

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ 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.

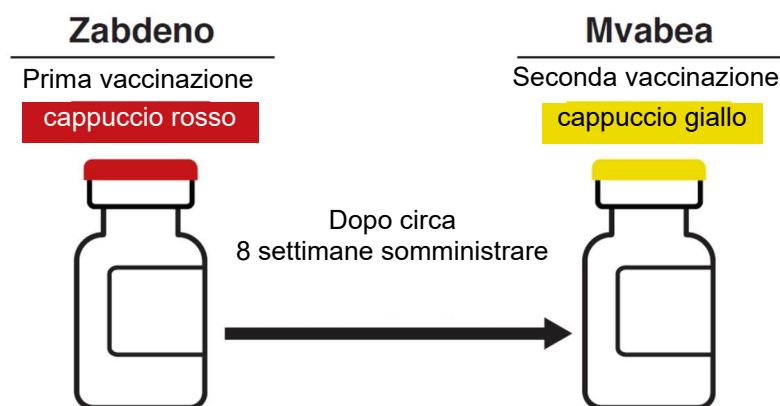
Zabdeno è la prima vaccinazione del regime vaccinale profilattico eterologo a 2 dosi per l’Ebola, che consiste nella vaccinazione con Zabdeno seguita da una seconda vaccinazione con Mvabea somministrato circa 8 settimane dopo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1) (fare riferimento all’RCP di Mvabea).

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

La posologia nei bambini di età compresa tra 1 e <18 anni è la stessa degli adulti. Non ci sono dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia del regime di vaccinazione primaria a 2 dosi e sulla vaccinazione di richiamo nei bambini di età inferiore a 1 anno.

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 piressia 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 piressia 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.

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 del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	molto comune	artralgia, mialgia
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	comune	prurito
<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 gastrointestinali</i>	comune	vomito, nausea
<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
	comune	piressia, prurito in sede di iniezione, gonfiore in sede di iniezione, 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).

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 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 due studi condotti in Africa (vedere tabella 4). Nei due 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)
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)
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)

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

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 5). 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 5. 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

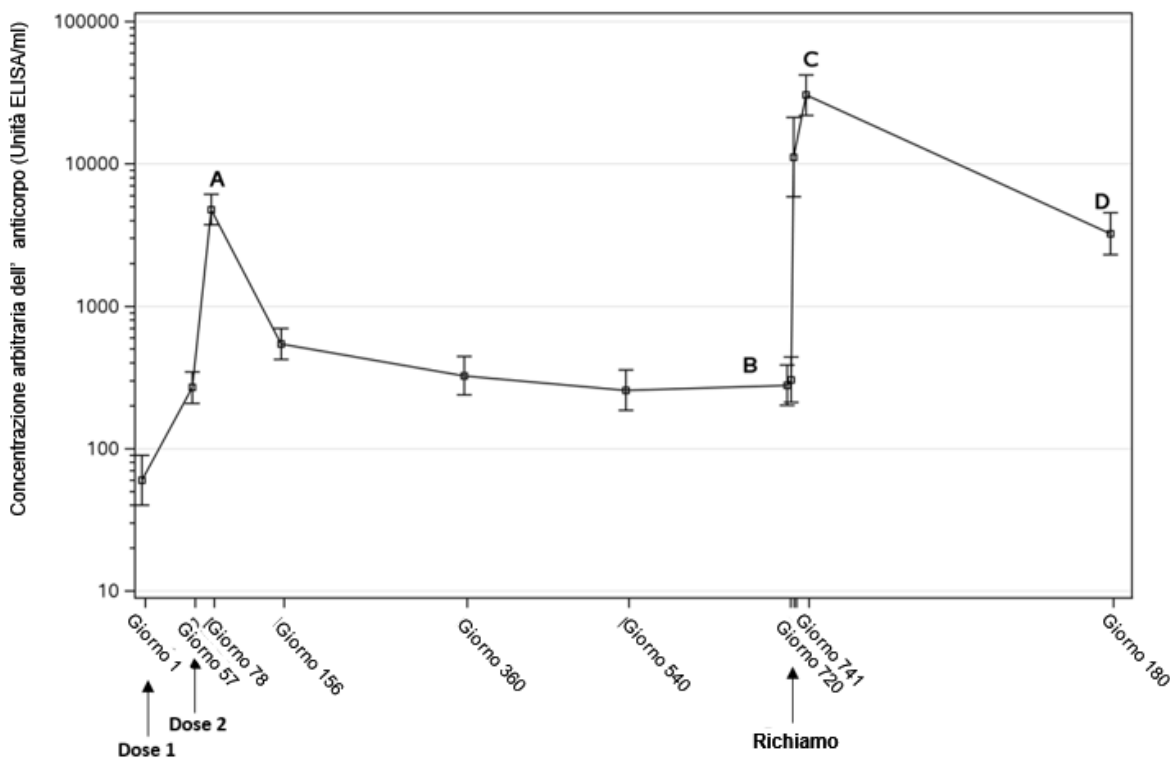
N = Numero di partecipanti con dati

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 dei 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 dei 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

4 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: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

ALLEGATO II

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

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 dei 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 dei 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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DA 20 FLACONCINI MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dose singola di 8,75 log₁₀ unità infettive (U.Inf.) in 0,5 ml

Adenovirus tipo 26 che esprime la glicoproteina dello *Zaire ebolavirus* (EBOV) variante Mayinga

3. 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)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
20 flaconcini monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Vedere "Scad." per la data di scadenza a una temperatura da -85 °C a -55 °C.
Scrivere la nuova data di scadenza a una temperatura da -25 °C a -15 °C (massimo 20 mesi): _____
Scrivere la data di smaltimento a una temperatura da 2 °C a 8 °C (massimo 8 mesi): _____
Nello scrivere la nuova data di scadenza/smaltimento, rendere la precedente data di scadenza illeggibile.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e tenere traccia della data di scadenza/smaltimento.

Conservare a una temperatura da -85 °C a -55 °C o da -25°C a -15°C o da 2 °C a 8 °C.

Vedere il foglio illustrativo per determinare la data di scadenza o di smaltimento alle diverse condizioni.

Trasportare in congelatore a una temperatura da -25 °C a -15 °C.

Non ricongelare il vaccino una volta scongelato.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire conformemente alla normativa locale.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/20/1444/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zabdeno
8,75 log₁₀ U.Inf. /0,5 ml
sospensione iniettabile
Vaccino contro l'Ebola (Ad26.ZEBOV-GP [ricombinante])
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
-85 – -55°C

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Zabdeno sospensione iniettabile
Vaccino contro l'Ebola (Ad26.ZEBOV-GP [ricombinante])

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei o per il suo bambino. Non lo dia ad altre persone.
- Se lei o il suo bambino manifestate un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zabdeno e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che a lei o al suo bambino sia somministrato Zabdeno
3. Come viene somministrato Zabdeno
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zabdeno
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zabdeno e a cosa serve

Cos'è Zabdeno

Zabdeno è un vaccino usato per la protezione futura dalla malattia da virus Ebola. È somministrato a persone a partire da un 1 anno di età che possono entrare in contatto con il virus Ebola.

Zabdeno è somministrato come prima dose di un ciclo di vaccinazioni a 2 dosi per proteggere dalla malattia da virus Ebola causata dallo *Zaire ebolavirus*, un tipo di Filovirus. Questo vaccino non protegge da altri tipi di Filovirus.

Zabdeno non può causare la malattia da virus Ebola in quanto non contiene il virus Ebola completo.

Il ciclo di vaccinazioni a 2 dosi consiste in:

- una prima dose del vaccino Zabdeno,
- seguita, circa 8 settimane dopo, da una seconda dose di vaccino Mvabea.

Anche dopo aver ricevuto il ciclo di vaccinazione con Zabdeno e Mvabea **deve fare molta attenzione** a non entrare in contatto con il virus Ebola. Come per tutti i vaccini, il ciclo di vaccinazione a 2 dosi di Zabdeno e Mvabea può non proteggere completamente tutte le persone dalla malattia da virus Ebola.

Il ciclo di vaccinazioni a 2 dosi con Zabdeno e Mvabea deve essere utilizzato secondo le raccomandazioni ufficiali.

Cosa è l'Ebola

- L'Ebola è una malattia grave causata da un virus e si contrae da persone o animali che sono infetti dal virus Ebola o che sono morti a causa dell'Ebola.

- È possibile contrarre l’Ebola dal sangue e dai fluidi corporei come urina, feci, saliva, vomito, sudore, latte materno, sperma e fluidi vaginali di persone affette dal virus Ebola.
- È possibile contrarre l’Ebola anche da oggetti che sono stati a contatto con sangue o fluidi corporei di una persona o di un animale affetto da Ebola (come indumenti o oggetti a diretto contatto).
- L’Ebola non si diffonde attraverso l’aria, l’acqua o il cibo.

La malattia da virus Ebola causa solitamente febbre alta e può bloccare la coagulazione del sangue, provocando un sanguinamento grave chiamato “febbre emorragica grave”. Ciò può causare malattie gravi e in alcuni casi **la morte**.

- I primi segni e sintomi possono essere febbre, sensazione di stanchezza, debolezza o vertigini e dolori muscolari.
- I segni e i sintomi successivi possono includere sanguinamento sotto la pelle, in organi del corpo come fegato o reni, e da bocca, occhi e orecchie. Alcune persone sviluppano diarrea grave, improvviso calo della pressione sanguigna o del flusso del sangue agli organi del corpo (shock) che può provocare un danno grave e permanente a questi organi, grave confusione (delirio), crisi convulsive (convulsioni), insufficienza renale e coma.

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere come prima cosa per decidere se deve esserle somministrato questo vaccino.

Come funziona il vaccino

Il ciclo vaccinale di Zabdeno e Mvabea a 2 dosi stimola le naturali difese del corpo (il sistema immunitario). Il vaccino funziona stimolando l’organismo a produrre le proprie difese (anticorpi) contro il virus che causa l’infezione da Ebola. Ciò aiuterà a proteggersi in futuro dalla malattia da virus Ebola.

2. Cosa deve sapere prima che a lei o al suo bambino venga somministrato Zabdeno

Per assicurarsi che il ciclo di vaccinazione sia adatto a lei o al suo bambino, è importante informare il medico, il farmacista o l’infermiere se lei o il suo bambino rientrate in una qualsiasi delle condizioni sotto descritte. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.

Non riceva il vaccino se

- lei o il suo bambino avete mai avuto una reazione allergica grave ad uno qualsiasi dei principi attivi o degli altri componenti elencati al paragrafo 6.

Se non è sicuro, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima della somministrazione del vaccino.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima della somministrazione di Zabdeno se lei o il suo bambino:

- avete mai avuto una grave reazione allergica dopo l’iniezione di un altro di vaccino,
- siete mai svenuti dopo un’iniezione,
- avete un problema di sanguinamento o di comparsa eccessiva di lividi,
- avete attualmente febbre o un’infezione,
- state assumendo medicinali che indeboliscono il sistema immunitario, come corticosteroidi ad alte dosi (come il prednisone) o la chemioterapia (medicinali per il cancro),
- avete un sistema immunitario debole, per esempio a causa di infezione da HIV o di una malattia ereditaria (“malattia genetica”).

Se lei o il suo bambino rientrate in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (oppure se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima della somministrazione di Zabdeno.

Se siete ad alto rischio di entrare in contatto con il virus Ebola, a lei o al suo bambino può essere raccomandata una vaccinazione di richiamo con Zabdeno. Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere qualora ciò si applichi a lei o al suo bambino.

Se a lei o al suo bambino viene somministrato uno solo uno dei vaccini, Zabdeno o Mvabea, ciò può dare una minore protezione dalla malattia da virus Ebola rispetto alla somministrazione del ciclo con entrambi i vaccini.

Come per tutti i vaccini, il ciclo di vaccinazione di Zabdeno e Mvabea a 2 dosi può non proteggere completamente tutte le persone dalla malattia da virus Ebola e la durata della protezione non è nota.

- **Le persone a cui è stato somministrato il ciclo di vaccinazione a 2 dosi devono comunque prendere precauzioni per evitare di entrare in contatto con il virus Ebola.**

Lavare le mani correttamente è il modo più efficace per prevenire la diffusione di germi pericolosi, come il virus Ebola. Ciò riduce il numero di germi sulle mani e quindi la loro diffusione da una persona all'altra.

Di seguito sono descritti i metodi per un corretto lavaggio delle mani:

- quando le mani sono sporche di terra, sangue o altri fluidi corporei, usare acqua e sapone. Non è necessario usare saponi antimicrobici per lavarsi le mani;
- quando le mani non sono sporche, usare disinfettanti per le mani a base di alcol. Non usare disinfettanti per le mani a base di alcol se le mani sono sporche di terra, sangue o altri fluidi corporei.

Se si trova in una zona colpita da Ebola, è importante evitare quanto segue:

- contatto con sangue e fluidi corporei (come urina, feci, saliva, sudore, vomito, latte materno, liquido seminale e fluidi vaginali);
- oggetti che possono essere stati a contatto con il sangue o i fluidi corporei di persone infette (come indumenti, lenzuola, aghi e attrezzatura medica);
- rituali funebri o di sepoltura che richiedono la manipolazione del corpo di una persona che è morta a causa dell'Ebola;
- contatto con pipistrelli, primati e scimmie o con sangue, fluidi e carne cruda provenienti da questi animali (selvaggina) o carne proveniente da fonte sconosciuta;
- contatto con lo sperma di un uomo che ha avuto l'Ebola. Deve seguire pratiche sessuali sicure fino a quando il virus non sarà scomparso dallo sperma. Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere per conoscere per quanto tempo dovrà seguire pratiche sessuali sicure.

Bambini di età inferiore a 1 anno

Zabdeno non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 1 anno.

Altri medicinali e Zabdeno

Informi il medico o il farmacista se lei o il suo bambino state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di ricevere questo vaccino se lei o sua figlia avete in corso una gravidanza o state allattando con latte materno e anche nel caso in cui lei o sua figlia sospettiate o stiate pianificando una gravidanza.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Zabdeno contiene sodio

Zabdeno contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per una dose da 0,5 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

Zabdeno contiene etanolo (alcol)

Questo medicinale contiene 0,002 mg di alcol (etanolo) per una dose da 0,5 ml. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

3. Come viene somministrato Zabdeno

Il medico o l'infermiere le inietterà il vaccino in un muscolo (iniezione intramuscolare) del braccio o della coscia.

Zabdeno non deve essere iniettato in un vaso sanguigno.

Il ciclo di vaccinazione a 2 dosi consiste in:

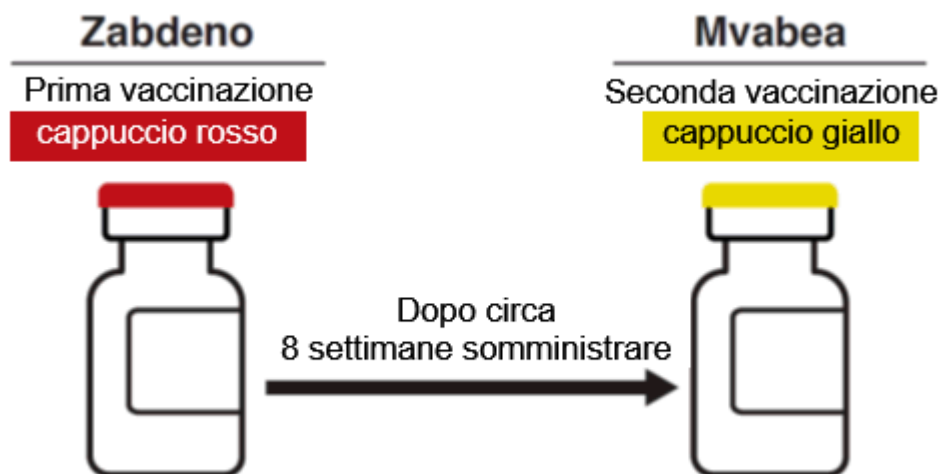
- una dose di vaccino Zabdeno,
- seguita, circa 8 settimane dopo, da una dose di vaccino Mvabea.

Il medico le darà un appuntamento per il secondo vaccino.

Quanto vaccino lei o il suo bambino riceverete

Vaccinazione primaria

- Prima vaccinazione con Zabdeno: flaconcino con cappuccio rosso (0,5 ml)
- Seconda vaccinazione con Mvabea: flaconcino con cappuccio giallo (0,5 ml), somministrato circa 8 settimane dopo la prima vaccinazione con Zabdeno.



Vaccinazione di richiamo con Zabdeno (una dose aggiuntiva di Zabdeno per aumentare o rinnovare l'effetto di un precedente ciclo di vaccinazione a 2 dosi di Zabdeno e Mvabea)

- La vaccinazione di richiamo è raccomandata se lei o il suo bambino siete ad alto rischio di entrare in contatto con il virus Ebola e se avete completato il ciclo di vaccinazione a 2 dosi più di 4 mesi fa.
- Si rivolga al medico per sapere se lei o il suo bambino dovete prendere in considerazione la vaccinazione di richiamo.

Durante e dopo l'iniezione del vaccino, il medico terrà sotto osservazione lei o il suo bambino per circa 15 minuti o più se necessario, in caso si verificano reazioni allergiche gravi.

Le istruzioni per preparare il vaccino destinate ai medici e agli operatori sanitari sono incluse alla fine del foglio illustrativo.

Se ha ricevuto una iniezione non intenzionale o accidentale di Zabdeno o Mvabea

- Se a lei o al suo bambino viene accidentalmente somministrato Mvabea come prima vaccinazione, riceverete Zabdeno come seconda vaccinazione circa 8 settimane dopo.

- Se a lei o al suo bambino viene accidentalmente somministrato Zabdeno come prima e seconda vaccinazione, riceverete Mvabea circa 8 settimane dopo la seconda vaccinazione con Zabdeno.
- Se a lei o al suo bambino viene accidentalmente somministrato Mvabea come prima e seconda vaccinazione, riceverete Zabdeno circa 8 settimane dopo la seconda vaccinazione con Mvabea.
- Se lei o il suo bambino non avete ricevuto la vaccinazione con Mvabea circa 8 settimane dopo la vaccinazione con Zabdeno, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere per la seconda vaccinazione con Mvabea.

Se salta un appuntamento per la vaccinazione di Zabdeno o Mvabea

- Se salta un appuntamento, informi il medico per concordare un'altra visita.
- Se salta una iniezione programmata, può non essere completamente protetto dal virus Ebola.
- Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati si verifica entro 7 giorni dall'iniezione.

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi negli adulti.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- dolore, sensazione di calore o gonfiore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- sensazione di estrema stanchezza
- cefalea o dolori muscolari
- dolore articolare
- brividi

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- malessere (vomito)
- prurito nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- prurito generalizzato
- febbre

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- sensazione di vertigini
- rossore e indurimento della pelle nel punto in cui viene eseguita l'iniezione

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- dolore nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- diminuzione dell'attività
- calo dell'appetito
- irritabilità
- sensazione di estrema stanchezza

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- gonfiore, prurito o arrossamento nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- malessere (vomito)
- sensazione di malessere (nausea)
- dolore articolare
- dolore muscolare
- febbre

La maggior parte di questi effetti indesiderati sono di intensità da lieve a moderata e di breve durata.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zabdeno

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'impiego e la manipolazione sono descritte nella sezione destinata agli operatori sanitari alla fine del foglio illustrativo.

Il medico o il farmacista sono responsabili della conservazione di questo vaccino e dello smaltimento corretto del prodotto non utilizzato.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zabdeno

Una dose (0,5 ml) contiene:

- il principio attivo è Adenovirus tipo 26 che esprime la glicoproteina dello *Zaire ebolavirus* variante Mayinga*, non meno di 8,75 log₁₀ unità infettive
* prodotto su cellule PER.C6 e mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

- Gli altri componenti (eccipienti) sono disodio edetato, etanolo, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, cloruro di sodio, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili e idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH).

Descrizione dell'aspetto di Zabdeno e contenuto della confezione

Zabdeno è una sospensione in un flaconcino di vetro monodose (0,5 ml) con un tappo di gomma e un cappuccio rosso.

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

Zabdeno è disponibile in una confezione contenente 20 flaconcini monodose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB “JOHNSON & JOHNSON” Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Lietuva

UAB “JOHNSON & JOHNSON”
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800,688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}><{mese AAAA}>.

A questo vaccino è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo vaccino e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti di informazione

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

- Come per ogni altro vaccino iniettabile, in caso di reazione anafilattica a seguito della somministrazione di Zabdeno, 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.
- Zabdeno non deve essere miscelato con altri medicinali nella stessa siringa.
- Zabdeno non deve essere somministrato per via intravascolare in nessuna circostanza.
- L'immunizzazione deve essere effettuata mediante iniezione per via intramuscolare (i.m.) preferibilmente nel braccio nella regione deltoidea o nella coscia.
- Può verificarsi sincope (svenimento) in seguito a, o persino prima di, qualsiasi vaccinazione, come risposta psicogena all'iniezione con un ago. Devono essere adottate procedure per evitare lesioni da cadute e per gestire le reazioni da sincope.

Istruzioni per la somministrazione e la manipolazione

Zabdeno è una sospensione da incolore a leggermente gialla, da limpida a molto opalescente. Prima della somministrazione, il vaccino deve essere ispezionato visivamente per verificare l'eventuale presenza di contaminazione particellare e scolorimento. 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 di 2°C - 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.

Informazioni sulla conservazione

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).