ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mvabea, zawiesina do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw chorobie wywołanej przez wirus Ebola (MVA-BN-Filo [rekombinowana])

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:
Zmodyfikowany wirus krowianki Ankara Bavarian Nordic* z zakodowaną:
glikoproteiną (GP) *Zaire ebolavirus* (EBOV) wariant Mayinga
GP *Sudan ebolavirus* wariant Gulu
nukleoproteiną *Taï Forest ebolavirus*
GP *Marburg marburgvirus* wariant Musoke

Nie mniej niż $0,7 \times 10^8$ jednostek zakaźnych (Inf.U)
* Produkowany w fibroblastach zarodków kurzych i za pomocą technologii rekombinacji DNA

Ten produkt zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO).

Szczepionka zawiera śladowe ilości gentamycyny (patrz punkt 4.3).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań

Zawiesina jasnożółta, przezroczysta do mlecznej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Mvabea, jako część schematu szczepień Zabdeno, Mvabea, jest wskazana do aktywnego uodparniania w celu zapobiegania chorobie wywoływanej przez wirus Ebola (gatunek *ebolawirus Zaire*) u osób w wieku ≥1 roku życia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Stosowanie schematu szczepień powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

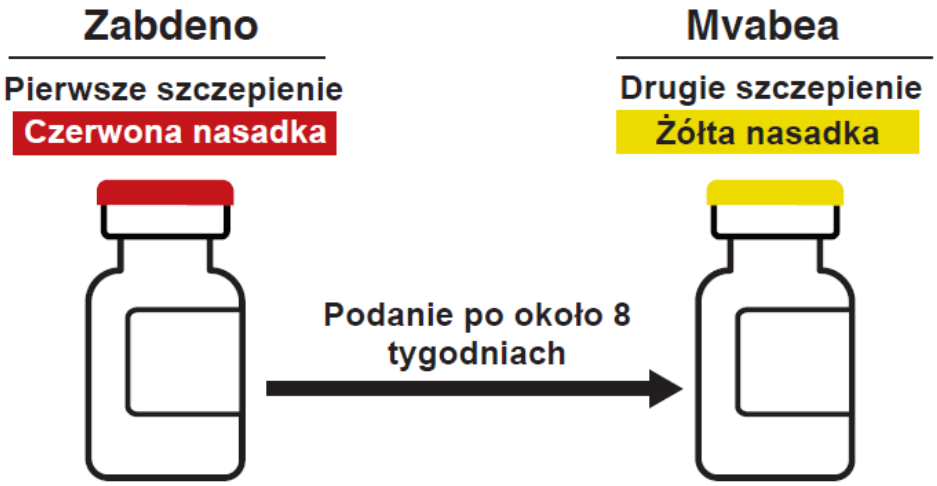
Mvabea powinien podawać przeszkolony pracownik ochrony zdrowia.

Mvabea jest drugą szczepionką z dwudawkowego heterologicznego schematu szczepień profilaktycznych przeciw wirusowi Ebola, który obejmuje szczepienie produktem Zabdeno, a następnie drugie szczepienie produktem Mvabea podawanym około 8 tygodni później (patrz punkty 4.4 i 5.1) (patrz ChPL dla produktu Zabdeno).

Dawkowanie

Szczepienie podstawowe
Jako pierwsze szczepienie podaje się dawkę (0,5 ml) szczepionki Zabdeno (fiolka z czerwoną nasadką) (patrz ChPL dla produktu Zabdeno).

Jako drugie szczepienie podaje się dawkę (0,5 ml) szczepionki Mvabea (fiolka z żółtą nasadką) po około 8 tygodniach od pierwszego podania szczepionki Zabdeno.



Szczepienie przypominające szczepionką Zabdeno (osoby, które uprzednio otrzymały Zabdeno, Mvabea według dwudawkowego podstawowego schematu szczepień)
Osoby, zaszczepione według dwudawkowego podstawowego schematu szczepień, mogą otrzymać dawkę przypominającą szczepionki Zabdeno. Jako środek zapobiegawczy, szczepienie przypominające Zabdeno zaleca się u osób, u których występuje bezpośrednie ryzyko narażenia na wirusa Ebola i które zostały zaszczepione według dwudawkowego podstawowego schematu szczepień ponad 4 miesiące wcześniej (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Środki naprawcze w przypadku niewłaściwego podawania
Jeśli szczepionka Mvabea zostanie przypadkowo podana jako pierwsze szczepienie, zaleca się podanie szczepionki Zabdeno jako drugiego szczepienia około 8 tygodni później.

Jeśli szczepionka Zabdeno zostanie przypadkowo podana jako pierwsze i drugie szczepienie, zaleca się dodatkowe uodpornienie szczepionką Mvabea około 8 tygodni po drugim szczepieniu Zabdeno.

Jeśli szczepionka Mvabea zostanie przypadkowo podana jako pierwsze i drugie szczepienie, zaleca się dodatkowe uodpornienie szczepionką Zabdeno około 8 tygodni po drugim szczepieniu Mvabea.

Jeżeli drugie szczepienie (Mvabea) w schemacie zostało opóźnione o więcej niż zalecane 8 tygodni po pierwszym szczepieniu (Zabdeno) w schemacie, szczepionkę Mvabea należy podać niezależnie od upływu czasu od pierwszego szczepienia Zabdeno (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież
Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do <18 lat jest takie samo jak u dorosłych. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dwudawkowego podstawowego schematu szczepień i szczepienia przypominającego u dzieci w wieku <1 roku życia.

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w wieku 65 lat i starszych.

Osoby z zakażeniem HIV
Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z zakażeniem HIV, otrzymujących terapię przeciwretrowirusową (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Szczepionkę Mvabea należy podawać domięśniowo. Preferowanym miejscem wstrzyknięcia jest mięsień naramienny. U młodszych dzieci mięsień naramienny lub przednio-boczna powierzchnia uda są akceptowalnymi miejscami do wstrzyknięcia domięśniowego.

Nie należy podawać tej szczepionki dożylnie lub podskórnie.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Środki ostrożności dotyczące rozmrażania, obchodzenia się i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub śladowe pozostałości (białko kurze lub białko jaj i gentamycyna).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Po szczepieniu zaleca się dokładną obserwację pod kątem wczesnych objawów anafilaksji lub reakcji anafilaktoidalnych. Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, należy zawsze zapewnić odpowiednie leczenie i nadzór medyczny w przypadku rzadkich reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki. Osoby zaszczepione powinny być obserwowane przez pracownika ochrony zdrowia przez co najmniej 15 minut po szczepieniu.

Reakcje związane z lękiem

Reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem, mogą wystąpić w związku ze szczepieniem jako psychogenna odpowiedź na wstrzyknięcie (obawa przed igłą). Ważne jest, aby stosować środki ostrożności, aby uniknąć obrażeń w wyniku omdlenia.

Trombocytopenia i zaburzenia krzepnięcia

Szczepionkę należy podawać ostrożnie osobom z trombocytopenią lub jakimikolwiek zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ u tych osób może wystąpić krwawienie lub zasinienie po podaniu domięśniowym.

Choroby współistniejące

Szczepienia należy odroczyć u osób z ostrą, ciężką chorobą, przebiegającą z gorączką lub ostrym zakażeniem, chyba że korzyści z natychmiastowego szczepienia przewyższają potencjalne ryzyko. Nie należy opóźniać szczepienia z powodu obecności lekkiej infekcji i (lub) lekkiej gorączki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i immunogenności schematu szczepień Zabdeno, Mvabea u osób z obniżoną odpornością, w tym u pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Osoby z obniżoną odpornością mogą nie reagować równie dobrze na szczepienie w schemacie Zabdeno, Mvabea, jak osoby z prawidłową odpornością.

Stopień ochrony

Dokładny stopień ochrony zapewniany przez schemat szczepień jest nieznany.

Z powodu braku danych dotyczących skuteczności w populacji ludzkiej, wnioski o działaniu ochronnym schematu szczepień u ludzi uzyskano z pomostowania immunogenności u ludzi do danych dotyczących immunogenności i skuteczności uzyskanych od innych naczelnych (immunologiczne badanie pomostowe) (patrz punkt 5.1).

Jeżeli zostanie podana tylko jedna ze szczepionek, Zabdeno lub Mvabea, oczekuje się, że skuteczność będzie zmniejszona w porównaniu z dwudawkowym schematem szczepień.

Schemat szczepień może nie chronić wszystkich osób przed chorobą wywołaną przez wirusa Ebola (gatunek *ebolawirus Zaire*) i ***nie zastępuje środków ostrożności w celu uniknięcia ekspozycji na wirusa Ebola***. Zaszczepione osoby powinny stosować się do lokalnych wytycznych i zaleceń w celu zapobiegania lub postępowania w przypadku narażenia na wirusa Ebola.

Nie należy stosować szczepionek Zabdeno, Mvabea jako profilaktyki po ekspozycji na wirusa Ebola.

Czas trwania ochrony

Czas trwania ochrony jest nieznany. Wykazano, że dawka przypominająca szczepionki Zabdeno, podawana w różnych odstępach czasu po zakończeniu podstawowego schematu szczepień Zabdeno i Mvabea, wywołuje reakcję anamnestyczną (patrz punkt 5.1). W celu zachowania ostrożności należy rozważyć szczepienie przypominające szczepionką Zabdeno u osób z bezpośrednim ryzykiem narażenia na wirus Ebola, na przykład u pracowników ochrony zdrowia oraz osób zamieszkujących lub odwiedzających obszary z trwającą epidemią choroby Ebola, które otrzymały szczepienie podstawowe, według dwudawkowego schemat szczepień ponad 4 miesiące wcześniej (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Ochrona przed chorobami wywołanymi filowirusami

Schemat szczepień nie jest przeznaczony do zapobiegania chorobom wywoływanym przez filowirusy inne niż gatunek *ebolawirus Zaire*.

Sód

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, i uważa się, że jest wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo, immunogenność i skuteczność jednoczesnego podawania szczepionki Mvabea z innymi szczepionkami nie były oceniane i dlatego jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Jeśli szczepionka Mvabea musi być podana w tym samym czasie, co inna szczepionka (inne szczepionki) we wstrzyknięciach, to wstrzyknięcia powinny zawsze być podawane w różne miejsca. Nie mieszać szczepionki Mvabea z żadną inną szczepionką w tej samej strzykawce lub fiolce.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki Mvabea u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Schemat szczepień Zabdeno i Mvabea skutkował wykrywalnymi mianami przeciwciał matczynych, specyficznych dla glikoproteiny wirusa Ebola (EBOV), które były przenoszone do płodów (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie szczepienia Mvabea podczas ciąży. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę ciężkość choroby wywołanej wirusem Ebola, nie należy wstrzymywać szczepień, jeśli istnieje wyraźne ryzyko narażenia na zakażenie wirusem Ebola.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Mvabea przenika do mleka ludzkiego.
Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt wynikającego z karmienia piersią od zaszczepionych matek.

Jako środek ostrożności, zaleca się unikanie szczepienia Mvabea podczas karmienia piersią. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę ciężkość choroby wywołanej wirusem Ebola, nie należy wstrzymywać szczepień, jeśli istnieje wyraźne ryzyko narażenia na zakażenie wirusem Ebola.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności u ludzi. Badanie toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt, którym podawano szczepionki Zabdeno i Mvabea, nie ujawniło żadnych dowodów na upośledzenie płodności samic. Ogólne badania toksyczności nie wykazały żadnego działania na męskie narządy płciowe, które wpływałoby na płodność samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie wykazano żadnego znanego wpływu szczepionki Mvabea na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze miejscowe działania niepożądane zgłaszane u dorosłych otrzymujących Mvabea to: ból (45%), ciepło (20%) i obrzęk (10%) w miejscu wstrzyknięcia. Najczęstszymi ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (30%), ból mięśni (26%) i ból stawów (16%). Większość działań niepożądanych wystąpiło w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki, o łagodnym do umiarkowanego nasileniu i krótkim czasie trwania (2-3 dni).

Najczęstszym miejscowym działaniem niepożądanym zgłaszanym u dzieci w wieku od 1 do 17 lat, które otrzymały Mvabea, był ból (21%) w miejscu wstrzyknięcia. Najczęstszymi ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi było zmęczenie (11%). Większość działań niepożądanych wystąpiło w ciągu 7 dni po szczepieniu. Były łagodne do umiarkowanych i trwały krótko (1-3 dni).

Gorączkę zgłaszano częściej u młodszych dzieci w wieku od 1 do 3 lat (8%) i od 4 do 11 lat (4%) w porównaniu do młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (2%) i dorosłych (4%). Częstość gorączki u młodszych dzieci była mniejsza niż do obserwowana w grupie kontrolnej otrzymującej placebo.

Profil bezpieczeństwa szczepionki Mvabea u dzieci w wieku od 1 do 17 lat był ogólnie podobny do obserwowanego u dorosłych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych są wymienione poniżej według następujących kategorii częstości:
bardzo często (≥1/10);
często (≥1/100 do <1/10);
niezbyt często (≥1/1000 do <1/100);
rzadko (≥1/10000 do <1/1000).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Dorośli
Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u dorosłych.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane u dorosłych po szczepieniu produktem Mvabea		
Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	często	wymioty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często	ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ciepło w miejscu wstrzyknięcia
	często	świąd w miejscu wstrzyknięcia
	niezbyt często	stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia

Dzieci w wieku od 1 do 17 lat
Tabela 2 pokazuje działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u dzieci w wieku od 1 do 17 lat.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane u dzieci w wieku od 1 do 17 lat po szczepieniu produktem Mvabea		
Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia
	często	gorączka, dreszcze, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka, inne szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BX02

Mechanizm działania

Mvabea jest rekombinowaną, niezdolną do replikacji w komórkach człowieka zmodyfikowaną wektorową poliwalentną szczepionką Vaccinia Ankara - Bavarian Nordic (MVA-BN) przeciw filowirusom z zakodowaną glikoproteiną (GP) *Zaire ebolavirus* Mayinga wariant GP, *Sudan ebolavirus* Gulu wariant GP, nukleoproteiną *Taï Forest ebolavirus*, *Marburg marburgvirus* Musoke wariant GP.. EBOV GP kodowana przez Zabdeno ma 100% homologii do kodowanej przez Mvabea. Po podaniu EBOV GP ulega lokalnej ekspresji i stymuluje odpowiedź immunologiczną.

Skuteczność

Przy braku danych dotyczących skuteczności z badań klinicznych, skuteczność dwudawkowego podstawowego schematu szczepień oceniano w badaniach prowokacji u innych naczelnych (makaki cynomolgus *Macaca fascicularis)*, najbardziej odpowiednim modelu zwierzęcym dla choroby EBOV. Dwudawkowy podstawowy schemat szczepień, który stosowano w odstępie 8 tygodni, działał ochronnie od pierwszej dawki 2 x 10^9 cząstek wirusa (VP) Zabdeno w połączeniu z 1 x 10^8 Inf.U Mvabea w letalnym domięśniowym modelu EBOV Kikwit u naczelnych. Humoralne odpowiedzi immunologiczne, mierzone jako stężenie przeciwciał wiążących GP EBOV, silnie korelowały z przeżyciem naczelnych. Odziałaniu ochronnym u ludzi wywnioskowano poprzez porównanie stężeń przeciwciał wiążących GP EBOV (immunologiczne badania pomostowe).

Immunogenność kliniczna

Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności z badań klinicznych, działanie ochronne szczepionki wywnioskowano na podstawie danych immunogenności. W niniejszej analizie zostały wykorzystane dane z 5 badań klinicznych prowadzonych w Europie, Stanach Zjednoczonych i Afryce u 764 dorosłych od 18. do 50. roku życia, u których zastosowano dwudawkowy podstawowy schemat szczepień w 8-tygodniowym odstępie. Przeciwciała wiążące anty-GP EBOV korelowały z działaniem ochronnym wobec szybko postępującego w pełni śmiertelnego zakażenia wirusem Ebola u innych naczelnych. Odpowiedzi immunologiczne u ludzi, mierzone po 21 dniach od podania dawki 2., wiązały się ze wzrostem przewidywanego prawdopodobieństwa przeżycia od 0% (tzn. całkowita śmiertelność) do 53,4% (98,68% CI: 33,8%; 70,9%), w modelu zwierzęcym. Na podstawie tej analizy można oczekiwać, że schemat szczepień Zabdeno, Mvabea będzie miał działanie ochronne przeciwko chorobie EBOV u ludzi. Chociaż związek między mianem przeciwciał, a przeżywalnością był badany tylko u dorosłych u naczelnych, badanie immunologiczne przeprowadzone u dzieci, osób w podeszłym wieku i zakażonych wirusem HIV sugerują, że potencjalne działanie ochronne dla tych populacji jest zgodne z szacowanym u dorosłych.

Immunogenność
Przedstawiono dane dotyczące immunogenności od łącznie 842 osób dorosłych i 509 dzieci (w wieku od 1 do 17 lat), u których zastosowano dwudawkowy podstawowy schemat szczepień w badaniach klinicznych 2. i 3. fazy: badanie EBL2001 w Wielkiej Brytanii i Francji, badanie EBL3002 i EBL3003 w Stanach Zjednoczonych, badanie EBL2002 w Ugandzie, Kenii, Burkina Faso i Wybrzeżu Kości Słoniowej oraz badanie EBL3001 w Sierra Leone. Stężenia specyficznych przeciwciał wiążących GP EBOV mierzono po około 3 tygodniach od zakończenia dwudawkowego podstawowego schematu szczepień. Są one przedstawione jako średnie geometryczne stężenia (GMC).

Dane dotyczące immunogenności u dorosłych po dwudawkowym schemacie szczepienia podstawowego
Odpowiedź immunologiczna na dwudawkowy podstawowy schemat szczepień, podawany z 8-tygodniowym odstępem, oceniano w 5 badaniach fazy 2. i 3., prowadzonych w Europie, Afryce i USA (patrz tabela 3). We wszystkich badaniach 98–100% uczestników badania wykazało odpowiedź przeciwciał wiążących GP EBOV, zdefiniowaną jako ponad 2,5-krotne zwiększenie stężenia przeciwciał wiążących w stosunku do wartości początkowej.

Tabela 3: Odpowiedzi specyficznych przeciwciał wiążących GP EBOV po dwudawkowym schemacie szczepień Zabdeno, Mvabea u dorosłych (odstęp 8 tygodni) GMC EU/ml (95% CI)

Badanie	Punkt początkowy	21 dni po dawce 2.	6 miesięcy po dawce 2.	10 miesięcy po dawce 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)	-

Przedstawione dane od zaszczepionych uczestników, którzy otrzymali dwudawkowy schemat szczepień w zestawie analiz wg protokołu.
EU = jednostki ELISA
CI=przedział ufności
N=liczba uczestników z dostępnymi danymi
LLOQ=dolna granica oznaczalności

Odstęp między dawkami w tych badaniach wynosił 8 tygodni +/- 3 dni. Podczas, gdy immunogenność schematów szczepionek z dłuższym odstępem między dawkami do 69 tygodni (483 dni) była podobna, schematy szczepionek z odstępem 4 tygodni były mniej immunogenne.

Po zastosowaniu dwudawkowego podstawowego schematu szczepień z 8-tygodniowym odstępem, GMC EU/ml (95% CI) wyniosły 5283 (4094; 6817) u dorosłych z zakażeniem HIV stosujących terapię przeciwretrowirusową; liczba komórek CD4 wynosiła +>350/µl i brak było oznak immunosupresji (N=59).

Dane dotyczące immunogenności u dzieci po dwudawkowym podstawowym schemacie szczepień
Odpowiedź immunologiczną na dwudawkowy podstawowy schemat szczepień podawany z 8-tygodniowym odstępem, oceniano u dzieci w wieku (od 1 do 17 roku życia), w dwóch badaniach, przeprowadzonych w Afryce (patrz tabela 4). W dwóch badaniach, od 98% do 100% uczestników badania wykazało odpowiedź przeciwciał wiążących GP EBOV. Odpowiedzi immunologiczne u dzieci były większe niż obserwowane u dorosłych w tych samych badaniach.

Tabela 4: Odpowiedzi specyficznych przeciwciał wiążących GP EBOV po dwudawkowym schemacie szczepień Zabdeno, Mvabea u dzieci od 1 do 17. roku życia (odstęp 8 tygodni) GMC EU/ml (95% CI)

Wiek	Badanie	Punkt początkowy	21 dni po dawce 2.	6 miesięcy po dawce 2.	10 miesięcy po dawce 2.
1-3 lata	EBL3001	(N=123) <LLOQ (<LLOQ; <LLOQ)	(N=124) 22568 (18426; 27642)	(N=122) 713 (598; 849)	(N=120) 750 (629; 894)
4-11 lat	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 lat	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)

Przedstawione dane od zaszczepionych uczestników, którzy otrzymali dwudawkowy schemat szczepień w zestawie analiz wg protokołu.
EU = jednostki ELISA
CI=przedział ufności
N=liczba uczestników z dostępnymi danymi
LLOQ=dolna granica oznaczalności

Dane dotyczące immunogenności u dorosłych po szczepieniu przypominającym Zabdeno
Odpowiedź immunologiczną na szczepienie przypominające Zabdeno, podane po 1 lub 2 latach od podstawowego schematu szczepień, oceniano w 2 badaniach klinicznych (patrz tabela 5). Szczepienie przypominające spowodowało szybką aktywację odpowiedzi anamnestycznej, z 40-56-krotnym zwiększeniem stężenia przeciwciał w ciągu 7 dni. Wielkości odpowiedzi pod względem krotności wzrostu i GMC po szczepieniu przypominającym były podobne, niezależnie od czasu od szczepienia podstawowego (1 lub 2 lata).

Tabela 5: Odpowiedzi specyficznych przeciwciał wiążących GP EBOV po szczepieniu Zabdeno u dorosłych GMC EU/ml (95% CI)

Badanie	Przed szczepieniem przypominającym	7 dni po szczepieniu przypominającym	21 dni po szczepieniu przypominającym	1 rok po szczepieniu przypominającym
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)

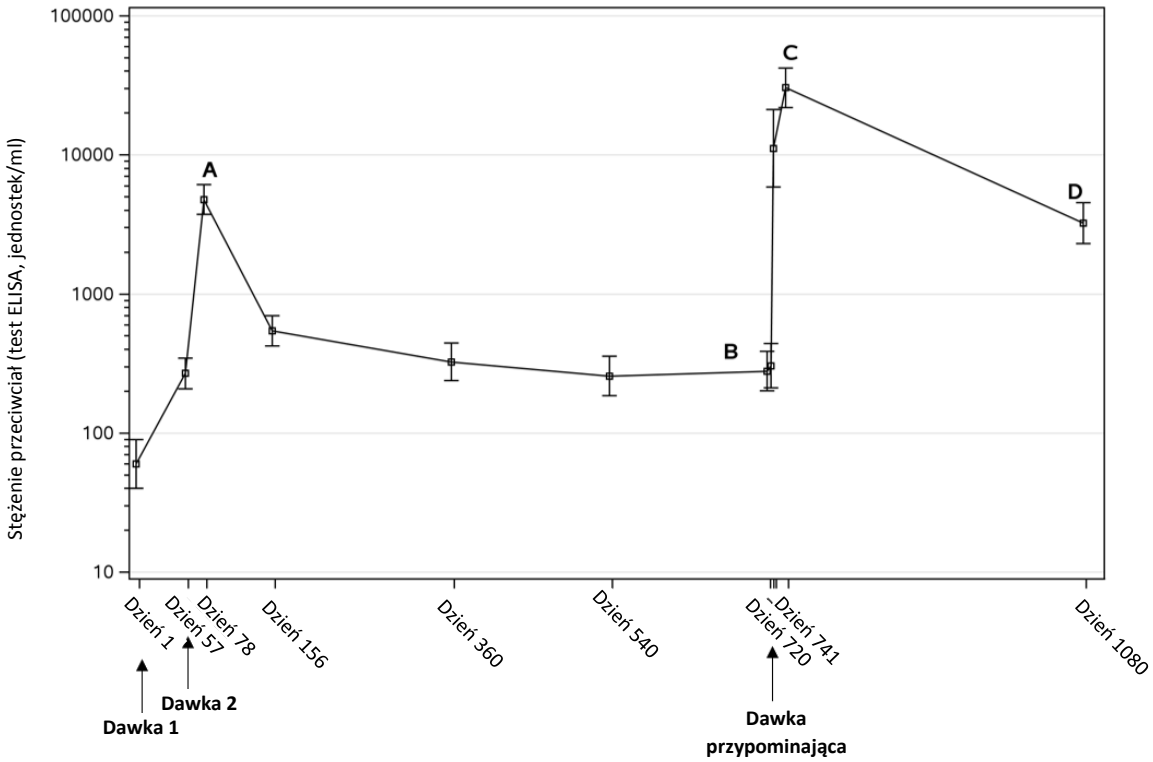
[a] szczepienie przypominające podane po 1 roku od szczepienia podstawowego

[b] szczepienie przypominające podane po 2 latach od szczepienia podstawowego

Przedstawione dane od zaszczepionych uczestników, którzy otrzymali szczepienie przypominające w zestawie analiz wg protokołu.
EU = jednostki ELISA
CI = przedział ufności
N = liczba uczestników z dostępnymi danymi

Długotrwałe utrzymywanie się przeciwciał u dorosłych
Trzy tygodnie po zakończeniu dwudawkowego podstawowego schematu szczepień odpowiedź immunologiczna (GMC) osiąga swój szczyt („A" na wykresie 1. poniżej). Po szczycie odpowiedź zmniejsza się przez 6 miesięcy i pozostaje stabilna przez co najmniej 1 rok od dawki 1. (tabela 3). Jak pokazują dane od 43 dorosłych z badania EBL3001, odpowiedź pozostaje stabilna również po dwóch latach od dawki 1. (ostatni dostępny punkt czasowy) („B" na wykresie 1. poniżej). Po podaniu dawki przypominającej Zabdeno obserwuje się szybką anamnestyczną odpowiedź w ciągu 7 dni. Te największe stężenia przeciwciał wiążących obserwowano po 21 dniach od dawki przypominającej („C" na wykresie 1. poniżej), po których następuje spadek stężenia przeciwciał. Po 1 roku od dawki przypominającejj GMC była większa niż przed podaniem dawki przypominającej („D" na wykresie 1. poniżej).

Wykres 1. Odpowiedzi swoistych przeciwciał wiążących GP EBOV po dwudawkowym schemacie szczepień Zabdeno, Mvabea i szczepieniu przypominającym Zabdeno, po 2 latach od podstawowego schematu szczepień u dorosłych w badaniu EBL3001[a]; GMC (95% CI)



[a] Analiza oparta jest na zestawie analiz według protokołu.
Słupki błędów reprezentują średnie geometryczne stężenia i jego 95% przedział ufności.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedłożenia wyników badań Mvabea w zapobieganiu chorobie wywoływanej przez wirusa Ebola w jednej lub więcej podgrupach populacji dzieci i młodzieży (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2).

Szczepionka została dopuszczona do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach". Oznacza to, że z powodów naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji o tej szczepionce. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badania tolerancji miejscowej oraz badania toksyczności reprodukcyjnej u królików.

Ogólne badania toksyczności (dawki wielokrotne), w tym tolerancja miejscowa

Szczepienie królików różnymi schematami szczepionek Zabdeno i Mvabea było dobrze tolerowane po podaniu domięśniowym przy pełnych dawkach dla ludzi. Stwierdzone działania, związane ze szczepionką (odzwierciedlone przez zmiany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, zwiększenie ilości fibrynogenu, białka C-reaktywnego i globuliny oraz wyniki mikroskopowe zwiększonej liczby komórek w układzie limfatycznym i (lub) ośrodkach wytwórczych w drenujących węzłach chłonnych i śledzionie), powracają do normy po 2 tygodniach od ostatniego szczepienia i odzwierciedlają normalną, fizjologiczną odpowiedź związaną ze szczepieniem. Nie odnotowano żadnych działań, które uznanoby za niekorzystne.

Toksyczny wpływ na płodność/reprodukcję i rozwój

Badania biodystrybucji, przeprowadzone na królikach, nie wykazały dystrybucji wektora Ad26 do gonad (jąder, jajników) po wstrzyknięciu domięśniowym.

Ogólne badania toksyczności (dawki wielokrotne) schematów szczepień Zabdeno i Mvabea nie wykazały żadnego wpływu na męskie narządy płciowe, który wpływałby na płodność samców. Ponadto badania toksyczności ogólnej i (lub) reprodukcyjnej nie wykazały żadnych dowodów na upośledzenie płodności samic. W badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję, schematy szczepień Zabdeno i Mvabea nie wywoływały toksycznego wpływu na matkę ani na rozwój płodu po ekspozycji matek przed i w czasie ciąży. W tym badaniu, schematy szczepień wywoływały wykrywalne stężenia specyficznych przeciwciał GP EBOV u matki, które były przenoszone do płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Trometamol
Woda do wstrzykiwań
Kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, szczepionki Mvabea nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

4 lata w temperaturze od -85°C do -55°C

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przewozić w stanie zamrożenia w temperaturze od -25°C do -15°C. Po otrzymaniu produkt można przechowywać w sposób wskazany poniżej:

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -85°C do -55°C u dystrybutora w przypadku składowania. Termin ważności dotyczący przechowywania w temperaturze od -85°C do -55°C jest wydrukowany na fiolce i opakowaniu zewnętrznym po EXP.

Szczepionkę można również przechowywać u dystrybutora lub użytkownika końcowego w zamrażarce w temperaturze od -25°C do -15°C jednorazowo przez okres do 7 miesięcy. Po wyjęciu z zamrażarki -85°C do -55°C, nowa data ważności musi zostać zapisana przez dystrybutora lub użytkownika końcowego na opakowaniu zewnętrznym, a szczepionka powinna zostać użyta lub wyrzucona po 7 miesiącach. Ta nowa data ważności nie może przekraczać pierwotnej daty ważności (EXP). Pierwotna data ważności powinna zostać zamazana.

Szczepionkę można również przechowywać u dystrybutora lub użytkownika końcowego w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C jednorazowo przez okres do 1 miesiąca. Po przeniesieniu produktu do przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C data usunięcia musi być zapisana przez dystrybutora lub użytkownika końcowego na opakowaniu zewnętrznym, a szczepionka powinna zostać użyta lub wyrzucona po 1 miesiącu. Ta data usunięcia nie może przekraczać pierwotnej daty ważności (EXP) lub nowej daty ważności dla przechowywania w temperaturze -25°C do -15°C. Pierwotna data ważności i (lub) nowa data ważności, przypisana do warunków przechowywania w temperaturze od -25°C do -15°C, powinny zostać zamazane.

Szczepionki po rozmrożeniu nie można ponownie zamrażać.

Fiolkę należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i śledzenia daty ważności lub usunięcia dla różnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w jednodawkowej fiolce ze szkła typu I z gumowym korkiem (chlorobutyl z powierzchnią powlekaną fluoropolimerem) i aluminiowym kapslem z żółtą nasadką z tworzywa sztucznego.

Wielkość opakowania 20 fiolek jednodawkowych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu do stosowania

Mvabea jest lekko żółtą zawiesiną, przezroczystą do mlecznej. Przed podaniem szczepionkę należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Przed podaniem fiolkę należy obejrzeć pod kątem pęknięć lub nieprawidłowości, takich jak próby otwierania. Po stwierdzeniu którejkolwiek z tych nieprawidłowości, nie należy podawać szczepionki.

Po wyjęciu szczepionki z zamrażarki i rozmrożeniu, należy ją natychmiast użyć lub umieścić w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C (patrz punkt 6.4). Po wyjęciu z lodówki w celu podania, szczepionka powinna zostać niezwłocznie użyta.

Delikatnie wymieszać zawartość fiolki, obracając przez 10 sekund. Nie wstrząsać. Użyć jałowej igły i jałowej strzykawki, aby pobrać całą zawartość z fiolki w celu podania.

Użyć osobnej jałowej igły i jałowej strzykawki dla każdej osoby. Zmiana igieł między pobieraniem szczepionki z fiolki, a wstrzykiwaniem jej biorcy nie jest konieczna, chyba że igła została uszkodzona lub zanieczyszczona. Pozostałą zawartość fiolki należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Potencjalne wycieki należy zdezynfekować środkami o działaniu wirusobójczym na adenowirusa.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1445/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 lipca 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.07.2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.