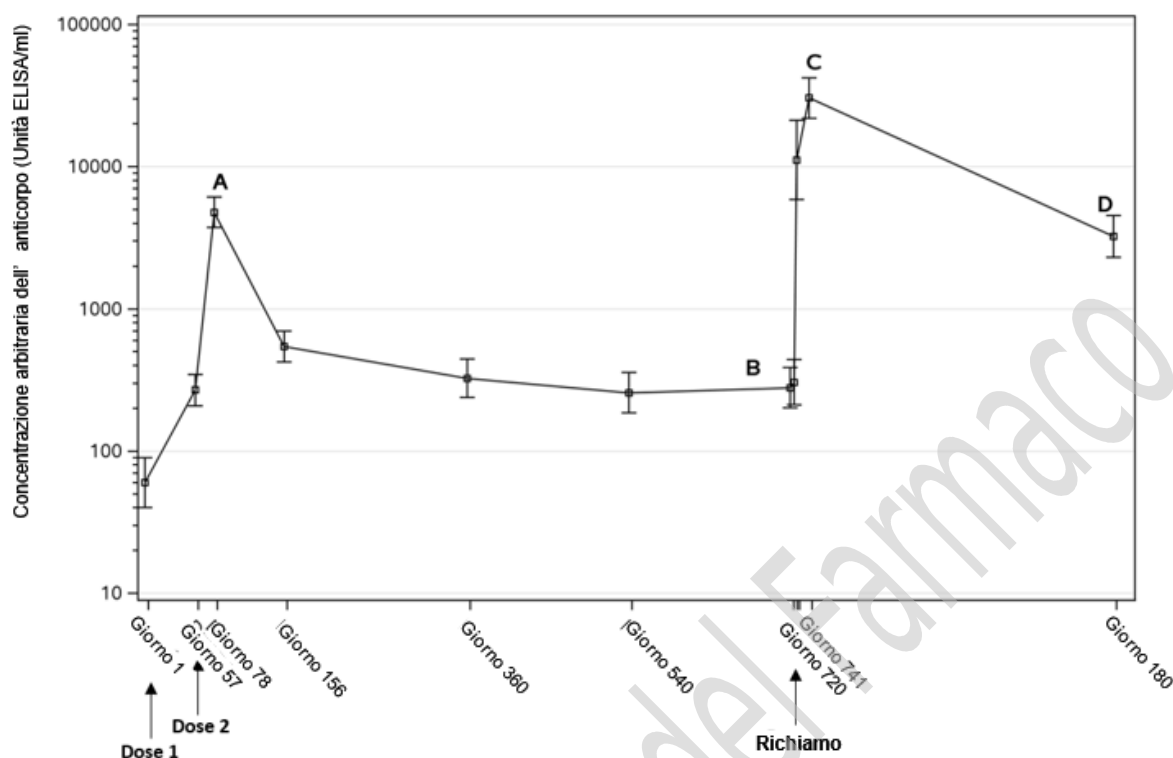
N = Numero di partecipanti con dati

Persistenza di anticorpi a lungo termine negli adulti

Tre settimane dopo il completamento del regime di vaccinazione primaria a 2 dosi, la risposta immunitaria (GMC) raggiunge il picco ("A" nella figura 1 sotto). Dopo il picco la risposta diminuisce entro 6 mesi e rimane stabile per almeno 1 anno dopo la dose 1 (Tabella 3). Come illustrato dai dati su 43 adulti nello studio EBL3001, la risposta rimane stabile anche a due anni dopo la dose 1 (ultimo punto temporale disponibile) ("B" nella figura 1 sotto). Dopo la somministrazione di una dose di richiamo di Zabdeno, si osserva una rapida risposta anamnesticca entro 7 giorni. Le concentrazioni più elevate di anticorpi leganti si osservano 21 giorni dopo la dose di richiamo ("C" nella figura 1 sotto), seguite da una riduzione nelle concentrazioni anticorpali. A 1 anno dalla dose di richiamo, i valori di GMC erano superiori rispetto a prima della somministrazione della dose di richiamo ("D" nella figura 1 sotto).

Figura 1. Risposte in termini di anticorpi leganti specifici per l'EBOV GP dopo il regime vaccinale di Zabdeno, Mvabea a 2 dosi e la vaccinazione di richiamo con Zabdeno

2 anni dopo il regime di vaccinazione primaria negli adulti nello studio EBL3001^a; GMC (IC al 95%)



^a L'analisi si basa sulla serie di analisi per protocollo.

Le barre di errore rappresentano la concentrazione media geometrica e il suo intervallo di confidenza al 95%.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zabdeno per la prevenzione della malattia da virus Ebola in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo vaccino è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo vaccino.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

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 tossicità a dosi ripetute, studi di tolleranza locale e uno studio di tossicità riproduttiva sui conigli.

Studi di tossicità generale (a dosi ripetute), compresa la tolleranza locale

La vaccinazione dei conigli con vari regimi vaccinali di Zabdeno e Mvabea è stata ben tollerata quando somministrata per via intramuscolare a livelli interi di dosaggio umano. Si è osservato che gli effetti (testimoniati da cambiamenti infiammatori in sede di iniezione, dall'aumento del fibrinogeno, della proteina C reattiva e della globulina e da reperti al microscopio di aumento della cellularità linfoide e/o di centri germinali nei linfonodi drenanti e nella milza) correlati al vaccino si risolvono 2 settimane dopo l'ultima vaccinazione e riflettono una normale risposta fisiologica associata alla vaccinazione. Non sono stati riscontrati effetti considerati avversi.

Tossicità della fertilità/riproduzione e dello sviluppo

Studi di biodistribuzione condotti nel coniglio non hanno evidenziato una diffusione del vettore Ad26 alle gonadi (testicoli, ovaie) dopo l'iniezione i.m.

Gli studi di tossicità generale (a dosi ripetute) condotti con regimi vaccinali di Zabdeno e Mvabea non hanno rivelato alcun effetto su organi sessuali maschili che potrebbe alterare la fertilità maschile. Inoltre, gli studi di tossicità generale e/o riproduttiva non hanno rivelato alcuna evidenza di diminuzione della fertilità femminile. In uno studio di tossicità riproduttiva, i regimi vaccinali di Zabdeno e Mvabea non hanno indotto tossicità nella madre o nella fase di sviluppo in seguito a esposizione materna durante il periodo precedente all'accoppiamento e quello di gestazione. In questo studio, i regimi vaccinali hanno raggiunto titoli anticorpali materni specifici per l'EBOV GP rilevabili che sono stati trasmessi ai feti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio Edetato
Etanolo
Istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 80
Cloruro di sodio
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

5 anni a una temperatura da -85 °C a -55 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Trasportare in congelatore a una temperatura da -25 °C a -15 °C. Al ricevimento, il prodotto può essere conservato come indicato di seguito.

Conservare in congelatore a una temperatura da -85 °C a -55 °C presso il distributore in caso di scorta. La data di scadenza per la conservazione a una temperatura da -85 °C a -55 °C è stampata sul flaconcino e sulla scatola esterna dopo "Scad."

Il vaccino può anche essere conservato dal distributore o dall'utilizzatore finale in congelatore a una temperatura da -25 °C a -15 °C per un unico periodo di tempo fino a 20 mesi. Dopo la rimozione dal congelatore a una temperatura da -85 °C a -55 °C, la nuova data di scadenza deve essere scritta sulla scatola esterna dal distributore o dall'utilizzatore finale e il vaccino deve essere utilizzato o smaltito al termine dei 20 mesi. Questa nuova data di scadenza non deve superare la data di scadenza originaria (Scad.). La data di scadenza originaria deve essere resa illeggibile.

Il vaccino può anche essere conservato dal distributore o dall'utilizzatore finale in frigorifero a una temperatura da 2 °C a 8 °C per un unico periodo di tempo fino a 8 mesi. Una volta spostato il prodotto a una temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di smaltimento deve essere scritta sulla scatola esterna dal distributore o dall'utilizzatore finale e il vaccino deve essere utilizzato o smaltito al termine del periodo di 8 mesi. Questa data di smaltimento non deve superare la data di

scadenza originaria (Scad.) o la nuova data di scadenza assegnata per la condizione di conservazione a una temperatura da -25 °C a -15 °C. La data di scadenza originaria e/o la nuova data di scadenza assegnata per la condizione di conservazione a una temperatura da -25 °C a -15 °C deve essere resa illeggibile.

Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

Il flaconcino deve essere conservato nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e per tenere traccia della data di scadenza o di smaltimento alle diverse condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di sospensione in un flaconcino monodose di vetro tipo I con un tappo di gomma (clorobutile rivestito di fluoropolimero), una ghiera in alluminio e un cappuccio rosso di plastica.

Confezione da 20 flaconcini monodose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Zabdeno è una sospensione da incolore a leggermente gialla, da limpida a molto opalescente. Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per verificare l'eventuale presenza di contaminazione particellare e scolorimento prima della somministrazione. Prima della somministrazione il flaconcino deve essere ispezionato visivamente per verificare l'assenza di crepe o eventuali anomalie, come segni di manomissione. Se dovesse verificarsi una qualsiasi di queste eventualità, non somministrare il vaccino.

Una volta che il vaccino è stato estratto dal congelatore e scongelato, utilizzarlo immediatamente o conservarlo in frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C (vedere paragrafo 6.4). Una volta estratto dal frigorifero per la somministrazione, deve essere utilizzato immediatamente.

Miscelare delicatamente il contenuto del flaconcino eseguendo movimenti circolari per 10 secondi. Non agitare. Usare un ago sterile e una siringa sterile per estrarre tutto il contenuto dal flaconcino per la somministrazione.

Usare un ago sterile e una siringa separati per ciascun soggetto. Non è necessario cambiare gli aghi tra il prelievo del vaccino da un flaconcino e l'iniezione in un soggetto a meno che l'ago non sia stato danneggiato o contaminato. L'eventuale contenuto rimasto nel flaconcino deve essere eliminato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Eventuali fuoriuscite devono essere disinfettate con agenti ad attività virucida contro l'adenovirus.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1444/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 Luglio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Cilag GmbH International,
Janssen Vaccines,
divisione della Cilag International GmbH
Rehhagstrasse 79
3018 Berna
Svizzera

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per assicurare un adeguato monitoraggio dell'efficacia, il richiedente eseguirà il seguente studio per raccogliere dati nell'ambito dell'uso previsto del regime vaccinale profilattico Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo. Studio non-interventistico post-autorizzazione: - VAC52150EBLXXXX: Valutazione dell'efficacia sul campo di un vaccino eterologo, a due dosi, preventivo per l'Ebola	Stato di avanzamento da comunicare annualmente all'interno di ciascun riesame annuale della domanda