▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Zabdeno injekčná suspenzia
očkovacia látka proti ebole (Ad26.ZEBOV-GP [rekombinantný])

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:
Adenovírus typu 26 kódujúci glykoproteín (GP) vírusu *Zaire ebolavirus* (EBOV) variant Mayinga*, nie menej ako 8,75 $\log_{10}$ infekčných jednotiek (Inf.U)
*Vyrába sa v bunkách PER.C6 a technológiou rekombinantnej DNA.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia

Bezfarebná až svetložltá, číra až veľmi opalizujúca suspenzia.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Zabdeno ako súčasť očkovacieho režimu Zabdeno, Mvabea je indikovaný na aktívnu imunizáciu na prevenciu ochorenia spôsobeného vírusom Ebola (druh *Zaire ebolavirus*) u osôb vo veku ≥ 1 rok (pozri časti 4.4 a 5.1).

Použitie očkovacieho režimu má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

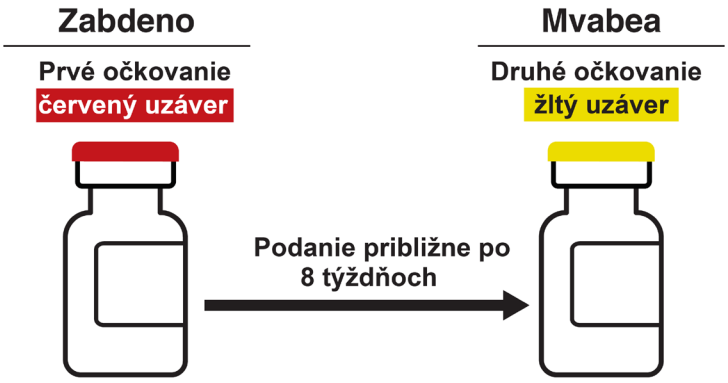
Zabdeno má podávať vyškolený zdravotnícky pracovník.

Zabdeno je prvé očkovanie v profylaktickom 2-dávkovom heterológnom očkovacom režime proti ebole, ktorý pozostáva z očkovania Zabdenom a následného druhého očkovania Mvabeou podávanou približne po 8 týždňoch (pozri časti 4.4 a 5.1) (pozri SPC pre Mvabeu).

Dávkovanie

**Primárne očkovanie**
Ako prvé očkovanie sa má podať dávka (0,5 ml) očkovacej látky Zabdeno (injekčná liekovka s červeným uzáverom).

Dávka (0,5 ml) očkovacej látky Mvabea (injekčná liekovka so žltým uzáverom) sa má podať ako druhé očkovanie približne 8 týždňov po prvom očkovaní Zabdenom (pozri SPC pre Mvabeu).




**Preočkovanie Zabdenom (osoby, ktoré predtým dostali 2-dávkový režim primárneho očkovania Zabdeno, Mvabea)**
Osoby, ktoré už ukončili 2-dávkový režim primárneho očkovania, môžu dostať posilňovaciu dávku Zabdena. Ako preventívne opatrenie sa preočkovanie Zabdenom odporúča u osôb, u ktorých je bezprostredné riziko expozície vírusu Ebola a ktoré ukončili 2-dávkový režim primárneho očkovania pred viac ako 4 mesiacmi (pozri časti 4.4 a 5.1).

**Nápravné opatrenia v prípade neúmyselného podania**
Ak sa Mvabea omylom podá ako prvé očkovanie, odporúča sa podať Zabdeno ako druhé očkovanie približne po 8 týždňoch.

Ak sa Zabdeno omylom podá ako prvé aj ako druhé očkovanie, ďalšia imunizácia Mvabeou sa odporúča približne 8 týždňov po druhom očkovaní Zabdenom.

Ak sa Mvabea omylom podá ako prvé aj ako druhé očkovanie, ďalšia imunizácia Zabdenom sa odporúča približne 8 týždňov po druhom očkovaní Mvabeou.

Ak sa druhé očkovanie režimu (Mvabea) oneskorilo a uplynulo už viac ako odporúčaných 8 týždňov po prvom očkovaní režimu (Zabdeno), očkovacia látka Mvabea sa má podať bez ohľadu na uplynutý čas od prvého očkovania Zabdenom (pozri časť 5.1).

**Pediatrická populácia**

Deti vo veku od 1 do 17 rokov

Dávkovanie u detí vo veku od 1 do < 17 rokov je rovnaké ako u dospelých (pozri časti 4.8 a 5.1).

Dojčatá vo veku menej ako 1 rok

Účinnosť 2-dávkového režimu primárneho očkovania u detí vo veku < 1 rok nebola stanovená. Klinické údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale nie je možné vydať žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

**Staršia populácia**
U starších osôb vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná úprava dávkovania.

**Osoby infikované HIV**
U osôb infikovaných vírusom HIV s infekciou kontrolovanou antiretrovírusovou liečbou nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Zabdeno sa má podávať intramuskulárne (i.m.). Preferovaným miestom je deltový sval v hornej časti ramena. U menších detí sú prijateľnými miestami podania intramuskulárnej injekcie buď deltoidná oblasť ramena, alebo anterolaterálna časť stehna.

Nepodávajte túto očkovaciu látku intravenózne ani subkutánne.

Očkovacia látka sa nemá miešať v tej istej striekačke s inými očkovacími látkami alebo liekmi.

Opatrenia, ktoré sa majú prijať pred podaním očkovacej látky, pozri časť 4.4.

Opatrenia týkajúce sa rozmrazovania, manipulácie a likvidácie očkovacej látky, pozri časť 6.6.

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť

Po očkovaní sa odporúča starostlivé pozorovanie za účelom identifikácie skorých prejavov anafylaxie alebo anafylaktoidných reakcií. Tak ako v prípade všetkých injekčných očkovacích látok má byť vždy k dispozícii vhodná lekárska starostlivosť a dohľad pre prípad zriedkavých anafylaktických reakcií po podaní tejto očkovacej látky. Osoby majú byť pozorované zdravotníckym pracovníkom najmenej 15 minút po očkovaní.

Úzkostné reakcie

V súvislosti s vakcináciou sa môžu vyskytnúť úzkostné reakcie vrátane vazovagálnych reakcií (synkopa), hyperventilácie alebo reakcie súvisiace so stresom ako psychogénna reakcia na injekciu s ihlou. Je dôležité zabezpečiť opatrenia, aby sa predišlo zraneniu v dôsledku mdloby.

Trombocytopénia a poruchy koagulácie

Očkovacia látka sa má podávať opatrne osobám s trombocytopéniou alebo akoukoľvek poruchou koagulácie, pretože po intramuskulárnom podaní sa u týchto osôb môže vyskytnúť krvácanie alebo tvorba modrín.

Súbežné ochorenie

Očkovanie sa má odložiť u osôb trpiacich akútnym závažným horúčkovitým ochorením alebo akútnou infekciou, pokiaľ prínos okamžitého očkovania nepreváži možné riziká. Očkovanie sa nemá oddialiť pre prítomnosť menšej infekcie a/alebo zvýšenej teploty.

Imunokompromitované osoby

Bezpečnosť a imunogenita očkovacieho režimu Zabdeno, Mvabea sa nehodnotili u imunokompromitovaných osôb vrátane tých, ktoré dostávajú imunosupresívnu liečbu. Imunokompromitované osoby nemusia na očkovací režim Zabdeno, Mvabea reagovať rovnako dobre ako imunokompetentné osoby.

Úroveň ochrany

Presná úroveň ochrany poskytovaná očkovacím režimom nie je známa.

Pri absencii údajov o účinnosti z klinickej praxe sa ochranný účinok očkovacieho režimu u ľudí odvodil metódou premostenia imunogenity u ľudí s údajmi o imunogenite a účinnosti získaných u nehumánnych primátov (immunobridging) (pozri časť 5.1).

Pri podaní iba jednej z očkovacích látok Zabdeno alebo Mvabea sa predpokladá, že účinnosť je nižšia v porovnaní s 2-dávkovým očkovacím režimom.

Očkovací režim nemusí ochrániť všetky osoby proti ochoreniu spôsobenému vírusom Ebola (druh *Zaire ebolavirus*) a ***nenahrádza preventívne opatrenia na zabránenie expozície vírusu Ebola.*** Očkované osoby majú dodržiavať miestne smernice a odporúčania na prevenciu alebo liečbu expozície vírusu Ebola.

Očkovací režim Zabdeno, Mvabea sa nemá začať za účelom poexpozičnej profylaxie proti vírusu Ebola.

Trvanie ochrany

Trvanie ochrany nie je známe. Ukázalo sa, že posilňovacia dávka Zabdena podaná v rôznych intervaloch po dokončení primárnej série očkovania so Zabdenom a Mvabeou vyvoláva anamnestickú odpoveď (pozri časť 5.1). O preočkovaní Zabdenom sa má ako o preventívnom opatrení uvažovať u osôb, u ktorých je bezprostredné riziko expozície vírusu Ebola, ako sú zdravotnícki pracovníci a osoby, ktoré žijú v oblastiach s pokračujúcim výskytom ochorenia spôsobeného vírusom Ebola alebo ich navštevujú, a ktoré ukončili 2-dávkový režim primárneho očkovania pred viac ako 4 mesiacmi (pozri časti 4.2 a 5.1).

Ochrana pred ochorením spôsobeným filovírusmi

Účelom očkovacieho režimu nie je predchádzať chorobám spôsobeným inými filovírusmi, ako je druh *Zaire ebolavirus*.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť, imunogenita a účinnosť súbežného podávania Zabdena s inými očkovacími látkami sa nehodnotili, a preto sa súbežné podávanie neodporúča.

Ak sa Zabdeno musí podať súbežne s inou injekčnou očkovacou látkou (očkovacími látkami), taká očkovacia látka (očkovacie látky) sa má vždy podať do iného miesta. Nemiešajte Zabdeno s inou očkovacou látkou v tej istej striekačke alebo injekčnej liekovke.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Zabdena u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. Očkovacie režimy Zabdeno a Mvabea vyvolali detegovateľné titre materských protilátok viažucich sa špecificky na GP vírusu Ebola (EBOV), ktoré sa preniesli na plody (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa očkovaniu Zabdenom počas gravidity. Napriek tomu sa vzhľadom na závažnosť ochorenia spôsobeného vírusom Ebola nemá od očkovania upustiť, ak existuje zjavné riziko expozície infekcii vírusom Ebola.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Zabdeno vylučuje do ľudského mlieka.
Riziko u novorodencov/dojčiat z dojčenia očkovanými matkami nemôže byť vylúčené.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa očkovaniu Zabdenom počas dojčenia. Napriek tomu sa vzhľadom na závažnosť ochorenia spôsobeného vírusom Ebola nemá od očkovania upustiť, ak existuje zjavné riziko expozície infekcii vírusom Ebola.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o plodnosti u ľudí. Štúdia reprodukčnej toxicity na zvieratách s očkovacími režimami Zabdeno a Mvabea neodhalila žiadne dôkazy o zníženej plodnosti samíc. Všeobecné štúdie toxicity neodhalili žiadne účinky na pohlavné orgány samcov, ktoré by narušili plodnosť samcov (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zabdeno nemá žiadny známy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie lokálne nežiaduce reakcie hlásené u dospelých, ktorí dostali Zabdeno, boli bolesť (47 %), teplo (24 %) a opuch (11 %) v mieste podania injekcie. Najčastejšie systémové nežiaduce reakcie boli únava (46 %), bolesť hlavy (45 %), myalgia (36 %), artralgia (24 %) a zimnica (23 %). Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytla do 7 dní po očkovaní a bola mierna až stredne závažná a krátkodobá (2 – 3 dni).

Najčastejšia lokálna nežiaduca reakcia zaznamenaná u detí vo veku 1 až 17 rokov, ktoré dostali Zabdeno, bola bolesť (24 %) v mieste podania injekcie. Najčastejšie systémové nežiaduce reakcie boli únava (19 %), znížená aktivita (16 %), znížená chuť do jedla (14 %) a podráždenosť (14 %). Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytla do 7 dní po očkovaní. Väčšina nežiaducich reakcií bola mierna až stredne závažná a krátkodobá (1 – 4 dni).

Pyrexia bola hlásená častejšie u mladších detí vo veku od 1 do 3 rokov (11 %) a od 4 do 11 rokov (12 %) v porovnaní s adolescentmi vo veku 12 až 17 rokov (4 %) a dospelými (7 %). Frekvencia pyrexie u menších detí bola podobná frekvencii pozorovanej v aktívnej kontrolnej skupine, ktorá dostávala povolenú detskú očkovaciu látku.

Bezpečnostný profil Zabdena u detí vo veku 1 až 17 rokov bol vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému u dospelých.

Bezpečnostný profil Zabdena u dojčiat vo veku 4 až 11 mesiacov bol vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému u detí vo veku 1 až 17 rokov. Do randomizovanej, aktívne kontrolovanej fázy klinického skúšania EBL2005 bolo zaradených 75 účastníkov v 2-dávkovom režime primárneho očkovania.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa nasledujúcich frekvenčných kategórií:
veľmi časté (≥ 1/10);
časté (≥ 1/100 až < 1/10);
menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100);
zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000).

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

*Dospelí*
Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie hlásené z klinických štúdií u dospelých.

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené u dospelých po očkovaní Zabdenom**

| **Trieda orgánových systémov** | **Frekvencia** | **Nežiaduce reakcie** |
|---|---|---|
| *Poruchy nervového systému* | veľmi časté | bolesť hlavy |
| | menej časté | posturálny závrat |
| *Poruchy gastrointestinálneho traktu* | časté | vracanie |
| *Poruchy kože a podkožného tkaniva* | časté | svrbenie |
| *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva* | veľmi časté | artralgia, myalgia |

| | | |
|---|---|---|
| *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania* | veľmi časté | zimnica, únava, bolesť v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie, teplo v mieste podania injekcie |
| | časté | pyrexia, svrbenie v mieste podania injekcie |
| | menej časté | indurácia v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie |

Po preočkovaní Zabdenom u dospelých neboli hlásené žiadne nové nežiaduce reakcie.

*Deti vo veku 1 až 17 rokov*
Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie hlásené z klinických štúdií u detí vo veku 1 až 17 rokov.

| **Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené u detí vo veku 1 až 17 rokov po očkovaní Zabdenom** | | |
|---|---|---|
| **Trieda orgánových systémov** | **Frekvencia** | **Nežiaduce reakcie** |
| *Poruchy metabolizmu a výživy* | veľmi časté | znížená chuť do jedla |
| *Psychické poruchy* | veľmi časté | podráždenosť |
| *Poruchy nervového systému* | zriedkavé | febrilné kŕče[a] |
| *Poruchy gastrointestinálneho traktu* | časté | vracanie, nevoľnosť |
| *Poruchy kože a podkožného tkaniva* | časté | hyperhidróza[b] |
| *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva* | časté | artralgia, myalgia |
| *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania* | veľmi časté | únava, znížená aktivita, bolesť v mieste podania injekcie, plač[c] |
| | časté | pyrexia, svrbenie v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, krik[b] |

[a] Frekvencia nežiaducich reakcií založená na prehľade febrilných kŕčov v programe po uvedení na trh Umurinzi (EBL4002).
[b] Hyperhidróza (externe sponzorovaná štúdia EBL2004).
[c] Plač a krik sa zaznamenávali len u detí vo veku 1 – 4 roky (externe sponzorovaná štúdia EBL2004).

Bezpečnostný profil posilňovacej dávky Zabdena (EBL2011) u detí vo veku 1 až 11 rokov bol vo všeobecnosti podobný ako pri prvej dávke Zabdena pozorovanej u detí (1 až 17 rokov).

*Dojčatá vo veku < 1 rok*
U dojčiat vo veku 4 až 11 mesiacov *(t. j. mimo vekovej indikácie)* boli po očkovaní Zabdenom (EBL2005) hlásené nežiaduce reakcie. Častejšie hlásené nežiaduce reakcie boli (frekvencia: veľmi časté): znížená chuť do jedla, podráždenosť, pyrexia, znížená aktivita, bolesť v mieste vpichu a ďalšie hlásené nežiaduce reakcie boli (frekvencia: časté): opuch v mieste podania injekcie a erytém v mieste podania injekcie.

<u>Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie</u>

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206,

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

### 4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené prípady predávkovania.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Očkovacie látky, iné vírusové očkovacie látky, ATC kód: J07BX02

Mechanizmus účinku

Zabdeno je monovalentná očkovacia látka pozostávajúca z jedinej očkovacej látky využívajúcej ako vektor rekombinantný, replikačne nekompetentný ľudský adenovírus typu 26, ktorý kóduje GP vírusu *Zaire ebolavirus* variant Mayinga. GP EBOV kódovaný Zabdenom má 100 % homológiu s GP kódovaným Mvabeou. Po podaní je GP EBOV exprimovaný lokálne a stimuluje imunitnú odpoveď.

Účinnosť

Pri chýbajúcich údajoch o účinnosti z klinických štúdií sa účinnosť 2-dávkového režimu primárneho očkovania hodnotila v štúdiách so úmyselnou expozíciou (challenge study) na nehumánnych primátoch (NHP, z angl. *non-human primates*, makaky dlhochvosté, *Macaca fascicularis*), čo je najdôležitejší zvierací model pre ochorenie EBOV. Dvojdávkový režim primárneho očkovania podávaného v intervale 8 týždňov poskytoval ochranu až do prvej dávky 2 x $10^9$ vírusových častíc Zabdena v kombinácii s 1 x $10^8$ Inf.U Mvabey v modeli úmyselnej expozície NHP letálnej intramuskulárnej dávke EBOV Kikwit. Humorálne imunitné odpovede u NHP merané hladinou protilátok viažucich GP EBOV silne korelovali s prežitím. Ochranný účinok u ľudí bol odvodený z porovnania koncentrácií protilátok viažucich GP EBOV (immunobridging).

Klinická imunogenita

Pri chýbajúcich údajoch o účinnosti z klinických štúdií sa ochranný účinok očkovacej látky odvodil z údajov o imunogenite. Pri tejto analýze sa použili údaje z 5 klinických štúdií uskutočnených v Európe, Spojených štátoch amerických a Afrike u 764 dospelých vo veku 18 až 50 rokov, ktorí dostali 2-dávkový režim primárneho očkovania v intervale 8 týždňov. Protilátky viažuce sa na anti-GP EBOV korelovali s ochranným účinkom proti rýchlo progredujúcej úplne smrteľnej infekcii vírusom Ebola u nehumánnych primátov. Ľudské imunitné odpovede merané 21 dní po podaní druhej dávky boli spojené so zvýšením predpokladanej pravdepodobnosti prežitia z 0 % (t. j. úplne smrteľná infekcia) na 53,4 % (98,68 % IS: 33,8 %; 70,9 %) s použitím zvieracieho modelu. Na základe tejto analýzy možno predpokladať, že očkovací režim Zabdeno, Mvabea bude mať ochranný účinok proti ochoreniu EBOV u ľudí. Aj keď vzťah medzi titrom protilátok a prežitím bol skúmaný iba u dospelých NHP, immunobridging uskutočnený u pediatrických pacientov, starších ľudí a osôb infikovaných HIV naznačuje, že potenciálne ochranné účinky pre tieto populácie sú konzistentné s účinkami, ktoré sa odhadujú u dospelých.

*Imunogenita*
Údaje o imunogenite sú uvedené celkovo pre 842 dospelých a 509 detí (vo veku 1 až 17 rokov), ktorí dostali 2-dávkový režim primárneho očkovania v klinických štúdiách fázy II a III: štúdia EBL2001 v Spojenom kráľovstve a vo Francúzsku, štúdie EBL3002 a EBL3003 v Spojených štátoch amerických, štúdia EBL2002 v Ugande, Keni, Burkine Faso a Pobreží Slonoviny a štúdia EBL3001 v Sierra Leone. Koncentrácie protilátok viažucich sa špecificky na GP EBOV sa merali približne 3 týždne po dokončení 2-dávkového režimu primárneho očkovania. Uvádzajú sa ako priemerné geometrické koncentrácie (geometric mean concentrations, GMC).

Údaje o imunogenite sa hodnotia aj v externe sponzorovanej klinickej štúdii (EBL2004) prebiehajúcej v Guinei, Libérii, Mali a Sierre Leone. Údaje sú uvedené pre celkovo 338 detí (vo veku 1 až 17 rokov), ktoré dostali 2-dávkový režim primárneho očkovania a pre ktoré boli k dispozícii údaje 28 dní po 2. dávke (pozri tabuľku 4).

Údaje o imunogenite sa posudzujú aj v klinickej štúdii fázy II v Sierre Leone a Guinei (EBL2005) u 74 dojčiat vo veku 4 až 11 mesiacov, ktoré dostali 2-dávkový režim primárneho očkovania a pre ktoré boli k dispozícii údaje 21 dní po 2. dávke (pozri tabuľku 5).

*Údaje o imunogenite u dospelých po 2-dávkovom režime primárneho očkovania*
Imunitná odpoveď na 2-dávkový režim primárneho očkovania podaného v 8-týždňovom intervale sa hodnotila v 5 štúdiách fázy II a III uskutočňovaných v Európe, Afrike a USA (pozri tabuľku 3). Vo všetkých štúdiách vykazovalo 98 % až 100 % účastníkov štúdie odpoveď v podobe tvorby väzbových protilátok na GP EBOV definovanú ako viac než 2,5-násobné zvýšenie koncentrácie väzbových protilátok nad východiskovú hodnotu.

**Tabuľka 3: Odpoveď na 2-dávkový očkovací režim Zabdeno, Mvabea u dospelých (8-týždňový interval) v podobe tvorby protilátok viažucich sa špecificky na GP EBOV: GMC EU/ml (95 % IS)**

| **Štúdia** | **Východiskové hodnoty** | **21 dní po podaní 2. dávky** | **6 mesiacov po podaní 2. dávky** | **10 mesiacov po podaní 2. dávky** |
|---|---|---|---|---|
| EBL2001 | (N = 70)<br>< LLOQ<br>(< LLOQ;<br>< LLOQ) | (N = 69)<br>10131<br>(8554; 11999) | - | (N = 50)<br>1205<br>(971; 1497) |
| EBL2002 | (N = 134)<br>39<br>(< LLOQ; 48) | (N = 136)<br>7518<br>(6468; 8740) | - | (N = 133)<br>342<br>(291; 401) |
| EBL3001 | (N = 231)<br>68<br>(56; 81) | (N = 224)<br>3976<br>(3517; 4495) | - | (N = 199)<br>268<br>(234; 307) |
| EBL3002 | (N = 140)<br>< LLOQ<br>(< LLOQ;<br>< LLOQ) | (N = 135)<br>11054<br>(9673; 12633) | (N = 131)<br>1263<br>(1100; 1450) | - |
| EBL3003 | (N = 258)<br>< LLOQ<br>(< LLOQ;<br>< LLOQ) | (N = 254)<br>11052<br>(9959; 12265) | (N = 244)<br>1151<br>(1024; 1294) | - |

Údaje sú uvedené pre očkovaných účastníkov, ktorí dostali 2-dávkový očkovací režim v skupine pre analýzu podľa protokolu.
EU = jednotky ELISA
IS = interval spoľahlivosti
N = počet účastníkov s údajmi
LLOQ = dolná hranica kvantifikácie

Interval medzi dávkami v týchto štúdiách bol 8 týždňov +/- 3 dni. Zatiaľ čo imunogenita očkovacích režimov s dlhším intervalom medzi dávkami až do 69 týždňov (483 dní) bola podobná, očkovacie režimy s intervalom 4 týždne boli menej imunogénne.

Po dvojdávkovom režime primárneho očkovania s 8-týždňovým intervalom sa pozorovali GMC EU/ml (95 % IS) 5283 (4094; 6817) u dospelých pacientov infikovaných HIV na antiretrovírusovej liečbe s počtom buniek CD4+ > 350 buniek/mikroliter a bez prejavov imunosupresie (N = 59).

*Údaje o imunogenite u detí (vo veku 1 až 17 rokov) po 2-dávkovom režime primárneho očkovania*
Imunitná odpoveď na 2-dávkový režim primárneho očkovania podaného v 8-týždňovom intervale sa hodnotila u detí (vo veku 1 až 17 rokov) v troch štúdiách uskutočnených v Afrike (pozri tabuľku 4). V týchto troch štúdiách vykazovalo 98 % až 100 % účastníkov štúdie odpoveď v podobe tvorby väzbových protilátok na GP EBOV. Imunitné odpovede u detí boli vyššie ako u dospelých v rovnakých štúdiách.

**Tabuľka 4: Odpoveď na 2-dávkový očkovací režim Zabdeno, Mvabea u detí vo veku 1 až 17 rokov (8-týždňový interval) v podobe tvorby protilátok viažucich sa špecificky na GP EBOV: GMC EU/ml (95 % IS)**

| Vek | Štúdia | Východiskové hodnoty | 21 dní po podaní 2. dávky | 6 mesiacov po podaní 2. dávky | 10 mesiacov po podaní 2. dávky |
|---|---|---|---|---|---|
| **1 – 3 roky** | EBL3001 | (N = 123)<br>< LLOQ<br>(< LLOQ; < LLOQ) | (N = 124)<br>22568<br>(18426; 27642) | (N = 122)<br>713<br>(598; 849) | (N = 120)<br>750<br>(629; 894) |
| **1 – 4 roky** | EBL2004 | (N = 105)<br>< LLOQ<br>(< LLOQ; < LLOQ) | (N = 108)*<br>25111<br>(21332; 29559) | - | (N = 28)<br>1139<br>(905; 1432) |
| **4 – 11 rokov** | EBL2002 | (N = 52)<br>< LLOQ<br>(< LLOQ; < LLOQ) | (N = 53)<br>17388<br>(12973; 23306) | (N = 53)<br>715<br>(602; 851) | (N = 54)<br>637<br>(529; 767) |
| | EBL3001 | (N = 130)<br>62<br>(49; 78) | (N = 124)<br>10212<br>(8419; 12388) | (N = 126)<br>442<br>(377; 518) | (N = 123)<br>436<br>(375; 506) |
| **5 – 11 rokov** | EBL2004 | (N = 109)<br>< LLOQ<br>(< LLOQ; 40) | (N = 105)*<br>15797<br>(13289; 18778) | - | (N = 33)<br>739<br>(585; 933) |
| **12 – 17 rokov** | EBL2002 | (N = 53)<br>< LLOQ<br>(< LLOQ; 37) | (N = 53)<br>13532<br>(10732; 17061) | (N = 41)<br>577<br>(454; 734) | (N = 52)<br>541<br>(433; 678) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | EBL3001 | (N = 142)<br>65<br>(52; 81) | (N = 134)<br>9929<br>(8172; 12064) | (N = 135)<br>469<br>(397; 554) | (N = 132)<br>386<br>(326; 457) |
| | EBL2004 | (N = 127)<br>49<br>(39; 62) | (N = 125)*<br>12279<br>(10432; 14452) | - | (N = 63)<br>731<br>(589; 907) |

Údaje sú uvedené pre očkovaných účastníkov, ktorí dostali 2-dávkový očkovací režim v skupine pre analýzu podľa protokolu.
* 28 dní po podaní 2. dávky
EU = jednotky ELISA
IS = interval spoľahlivosti
N = počet účastníkov s údajmi
LLOQ = dolná hranica kvantifikácie

*Údaje o imunogenite u dojčiat (vo veku 4 až 11 mesiacov) po 2-dávkovom režime primárneho očkovania*
Imunitná odpoveď na 2-dávkový režim primárneho očkovania podaného v 8-týždňovom intervale sa hodnotila aj u dojčiat (vo veku 4 až 11 mesiacov) v klinickej štúdii (EBL2005) (pozri tabuľku 5). V tejto štúdii sa u 100 % účastníkov štúdie vytvorila väzobná protilátková odpoveď na GP EBOV 21 dní po podaní 2 dávky.

**Tabuľka 5: Odpoveď na 2-dávkový očkovací režim Zabdeno, Mvabea u dojčiat vo veku 4 až 11 mesiacov (8-týždňový interval) v podobe tvorby protilátok viažucich sa špecificky na GP EBOV: GMC EU/ml (95 % CI)**

| Vek | Štúdia | Východiskové hodnoty | 21 dní po podaní 2. dávky | 10 mesiacov po podaní 2. dávky |
|---|---|---|---|---|
| **4 – 11 mesiacov** | EBL2005 | (N = 74)<br>< LLOQ<br>(< LLOQ; < LLOQ) | (N = 74)<br>24309<br>(19695; 30005) | (N = 72)<br>1466<br>(1090; 1971) |

Údaje sú uvedené pre očkovaných účastníkov, ktorí dostali 2-dávkový očkovací režim v skupine pre analýzu podľa protokolu.
EU = jednotky ELISA
CI = interval spoľahlivosti
N= počet účastníkov s údajmi
LLOQ = dolná hranica kvantifikácie

*Údaje o imunogenite u dospelých po preočkovaní Zabdenom*
Imunitná odpoveď na preočkovanie Zabdenom vykonanom 1 alebo 2 roky po primárnom očkovacom režime sa hodnotila v 2 klinických štúdiách (pozri tabuľku 6). Preočkovanie viedlo k rýchlej aktivácii anamnestickej odpovede so 40- až 56-násobným zvýšením koncentrácií protilátok do 7 dní. Rozsah odpovede, pokiaľ ide o násobok nárastu GMC a ich hodnotu po preočkovaní, bol podobný bez ohľadu na čas od primárneho očkovania (1 alebo 2 roky).

**Tabuľka 6: Odpoveď na preočkovanie Zabdenom u dospelých v podobe tvorby protilátok viažucich sa špecificky na GP EBOV: GMC EU/ml (95 % IS)**

| Štúdia | Pred preočkovaním | 7 dní po preočkovaní | 21 dní po preočkovaní | 1 rok po preočkovaní |
|---|---|---|---|---|
| EBL2002[a] | (N = 39)<br>366<br>(273; 491) | (N = 39)<br>20416<br>(15432; 27009) | (N = 39)<br>41643<br>(32045; 54116) | (N = 37)<br>4383<br>(2969; 6470) |
| EBL3001[b] | (N = 29)<br>274<br>(193; 387) | (N = 25)<br>11166<br>(5881; 21201) | (N = 29)<br>30411<br>(21972; 42091) | (N = 26)<br>3237<br>(2305; 4547) |

[a] preočkovanie vykonané 1 rok po primárnom očkovaní
[b] preočkovanie vykonané 2 roky po primárnom očkovaní
Údaje sú uvedené pre očkovaných účastníkov, ktorí boli preočkovaní v skupine pre analýzu podľa protokolu.
EU = jednotky ELISA
IS = interval spoľahlivosti
N = počet účastníkov s údajmi

*Údaje o imunogenite u detí vo veku od 1 do 11 rokov (v čase 2-dávkového primárneho očkovania) po preočkovaní Zabdenom*
Imunitná reakcia na preočkovanie Zabdenom vykonanom viac než 3 roky po prvotnom očkovaní sa hodnotila v klinickej štúdii (EBL2011) (pozri tabuľku 7). Preočkovanie viedlo k rýchlej aktivácii anamnestickej odpovede s mnohonásobným zvýšením koncentrácií protilátok oproti stavu pred posilňovacou vakcináciou, a to 32-násobne u detí vo veku 1 až 3 roky a 63-násobne u detí vo veku 4 až 11 rokov. Po 21 dňoch po posilňovacej dávke sa mnohonásobne zvýšili koncentrácie protilátok oproti koncentráciám pred posilňovacou dávkou, a to 76-násobne u detí vo veku 1 až 3 roky a 137-násobne u detí vo veku 4 až 11 rokov.

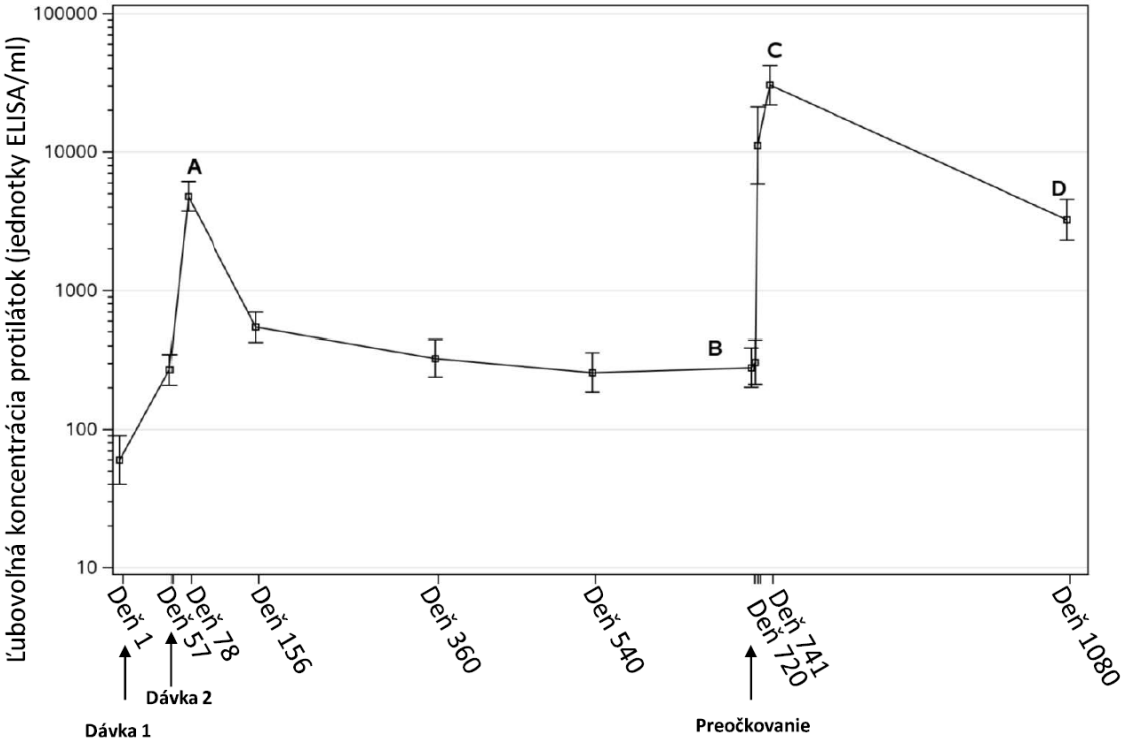
**Tabuľka 7: Odpoveď na preočkovanie Zabdenom u detí vo veku 1 až 11 rokov v podobe tvorby protilátok viažucich sa špecificky na GP EBOV: GMC EU/ml (95 % CI)**

| Štúdia | Pred preočkovaním | 7 dní po preočkovaní | 21 dní po preočkovaní |
|---|---|---|---|
| EBL2011 | (N = 49)<br>640<br>(461; 888) | (N = 50)<br>28561<br>(20255; 40272) | (N = 49)<br>64690<br>(48356; 86541) |

Údaje uvedené pre očkovaných účastníkov (deti vo veku 1 až 11 rokov v čase 2-dávkového primárneho očkovania), ktorí boli preočkovaní (> 3 roky po primárnom očkovaní) v skupine pre analýzu podľa protokolu.
EU = jednotky ELISA
CI = interval spoľahlivosti
N= počet účastníkov s údajmi

*Dlhodobé pretrvávanie protilátok u dospelých*
Tri týždne po ukončení 2-dávkového režimu primárneho očkovania dosahuje imunitná odpoveď (GMC) vrchol („A“ na obrázku 1 nižšie). Po dosiahnutí vrcholu odpoveď klesá do 6. mesiaca a zostáva stabilná najmenej 1 rok po podaní dávky 1 (tabuľka 3). Ako vyplýva z údajov o 43 dospelých v štúdii EBL3001, odpoveď zostáva stabilná aj po dvoch rokoch od podania dávky 1 (posledný dostupný časový bod) („B“ na obrázku 1 nižšie). Po preočkovaní Zabdenom sa pozoruje rýchla anamnestická odpoveď do 7 dní. Najvyššie koncentrácie väzbových protilátok sa pozorujú 21 dní po preočkovaní („C“ na obrázku 1 nižšie), po čom nasleduje pokles koncentrácií protilátok. Jeden rok po preočkovaní boli GMC vyššie ako pred podaním preočkovacej dávky („D“ na obrázku 1 nižšie).

**Obrázok 1. Odpovede v podobe tvorby protilátok viažucich sa špecificky na GP EBOV po 2-dávkovom očkovacom režime Zabdeno, Mvabea a preočkovaní Zabdenom 2 roky po primárnom očkovacom režime u dospelých v štúdii EBL3001[a]; GMC (95 % IS)**




[a] Analýza je založená na skupine pre analýzu podľa protokolu.
Chybové úsečky predstavujú priemernú geometrickú koncentráciu a jej 95 % interval spoľahlivosti.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zabdenom na prevenciu ochorenia spôsobeného vírusom Ebola v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že z vedeckých dôvodov nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní a lokálnej tolerancie a štúdií reprodukčnej toxicity na králikoch neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Všeobecné štúdie toxicity (opakovaná dávka) vrátane lokálnej tolerancie

Očkovanie králikov rôznymi očkovacími režimami Zabdeno a Mvabea bolo pri intramuskulárnom podaní pri plnej dávke pre ľudí dobre tolerované. Ukázalo sa, že nálezy súvisiace s očkovacou látkou (prejavujúce

sa zápalovými zmenami v mieste podania injekcie, zvýšením fibrinogénu, C-reaktívneho proteínu a globulínu, a mikroskopické nálezy v podobe zvýšenej lymfoidnej celularity a/alebo zárodočných centier v drenážnych lymfatických uzlinách a slezine) sa obnovujú 2 týždne po poslednom očkovaní a odrážajú normálnu fyziologickú odpoveď spojenú s vakcináciou. Neboli zaznamenané žiadne účinky, ktoré by sa považovali za nežiaduce.

Plodnosť/reprodukčná a vývinová toxicita

Štúdie biodistribúcie uskutočnené na králikoch nepreukázali distribúciu vektora Ad26 do gonád (semenníky, vaječníky) po i.m. injekcii.

Všeobecné štúdie toxicity (opakovaná dávka) očkovacích režimov Zabdeno a Mvabea neodhalili žiadne účinky na pohlavné orgány samcov, ktoré by zhoršili plodnosť samcov. Okrem toho štúdie o všeobecnej a/alebo reprodukčnej toxicite neodhalili žiadne dôkazy o zníženej plodnosti samíc. V štúdii reprodukčnej toxicity nevyvolali očkovacie režimy Zabdeno a Mvabea materskú ani vývinovú toxicitu po expozícii matiek počas obdobia pred párením a počas gravidity. V tejto štúdii očkovacie režimy vyvolali detegovateľné titre materských protilátok viažucich sa špecificky na GP EBOV, ktoré sa preniesli na plody.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Edetan disodný
Etanol
Monohydrát histidínium-chloridu
Polysorbát 80
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda na injekcie
Hydroxid sodný (na úpravu pH)

### 6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa Zabdeno nesmie miešať s inými liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov pri teplote -85 °C až -55 °C

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prepravujte v zmrazenom stave pri teplote -25 °C až -15 °C. Po prevzatí sa liek môže uchovávať, ako je uvedené nižšie:

Uchovávajte v mrazničke pri teplote -85 °C až -55 °C u distribútora v prípade skladovania. Dátum exspirácie pre uchovávanie pri teplote -85 °C až -55 °C je uvedený na injekčnej liekovke a vonkajšom obale po EXP.

Distribútor alebo koncový používateľ môže očkovaciu látku uchovávať aj v mrazničke pri teplote -25 °C až -15 °C počas jedného obdobia až 20 mesiacov. Po vybratí z mrazničky s teplotou -85 °C až -55 °C musí distribútor alebo koncový používateľ napísať na vonkajší obal nový dátum exspirácie a očkovacia látka sa má použiť alebo sa má po uplynutí 20 mesiacov zlikvidovať. Tento nový dátum exspirácie nemá byť neskôr ako pôvodný dátum exspirácie (EXP). Pôvodný dátum exspirácie má byť nečitateľný.

Distribútor alebo koncový používateľ môže očkovaciu látku uchovávať aj v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C počas jedného obdobia až 8 mesiacov. Po premiestnení lieku do prostredia uchovávania pri teplote 2 °C až 8 °C musí distribútor alebo koncový používateľ napísať na vonkajší obal dátum likvidácie a očkovacia látka sa má použiť alebo sa má po uplynutí 8 mesiacov zlikvidovať. Tento dátum likvidácie nemá byť neskôr ako pôvodný dátum exspirácie (EXP) alebo nový dátum exspirácie určený pre podmienky uchovávania pri teplote -25 °C až -15 °C. Pôvodný dátum exspirácie a/alebo nový dátum exspirácie určený pre podmienky uchovávania pri teplote -25 °C až -15 °C majú byť nečitateľné.

Po rozmrazení sa očkovacia látka nesmie znovu zmraziť.

Injekčná liekovka sa musí uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a za účelom sledovania dátumu exspirácie alebo likvidácie pre rôzne podmienky uchovávania.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,5 ml suspenzia v jednodávkovej sklenenej injekčnej liekovke typu I s gumovou zátkou (chlórbutylová s povrchom potiahnutým fluórpolymérom), hliníkovým lemom a červeným plastovým uzáverom.

Veľkosť balenia: 20 jednodávkových injekčných liekoviek.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zabdeno je bezfarebná až svetložltá, číra až veľmi opalizujúca suspenzia. Pred podaním sa má očkovacia látka vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice a či nedošlo k zmene farby. Pred podaním sa má injekčná liekovka vizuálne skontrolovať kvôli prasklinám alebo akýmkoľvek abnormalitám, napríklad prejavom nedovoleného zaobchádzania. Ak sa čokoľvek z toho vyskytne, očkovaciu látku nepodávajte.

Ak sa očkovacia látka vyberie z mrazničky a rozmrazí, použite ju ihneď alebo ju uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C (pozri časť 6.4). Ak sa očkovacia látka vyberie z chladničky za účelom podania, má sa použiť ihneď.

Opatrne premiešajte obsah injekčnej liekovky krúživým pohybom po dobu 10 sekúnd. Netraste. Na extrakciu celého obsahu z injekčnej liekovky na podanie použite sterilnú ihlu a sterilnú striekačku.

Pre každú osobu použite samostatnú sterilnú ihlu a striekačku. Nie je potrebné vymeniť ihly medzi extrakciou očkovacej látky z injekčnej liekovky a jej aplikáciou príjemcovi, pokiaľ nie je ihla poškodená alebo kontaminovaná. Všetok zostávajúci obsah v injekčnej liekovke sa musí zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Prípadná rozliata tekutina sa má dezinfikovať látkami s viricídnou aktivitou proti adenovírusu.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1444/001

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. júl 2020

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu