

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zabdeno suspensie voor injectie
Ebola-vaccin (Ad26.ZEBOV-GP [recombinant])

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis (0,5 ml) bevat:

Adenovirus type 26 dat codeert voor glycoproteïne (GP) uit het *Zaire-ebolavirus* (EBOV), Mayinga-variant*, niet minder dan $8,75 \log_{10}$ infectieuze eenheden (Inf.U)

* Geproduceerd in PER.C6-cellen en door middel van recombinant-DNA-technologie.

Dit product bevat genetisch gemodificeerde organismen (GMO's).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie

Kleurloze tot enigszins gele, heldere tot zeer opaalachtige suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zabdeno, als onderdeel van het Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema, is geïndiceerd voor actieve immunisatie voor de preventie van ziekte veroorzaakt door het ebolavirus (species *Zaire-ebolavirus*) bij personen ≥ 1 jaar (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Het gebruik van het vaccinatieschema dient in overeenstemming te zijn met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zabdeno moet worden toegediend door een geschoolde zorgverlener.

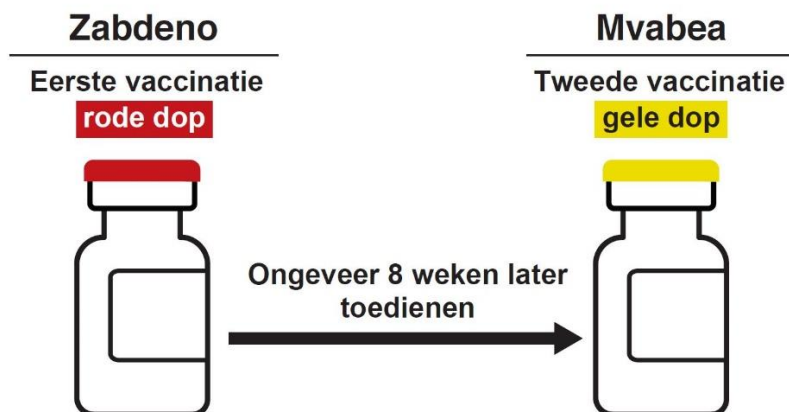
Zabdeno is de eerste vaccinatie in het profylactische heterologe ebola-vaccinatieschema met twee doses, dat bestaat uit vaccinatie met Zabdeno gevolgd door een tweede vaccinatie met Mvabea, die ongeveer 8 weken later wordt gegeven (zie rubriek 4.4 en 5.1) (raadpleeg de SmPC van Mvabea).

Dosering

Primaire vaccinatie

Een dosis (0,5 ml) van het Zabdeno-vaccin (injectieflacon met rode dop) dient als eerste vaccinatie te worden toegediend.

Een dosis (0,5 ml) van het Mvabea-vaccin (injectieflacon met gele dop) dient ongeveer 8 weken na de eerste vaccinatie met Zabdeno als tweede vaccinatie te worden toegediend (raadpleeg de SmPC van Mvabea).



Boostervaccinatie met Zabdeno (personen die eerder het primaire Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema met 2 doses hebben ontvangen)

Personen die eerder het vaccinatieschema met 2 doses hebben afgemaakt, kunnen een booster ontvangen met Zabdeno. Een boostervaccinatie met Zabdeno wordt als voorzorgsmaatregel aanbevolen bij personen die risico dreigen te lopen op blootstelling aan het ebolavirus en die het primaire vaccinatieschema met 2 doses meer dan 4 maanden geleden hebben afgemaakt (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Maatregelen ter correctie in geval van onbedoelde toediening

Als Mvabea onbedoeld als eerste vaccinatie is toegediend, wordt toediening van Zabdeno aanbevolen als tweede vaccinatie na ongeveer 8 weken.

Als Zabdeno onbedoeld als eerste en tweede vaccinatie is toegediend, wordt aanvullende immunisatie met Mvabea aanbevolen ongeveer 8 weken na de tweede vaccinatie met Zabdeno.

Als Mvabea onbedoeld als eerste en tweede vaccinatie is toegediend, wordt aanvullende immunisatie met Zabdeno aanbevolen ongeveer 8 weken na de tweede vaccinatie met Mvabea.

Als de tweede vaccinatie (Mvabea) van het schema vertraagd is tot langer dan de aanbevolen 8 weken na de eerste vaccinatie (Zabdeno) van het schema, dient het Mvabea-vaccin ongeacht de verstreken tijd na de eerste vaccinatie met Zabdeno te worden toegediend (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Kinderen van 1 t/m 17 jaar

De dosering bij kinderen van 1 t/m 17 jaar is hetzelfde als bij volwassenen (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Zuigelingen tot 1 jaar

De werkzaamheid van het primaire vaccinatieschema met 2 doses bij zuigelingen <1 jaar is niet vastgesteld. Klinische gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing vereist bij oudere personen ≥ 65 jaar.

Personen met hiv-infectie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij personen met een hiv-infectie bij wie de infectie wordt behandeld met antiretrovirale therapie (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Zabdeno dient intramusculair (i.m.) te worden toegediend. De voorkeursplaats is de deltaspier in de bovenarm. Bij jongere kinderen zijn ofwel de deltastreek van de arm ofwel de anterolaterale zijde van het dijbeen aanvaardbare plaatsen voor een intramusculaire injectie.

Dit vaccin mag niet intraveneus of subcutaan worden toegediend.

Het vaccin mag niet in dezelfde spuit worden gemengd met een ander vaccin of geneesmiddel.

Voor te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor voorzorgsmaatregelen betreffende ontdooien, gebruik en vernietiging van het vaccin, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Overgevoeligheid

Nauwgezette controle op vroege tekenen van anafylaxie of anafylactoïde reacties na vaccinatie wordt aanbevolen. Zoals bij alle injecteerbare vaccins moeten passende medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar zijn, mocht zich na toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoen. Personen dienen na vaccinatie minimaal 15 minuten te worden geobserveerd door een medisch zorgverlener.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties kunnen optreden bij vaccinatie als psychogene respons op de naaldinjectie. Het is belangrijk dat er voorzorgsmaatregelen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Bij patiënten met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis moet het vaccin met voorzichtigheid worden toegediend, omdat bij deze personen bloedingen of blauwe plekken kunnen ontstaan na intramusculaire toediening.

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie dient te worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute ernstige ziekte met koorts of een acute infectie, tenzij het voordeel van onmiddellijke vaccinatie opweegt tegen de mogelijke risico's. De aanwezigheid van een lichte infectie en/of lage koorts hoeft geen aanleiding te zijn om vaccinatie uit te stellen.

Immuungecompromitteerde personen

De veiligheid en immunogeniciteit van het Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema is niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, zoals mensen die worden behandeld met immunosuppressiva. Immuungecompromitteerde personen vertonen mogelijk een minder goede respons op het Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema dan immunocompetente personen.

Mate van bescherming

De exacte mate van bescherming die het vaccinatieschema biedt, is onbekend.

Aangezien gegevens over de werkzaamheid in het veld ontbreken, werd het beschermende effect van het vaccinatieschema bij mensen afgeleid uit het koppelen van immunogeniciteitsgegevens bij mensen aan gegevens over de immunogeniciteit en werkzaamheid verkregen bij niet-menselijke primaten (*immunobridging*) (zie rubriek 5.1).

Als slechts één van de vaccins – Zabdeno of Mvabea – wordt ontvangen, zal de werkzaamheid naar verwachting minder zijn in vergelijking met het vaccinatieschema met 2 doses.

Het vaccinatieschema kan mogelijk niet alle mensen tegen ziekte door het ebolavirus (species *Zaire-ebolavirus*) beschermen, en **vervangt niet de voorzorgsmaatregelen om blootstelling aan het ebolavirus te voorkomen**. Gevaccineerde personen dienen zich te houden aan plaatselijke richtlijnen en aanbevelingen om blootstelling aan het ebolavirus te voorkomen of te behandelen.

Het Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema mag niet worden gestart voor profylaxe tegen ebolavirus na blootstelling.

Beschermingsduur

De beschermingsduur is onbekend. Het is gebleken dat een booster dosis van Zabdeno, toegediend met verschillende intervallen na voltooiing van een eerste serie met Zabdeno en Mvabea, een anamnestic reactie opwekt (zie rubriek 5.1). Als voorzorgsmaatregel dient een boostervaccinatie met Zabdeno te worden overwogen voor personen die risico lopen op dreigende blootstelling aan het ebolavirus, bijvoorbeeld medisch zorgverleners en degenen die wonen in gebieden met een bestaande uitbraak van ebolavirusziekte, of die zo'n gebied bezoeken, en die het primaire vaccinatieschema met 2 doses meer dan 4 maanden geleden hebben voltooid (zie de rubrieken 4.2 en 5.1).

Bescherming tegen filovirusziekten

Het vaccinatieschema is niet bedoeld ter voorkoming van ziekte veroorzaakt door andere filovirussen dan het *Zaire-ebolavirus*.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid van gelijktijdige toediening van Zabdeno met andere vaccins zijn niet onderzocht. Daarom wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen.

Indien Zabdeno op hetzelfde moment moet worden gegeven als een of meer andere injecteerbare vaccins, dienen de vaccins altijd op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend. Meng Zabdeno niet met enig ander vaccin in dezelfde spuit of injectieflacon.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Zabdeno bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Vaccinatieschema's met Zabdeno en Mvabea wekten bij de moeders detecteerbare titers op van antilichamen die zich specifiek binden aan GP van het ebolavirus (EBOV), die werden overgedragen aan de foetussen (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur vaccinatie met Zabdeno te vermijden tijdens de zwangerschap. Echter, gezien de ernst van ebolavirusziekte dient vaccinatie niet te worden onthouden als er een duidelijk risico is op blootstelling aan ebola-infectie.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Zabdeno in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Risico van borstvoeding door gevaccineerde moeders voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur vaccinatie met Zabdeno te vermijden tijdens borstvoeding. Echter, gezien de ernst van ebolavirusziekte dient vaccinatie niet te worden onthouden als er een duidelijk risico is op blootstelling aan ebola-infectie.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over effecten op de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoek naar reproductietoxiciteit met Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema's duiden niet op verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid. Algemene toxiciteitsstudies hebben geen effecten aan het licht gebracht op mannelijke geslachtsorganen die de mannelijke vruchtbaarheid zouden aantasten (zie rubriek 5.3).

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

Zabdeno heeft geen bekende invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende lokale bijwerkingen gemeld bij volwassenen die Zabdeno ontvingen, waren pijn (47%), warmte (24%) en zwelling (11%) op de injectieplaats. De meest voorkomende systemische bijwerkingen waren vermoeidheid (46%), hoofdpijn (45%), myalgie (36%), artralgie (24%) en koude rillingen (23%). De meeste bijwerkingen traden op binnen 7 dagen na vaccinatie en waren licht tot matig in ernst en van korte duur (2-3 dagen).

De meest voorkomende lokale bijwerking gemeld bij kinderen van 1 t/m 17 jaar die Zabdeno ontvingen, was pijn op de injectieplaats (24%). De meest voorkomende systemische bijwerkingen waren vermoeidheid (19%), verminderde activiteit (16%), verminderde eetlust (14%) en prikkelbaarheid (14%). De meeste bijwerkingen traden op binnen 7 dagen na vaccinatie. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig in ernst en van korte duur (1-4 dagen).

Pyrexie werd vaker gemeld bij jonge kinderen met een leeftijd van 1 t/m 3 jaar (11%) en 4 t/m 11 jaar (12%) dan bij adolescenten met een leeftijd van 12 t/m 17 jaar (4%) en volwassenen (7%). De frequentie van pyrexie bij jongere kinderen was gelijk aan die waargenomen in de actieve-controlegroep die een toegelaten vaccin voor kinderen ontving.

Het veiligheidsprofiel van Zabdeno bij kinderen met een leeftijd van 1 t/m 17 jaar was in het algemeen gelijk aan dat waargenomen bij volwassenen.

Het veiligheidsprofiel van Zabdeno bij zuigelingen met een leeftijd van 4 t/m 11 maanden was over het algemeen vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij kinderen met een leeftijd van 1 t/m 17 jaar. In de gerandomiseerde fase met actieve controle van klinische studie EBL2005 werden 75 deelnemers opgenomen in het primaire vaccinatieschema met 2 doses.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies staan hieronder in de tabel met de volgende frequentie categorieën:

zeer vaak ($\geq 1/10$);

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

soms ($\geq 1/1.000$, tot $< 1/100$);

zelden ($\geq 1/10.000$, tot $< 1/1.000$).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Volwassenen

Tabel 1 toont de bijwerkingen gemeld in klinische studies bij volwassenen.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld bij volwassenen na vaccinatie met Zabdeno		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	zeer vaak	hoofdpijn
	soms	houdingsafhankelijke duizeligheid
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	vaak	braken
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	vaak	pruritus
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	zeer vaak	artralgie, myalgie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	zeer vaak	koude rillingen, vermoeidheid, injectieplaatspijn, zwelling van de injectieplaats, injectieplaatswarmte
	vaak	pyrexie, injectieplaatspruritus
	soms	injectieplaatsverharding, injectieplaatserythem

Er werden geen nieuwe bijwerkingen gemeld bij volwassenen na ontvangst van de boostervaccinatie met Zabdeno.

Kinderen van 1 t/m 17 jaar

Tabel 2 toont de bijwerkingen gemeld in klinische studies bij kinderen met een leeftijd van 1 t/m 17 jaar.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld bij kinderen met een leeftijd van 1 t/m 17 jaar na vaccinatie met Zabdeno		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	zeer vaak	verminderde eetlust
<i>Psychische stoornissen</i>	zeer vaak	prikkelbaarheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	zelden	febriele convulsies ^a
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	vaak	braken, nausea
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	vaak	Hyperhidrose ^b
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	vaak	artralgie, myalgie

<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	zeer vaak	vermoeidheid, verminderde activiteit, injectieplaatspijn, huilen ^c
	vaak	pyrexie, injectieplaatspruritus, zwelling van de injectieplaats, injectieplaatserytheem

^a Frequentie van bijwerkingen gebaseerd op de evaluatie van febrile convulsies in het post-marketingprogramma Umurinzi (EBL4002).

^b Hyperidrose (extern gefinancierde studie EBL2004).

^c Huilen werd alleen geregistreerd bij kinderen met een leeftijd van 1-4 jaar (extern gefinancierde studie EBL2004).

Het veiligheidsprofiel van de Zabdeno-boosterdosis (EBL2011) bij kinderen met een leeftijd van 1 t/m 11 jaar was in het algemeen gelijk aan het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij de eerste dosis Zabdeno bij kinderen (1-17 jaar).

Zuigelingen <1 jaar

Bij zuigelingen van 4 t/m 11 maanden (*d.w.z. buiten de leeftijdsindicatie*) werden bijwerkingen gemeld na vaccinatie met Zabdeno (EBL2005). Bijwerkingen die vaker werden gemeld (frequentie: zeer vaak) waren: verminderde eetlust, prikkelbaarheid, pyrexie, verminderde activiteit, injectieplaatspijn, en extra gemelde bijwerkingen (frequentie: vaak) waren: zwelling van de injectieplaats en injectieplaatserytheem.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, overige virale vaccins, ATC-code: J07BX02

Werkingsmechanisme

Zabdeno is een monovalent vaccin, samengesteld uit een enkel vaccin dat codeert voor het GP van de Mayinga-variant van het *Zaire-ebolavirus* (EBOV), met een recombinant, replicatie-incompetent, humaan adenovirus type 26 als vector. Het EBOV-GP waarvoor Zabdeno codeert, is 100% homolog met dat gecodeerd door Mvabea. Na toediening komt het EBOV-GP lokaal tot expressie en stimuleert een immuunrespons.

Werkzaamheid

Aangezien gegevens over de werkzaamheid uit klinische studies niet beschikbaar zijn, is de werkzaamheid beoordeeld door middel van *challenge studies* bij niet-menselijke primaten (NHP, cynomolgus-makaken, *Macaca fascicularis*), het meest relevante diermodel voor EBOV-ziekte. Het primaire vaccinatieschema met 2 doses, toegediend met een interval van 8 weken, beschermde tot een eerste dosis van 2×10^9 VP van Zabdeno, in combinatie met 1×10^8 Inf.U van Mvabea, in een letaal intramusculair EBOV-Kikwit NHP-*challenge model*. Humorale immunoresponsen, gemeten als het niveau van EBOV-GP-bindende antilichamen, waren sterk gecorreleerd met overleving bij NHP. Het beschermende effect bij de mens is hiervan afgeleid door vergelijking van de concentraties van EBOV-GP-bindende antilichamen (*immunobridging*).

Klinische immunogeniciteit

Aangezien er geen gegevens over de werkzaamheid uit klinische studies beschikbaar zijn, is het beschermende effect van het vaccin afgeleid van gegevens over de immunogeniciteit. In deze analyse werden gegevens gebruikt uit 5 klinische studies, uitgevoerd in Europa, de Verenigde Staten en Afrika bij 764 volwassenen met een leeftijd van 18 t/m 50 jaar, die het primaire vaccinatieschema met 2 doses hadden ontvangen met een interval van 8 weken. Anti-EBOV-GP-bindende antilichamen waren gecorreleerd met een beschermend effect tegen een snel progressief volledig letale infectie met ebolavirus bij niet-menselijke primaten. De immunoresponsen bij de mens gemeten 21 dagen na dosis 2 waren op basis van het diermodel geassocieerd met een toename van de voorspelde *survival probability* van 0% (d.w.z. volledig letaal) tot 53,4% (98,68%-BI: 33,8%; 70,9%). Op basis van deze analyse kan worden aangenomen dat het Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema een beschermend effect heeft tegen EBOV-ziekte bij de mens. Hoewel de relatie tussen de antilichaamtiter en de overleving alleen bij volwassen NHP is onderzocht, suggereert *immunobridging*, toegepast bij pediatrische patiënten, ouderen en mensen met een hiv-infectie, dat de mogelijke beschermende effecten voor deze populaties consistent zijn met deze geschat bij volwassenen.

Immunogeniciteit

Gegevens over immunogeniciteit worden gepresenteerd voor in totaal 842 volwassenen en 509 kinderen (1-17 jaar) die het primaire vaccinatieschema met 2 doses hadden ontvangen in klinische fase II- en III-studies: studie EBL2001 in het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk, studies EBL3002 en EBL3003 in de VS, studie EBL2002 in Uganda, Kenia, Burkina Faso en Ivoorkust, en studie EBL3001 in Sierra Leone. De concentraties van voor EBOV-GP-specifieke bindende antilichamen werden gemeten ongeveer 3 weken na voltooiing van het primaire vaccinatieschema met 2 doses. Deze worden gepresenteerd als geometrisch gemiddelde concentraties (GMC).

Gegevens over de immunogeniciteit worden tevens beoordeeld in een extern gefinancierde klinische studie (EBL2004), uitgevoerd in Guinee, Liberia, Mali en Sierra Leone. Gegevens worden weergegeven voor in totaal 338 kinderen (leeftijd 1 t/m 17 jaar) die het primaire vaccinatieschema met 2 doses hadden gekregen en van wie gegevens beschikbaar waren op 28 dagen na dosis 2 (zie tabel 4).

Gegevens over de immunogeniciteit worden tevens beoordeeld in een klinische fase II-studie in Sierra Leone en Guinee (EBL2005) bij 74 zuigelingen van 4 t/m 11 maanden die het primaire vaccinatieschema met 2 doses hadden gekregen en van wie gegevens beschikbaar waren op 21 dagen na dosis 2 (zie tabel 5).

Immunogeniciteitsgegevens bij volwassenen na het primaire vaccinatieschema met 2 doses

De immunorespons op het primaire vaccinatieschema met 2 doses gegeven met een interval van 8 weken werd beoordeeld in 5 fase II- en III-studies uitgevoerd in Europa, Afrika en de VS (zie tabel 3). In alle studies bouwde 98% tot 100% van de deelnemers een respons op met EBOV-GP specifieke bindende antilichamen, gedefinieerd als een meer dan 2,5-voudige toename van de concentratie bindend antilichaam t.o.v. de waarde op *baseline*.

Tabel 3: Respons van EBOV-GP-specifieke bindende antilichamen op het Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema met 2 doses bij volwassenen (interval 8 weken): GMC EU/ml (95%-BI)				
Studie	Baseline	21 dagen na dosis 2	6 maanden na dosis 2	10 maanden na dosis 2
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)	-

Gegevens getoond voor gevaccineerde personen die het vaccinatieschema met 2 doses ontvingen in de per-protocol analyseset.

EU = ELISA-units

BI = betrouwbaarheidsinterval

N = aantal deelnemers met gegevens

LLOQ = Lower limit of quantification

Het interval tussen toedieningen in deze studies was 8 weken +/- 3 dagen. Terwijl de immunogeniciteit van vaccinatieschema's met een langer interval tussen toedieningen tot 69 weken (483 dagen) hetzelfde was, waren vaccinatieschema's met een interval van 4 weken minder immunogeen.

Na het primaire vaccinatieschema met 2 doses met een interval van 8 weken werden bij met hiv geïnfecteerde volwassenen op antiretrovirale therapie GMC's in EU/ml van 5.283 (95%-BI: 4.094; 6.817) waargenomen, met >350 CD4+-cellen per microliter en zonder tekenen van immunosuppressie (N=59).

Immunogeniciteitsgegevens bij kinderen (leeftijd 1 t/m 17 jaar) na het primaire vaccinatieschema met 2 doses

De immuunrespons op het primaire vaccinatieschema met 2 doses gegeven met een interval van 8 weken werd beoordeeld bij kinderen (leeftijd 1-17 jaar) in drie studies uitgevoerd in Afrika (zie tabel 4). In de drie studies vertoonde 98% tot 100% van de deelnemers een respons op met bindend antilichaam tegen EBOV-GP. Immuunresponsen bij kinderen waren hoger dan die in dezelfde studies werden waargenomen bij volwassenen.

Tabel 4: Respons van EBOV-GP-specifieke bindende antilichamen op het Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema met 2 doses bij kinderen 1-17 jaar (interval 8 weken): GMC EU/ml (95%-BI)					
Leeftijd	Studie	Baseline	21 dagen na dosis 2	6 maanden na dosis 2	10 maanden na dosis 2
1-3 jaar	EBL3001	(N=123) <LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	(N=124) 22.568 (18.426; 27.642)	(N=122) 713 (598; 849)	(N=120) 750 (629; 894)
1-4 jaar	EBL2004	(N=105) <LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	(N=108)* 25.111 (21.332; 29.559)	-	(N=28) 1.139 (905; 1432)
4-11 jaar	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)

5-11 jaar	EBL2004	(N=109) <LLOQ (<LLOQ; 40)	(N=105)* 15.797 (13.289; 18.778)	-	(N=33) 739 (585; 933)
12-17 jaar	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) 9.929 (8.172; 12.064)	(N=135) 469 (397; 554)	(N=132) 386 (326; 457)
	EBL2004	(N=127) 49 (39; 62)	(N=125)* 12.279 (10.432; 14.452)	-	(N=63) 731 (589; 907)

Gegevens getoond voor gevaccineerde personen die het vaccinatieschema met 2 doses ontvingen in de per-protocol analyseset.

* 28 dagen na dosis 2

EU = ELISA-units

BI = betrouwbaarheidsinterval

N = aantal deelnemers met gegevens

LLOQ = Lower limit of quantification

Immunogeniciteitsgegevens bij zuigelingen (leeftijd 4 t/m 11 maanden) na het primaire vaccinatieschema met 2 doses

De immuunrespons op het primaire vaccinatieschema met 2 doses dat met een interval van 8 weken werd gegeven, werd tevens beoordeeld bij zuigelingen (leeftijd 4 t/m 11 maanden) in een klinische studie (EBL2005) (zie tabel 5). In deze studie bouwde 100% van de deelnemers 21 dagen na dosis 2 een respons op met bindend antilichaam tegen EBOV-GP.

Tabel 5: Respons van EBOV-GP specifieke bindende antilichamen op het Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema met 2 doses bij zuigelingen van 4 t/m 11 maanden (interval 8 weken): GMC EU/ml (95%-BI)

Leeftijd	Studie	Baseline	21 dagen na dosis 2	10 maanden na dosis 2
4-11 maanden	EBL2005	(N=74) <LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	(N=74) 24309 (19695; 30005)	(N=72) 1466 (1090; 1971)

Gegevens getoond voor gevaccineerde personen die het vaccinatieschema met 2 doses ontvingen in de per-protocol analyseset.

EU = ELISA-units

BI = betrouwbaarheidsinterval

N = aantal deelnemers met gegevens

LLOQ = Lower limit of quantification

Immunogeniciteitsgegevens bij volwassenen na boostervaccinatie met Zabdeno

De immuunrespons op een boostervaccinatie met Zabdeno toegediend 1 of 2 jaar na het primaire vaccinatieschema werd geëvalueerd in 2 klinische studies (zie tabel 6). Boostervaccinatie resulteerde in de snelle activatie van een anamnestic respons, met een 40- tot 56-voudige toename in antilichaamconcentraties binnen 7 dagen. De grootte van de respons in termen van x-voudige toename en post-booster-GMC was gelijk, ongeacht de tijd sinds de eerste vaccinatie (1 of 2 jaar).

Tabel 6: Respons van EBOV-GP-specifieke bindende antilichamen op Zabdeno-boostervaccinatie bij volwassenen: GMC EU/ml (95%-BI)

Studie	Pre-booster	7 dagen post-booster	21 dagen post-booster	1 jaar post-booster
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 boostervaccinatie toegediend 1 jaar na de primaire vaccinatie

^b boostervaccinatie toegediend 2 jaar na de primaire vaccinatie

Gegevens getoond voor gevaccineerde personen die het vaccinatieschema met 2 doses ontvingen in de per-protocol analyseset.

EU = ELISA-units

BI = betrouwbaarheidsinterval

N = aantal deelnemers met gegevens

Immunogeniciteitsgegevens bij kinderen van 1 t/m 11 jaar (ten tijde van primaire vaccinatie met 2 doses) na boostervaccinatie met Zabdeno

De immuunrespons op een boostervaccinatie met Zabdeno die meer dan 3 jaar na initiële vaccinatie werd toegediend, werd geëvalueerd in een klinische studie (EBL2011) (zie tabel 7). Boostervaccinatie resulteerde in de snelle activatie van een anamnestiche respons, met toenames ten opzichte van de antilichaamconcentratie vóór de booster van 32-voudig bij kinderen met een leeftijd van 1 t/m 3 jaar en 63-voudig bij kinderen met een leeftijd van 4 t/m 11 jaar. 21 dagen na de boosterdosering waren de toenames in antilichaamconcentratie ten opzichte van de concentraties vóór de booster 76-voudig bij kinderen met een leeftijd van 1 t/m 3 jaar en 137-voudig bij kinderen met een leeftijd van 4 t/m 11 jaar.

Tabel 7: Respons van EBOV-GP specifieke bindende antilichamen op Zabdeno-boostervaccinatie bij kinderen met een leeftijd van 1 t/m 11 jaar: GMC EU/ml (95%-BI)

Studie	Pre-booster	7 dagen post-booster	21 dagen post-booster
EBL2011	(N=49) 640 (461; 888)	(N=50) 28561 (20255; 40272)	(N=49) 64690 (48356; 86541)

Gegevens getoond voor gevaccineerde personen (kinderen 1 t/m 11 jaar ten tijde van de primaire vaccinatie met 2 doses) die de boostervaccinatie ontvingen (toegediend >3 jaar na de primaire vaccinatie) in de per-protocol analyseset.

EU = ELISA-units

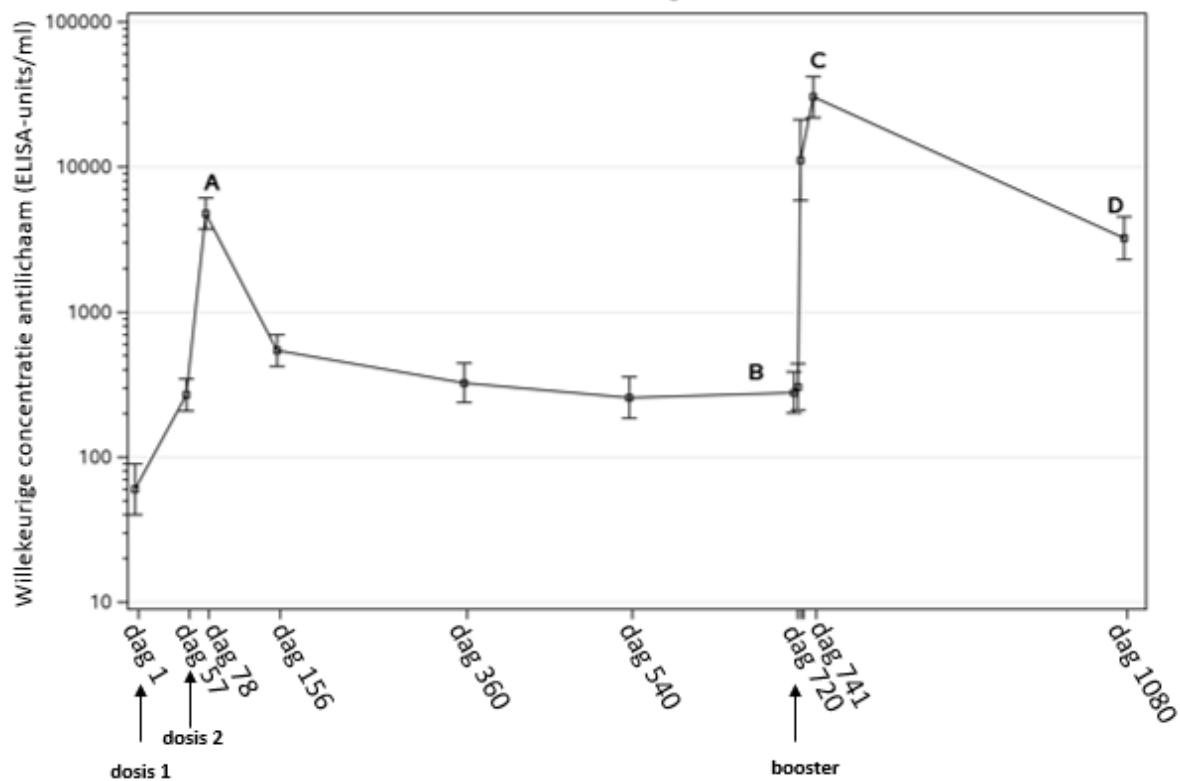
BI = betrouwbaarheidsinterval

N = aantal deelnemers met gegevens

Langdurige aanwezigheid van antilichamen bij volwassenen

Drie weken na voltooiing van het primaire vaccinatieschema met 2 doses bereikt de immuunrespons (GMC) zijn hoogste punt ('A' in onderstaande figuur 1). Na deze piek neemt de respons in 6 maanden af en blijft minstens 1 jaar na toediening van de eerste dosis stabiel (tabel 3). Zoals de gegevens van 43 volwassenen in studie EBL3001 illustreren, blijft de respons ook op twee jaar na dosis 1 stabiel (laatste beschikbare tijdstip, 'B' in onderstaande figuur 1). Na toediening van een boosterdosering van Zabdeno wordt binnen 7 dagen een snelle anamnestiche respons waargenomen. De hoogste concentratie van bindende antilichamen worden 21 dagen na de boosterdosering waargenomen ('C' in onderstaande figuur 1), gevolgd door een afname in antilichaamconcentraties. 1 jaar na toediening van de boosterdosering waren de GMC's hoger dan voor toediening van de boosterdosering ('D' in onderstaande figuur 1).

Figuur 1. Respons van EBOV-GP-specifieke bindende antilichamen na het Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema met 2 doses en de Zabdeno-boostervaccinatie 2 jaar na het primaire vaccinatieschema bij volwassenen in studie EBL3001^a; GMC (95%-BI)



^a De analyse is gebaseerd op de per-protocol analyseset. De foutbalken geven de GMC en het 95%-betrouwbaarheidsinterval weer.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zabdeno ter preventie van ebolavirusziekte in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit vaccin is geregistreerd onder ‘uitzonderlijke voorwaarden’. Dit betekent dat om wetenschappelijke redenen het niet mogelijk was om volledige informatie over dit vaccin te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens lieten geen speciaal risico voor mensen zien. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en studies naar lokale verdraagbaarheid, en een studie naar reproductietoxiciteit bij konijnen.

Algemene toxiciteitsstudies (met herhaalde dosering), inclusief lokale verdraagbaarheid

Vaccinatie van konijnen met verschillende Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema's werd goed verdragen bij intramusculaire toediening in een dosering als bij volledige dosering bij de mens. Opgemerkt werd dat de vaccingerelateerde bevindingen (weerspiegeld in inflammatoire veranderingen op de injectieplaats, toename van fibrinogeen, C-reactief proteïne en globuline, en microscopische bevindingen van toegenomen aantallen lymfoïde cellen en/of kiemcentra in de drainerende

lymfeklieren en de milt) 2 weken na de laatste vaccinatie herstelden en een normale, fysiologische respons geassocieerd met vaccinatie reflecteren. Er werden geen effecten opgemerkt die als ongewenst worden beschouwd.

Vruchtbaarheids-, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Biodistributieonderzoeken uitgevoerd bij konijnen lieten na intramusculaire injectie geen verdeling zien van de vector Ad26 naar de gonaden (testes, ovaria).

De algemene toxiciteitsstudies (met herhaalde dosering) met de Zabdeno-Mvabea-vaccinatieschema's hebben geen effecten aan het licht gebracht op de mannelijke geslachtsorganen die de mannelijke vruchtbaarheid zouden aantasten. Bovendien gaven de algemene en/of reproductietoxiciteitsstudies geen enkele aanwijzing voor verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid. In een reproductietoxiciteitsstudie induceerden de vaccinatieschema's met Zabdeno en Mvabea geen maternale toxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit na blootstelling van de moeder voor de paring en tijdens de draagtijd. In deze studie wekten de vaccinatieschema's detecteerbare titers van EBOV-GP-specifieke bindende antilichamen op bij de moeder op die aan de foetussen werden overdragen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Ethanol
Histidinehydrochloridemonohydraat
Polysorbaat-80
Natriumchloride
Sucrose
Water voor injecties
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

5 jaar bij -85 °C tot -55 °C

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bevoren transporteren bij -25 °C tot -15 °C. Na ontvangst kan het product worden bewaard zoals hieronder is aangegeven.

Bewaren in de vriezer bij -85 °C tot -55 °C bij de distributeur in geval van voorraadaccumulatie. De houdbaarheidsdatum voor opslag bij -85 °C tot -55 °C staat gedrukt op de injectieflacon en op de doos na EXP.

Het vaccin kan ook door de distributeur of de eindgebruiker in een vriezer worden bewaard bij -25 °C tot -15 °C gedurende één enkele periode tot maximaal 20 maanden. Na verwijdering uit de vriezer bij -85 °C tot -55 °C moet de nieuwe houdbaarheidsdatum door de distributeur of de eindgebruiker op de doos worden genoteerd en dient het vaccin te worden gebruikt of te worden weggegooid aan het eind van de 20 maanden. Deze nieuwe houdbaarheidsdatum mag niet later zijn dan de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum (EXP). De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum dient onleesbaar te worden gemaakt.

Het vaccin kan ook door de distributeur of de eindgebruiker in een koelkast worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C gedurende één enkele periode tot maximaal 8 maanden. Zodra het product is verplaatst naar opslag bij 2 °C tot 8 °C moet de nieuwe houdbaarheidsdatum/weggooidatum door de distributeur of de eindgebruiker op de doos worden genoteerd en dient het vaccin te worden gebruikt of te worden weggegooid aan het eind van de periode van 8 maanden. Deze weggooidatum mag niet later zijn dan de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum (EXP), of de nieuwe houdbaarheidsdatum die is toegewezen bij bewaren bij -25 °C tot -15 °C. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum en/of de nieuwe houdbaarheidsdatum die is toegewezen bij bewaarcondities van -25 °C tot -15 °C dienen onleesbaar te worden gemaakt.

Na ontdooiing kan het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

De injectieflacon moet in de oorspronkelijke verpakking worden bewaard ter bescherming tegen licht en om de houdbaarheidsdatum of de weggooidatum voor de verschillende bewaarcondities bij te houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een injectieflacon van type I-glas voor 1 dosis met een rubberen stop (chlorbutyl met een oppervlaktecoating van fluorpolymeer), aluminium krimpverzegeling en rode plastic dop.

Verpakkingsgrootte van 20 injectieflacons voor 1 dosis.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zabdeno is een kleurloze tot iets gele, heldere tot zeer opaalachtige suspensie. Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. De injectieflacon dient visueel te worden geïnspecteerd op barsten of andere afwijkingen zoals blijken van opening voor toediening. Mocht een van deze kenmerken aanwezig zijn, dien het vaccin dan niet toe.

Als het vaccin eenmaal uit de vriezer is gehaald en ontdooid is, gebruik het dan onmiddellijk of bewaar het in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C (zie rubriek 6.4). Zodra het uit de koelkast is gehaald voor toediening, dient het onmiddellijk gebruikt te worden.

Meng de inhoud van de injectieflacon zachtjes door deze 10 seconden rond te draaien. Niet schudden. Gebruik een steriele naald en steriele spuit om voor toediening de hele inhoud uit de injectieflacon op te trekken.

Gebruik voor elke persoon een aparte steriele naald en spuit. Het is niet nodig om van naald te wisselen tussen het optrekken van het vaccin uit de injectieflacon en het injecteren in de ontvanger, tenzij de naald is beschadigd of gecontamineerd. Achterblijvende inhoud in de injectieflacon dient te worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Bij eventueel morsen dient de plaats te worden gedesinfecteerd met middelen met virusdodende activiteit tegen het adenovirus.

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

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1444/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

20/07/2023

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