

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ervebo injektionsvæske, opløsning
Ebola-Zaire-vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP, levende)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En dosis (1 ml) indeholder:

Ebola-Zaire-vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2} levende, svækket) ≥ 72 millioner pfu³

¹Rekombinant Vesikulær Stomatitis Virus (rVSV) af Indiana-stammen med deletion af det kappebærende VSV-glykoprotein (G), der er erstattet med overfladeglykoproteinet (GP) fra Zaire-ebolavirus (ZEBOV) af Kikwit 1995-stammen

²Produceret på Vero-celler

³pfu= plaquedannende enheder

Dette produkt indeholder genetisk modificerede organismer (GMO'er).
Denne vaccine indeholder spor af risprotein. Se pkt. 4.3.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning
Opløsningen er en farveløs til let brungul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ervebo er indiceret til aktiv immunisering af personer i alderen 18 år eller derover til beskyttelse mod ebola-virus sygdom (EVD) forårsaget af Zaire-ebolavirus (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Ervebo skal anvendes i henhold til de officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Ervebo skal administreres af en sundhedsperson, der er oplært heri.

Dosering

Personer i alderen 18 år eller derover: En dosis (1 ml) (se pkt. 5.1).

Det er ikke blevet fastslået, at der er behov for en booster-dosis.

Pædiatrisk population

Ervebos sikkerhed, immunogenicitet og virkning hos børn i alderen 1-17 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Administration

Se pkt. 4.4 for forholdsregler, der skal tages før administration af vaccinen.

Se pkt. 6.6 for forholdsregler vedrørende optøning, håndtering og bortskaffelse af vaccinen.

Ervebo skal administreres intramuskulært (i.m.). Det foretrukne sted er deltoideområdet i den ikke-dominerende arm eller i det øvre anterolaterale område af låret. Vaccinen må ikke injiceres intravaskulært. Der foreligger ingen data om subkutan eller intradermal administration.

Dæk injektionsstedet for vaccinationen eller eventuelle vesikler med en passende bandage (f.eks. enhver type selvklæbende bandage eller gaze og plaster), som danner en beskyttende fysisk barriere, der beskytter mod direkte kontakt (se pkt. 4.4 og 5.3). Bandagen kan fjernes, når der ikke er synlige tegn på væskelækage.

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i samme sprøjte.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for risprotein anført i pkt. 2.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Efter vaccinationen anbefales grundig overvågning for tidlige tegn på anafylaksi eller anafylaktoide reaktioner. Som ved alle injicerbare vacciner skal passende medicinsk behandling og overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Varighed af beskyttelse

Vaccination med Ervebo vil muligvis ikke yde beskyttelse hos alle vaccinemodtagere. Vaccinens virkning er påvist i perioden fra ≥ 10 til ≤ 31 dage efter vaccination, men varigheden af beskyttelsen er ikke kendt (se pkt. 5.1). **Derfor må anvendelsen af andre kontrolforanstaltninger for ebola ikke afbrydes.**

Vaccination af kontakter til ebolatilfælde skal ske så hurtigt som muligt (se pkt. 5.1).

Standardforholdsregler ved pleje af patienter med kendt eller mistænkt ebola-sygdom

Vaccination med Ervebo fjerner ikke nødvendigheden af standardforholdsregler ved pleje af patienter med kendt eller mistænkt ebola-sygdom. **Alle sundhedspersoner og andre hjælpepersoner, som er blevet vaccineret, må ikke ændre praksis med hensyn til sikker injektion, hygiejne og personligt beskyttelsesudstyr (PPE) efter vaccination.**

Sundhedspersoner, der plejer patienter med mistænkt eller bekræftet ebolavirus, skal anvende ekstra foranstaltninger til infektionsbekæmpelse for at undgå kontakt med patientens blod og kropsvæsker samt kontaminerede overflader eller kontamineret materiale såsom tøj eller sengetøj. Prøvemateriale, der er udtaget fra mennesker og dyr med henblik på undersøgelse for ebolainfektion, skal håndteres af uddannet personale og behandles i laboratorier med egnet laboratorieudstyr.

Den person, der giver vaccinen, skal råde vaccinemodtagerne til fortsat at beskytte sig med passende forholdsregler.

Immunkompromitterede personer

Ervebos sikkerhed og virkning er ikke vurderet hos immunkompromitterede personer. Immunkompromitterede personer responderer muligvis ikke lige så godt på Ervebo som immunkompetente personer. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det at undgå brugen af Ervebo hos personer med sygdomme, der vides at svække immunsystemet, eller hos personer i immunsuppressiv behandling, herunder følgende:

- Svær humoral eller cellulær (primær eller erhvervet) immundefekt som f.eks. svær kombineret immundefekt, agammaglobulinæmi og aids eller symptomatisk hiv-infektion. Der er ikke fastsat en tærskel for CD4+ T-lymfocytter til brug hos asymptomatiske hiv-positive personer.
- Aktuell immunsupprimerende behandling, herunder høje doser af kortikosteroid. Dette omfatter ikke personer, som får topiske, inhalerede eller lavdosis-parenterale kortikosteroider (f.eks. profylaktisk behandling for astma eller substitutionsbehandling).
- Blodsygdomme såsom leukæmi, lymfomer af enhver type eller andre maligne neoplasmer, som påvirker det hæmatopoietiske system og lymfesystemet.
- Kongenit eller arvelig immundefekt i familieranamnesen, medmindre der er vist immunkompetence hos den potentielle modtager af vaccinen.

Gravide og ammende kvinder

For en sikkerheds skyld bør Ervebo undgås under graviditeten. Se pkt. 4.6.

Overførsel

Vaccinevirus kan forekomme i biologiske væsker såsom blod, urin, spyt, sæd, vaginalvæsker, kammervæske, brystmælk, fæces, sved, fostervand og placenta. Vaccinevirus-RNA er påvist ved PCR i plasma fra de fleste voksne personer. Vaccinevirus-RNA blev hovedsageligt påvist fra dag 1 til dag 7. Udskillelse af vaccinevirus er påvist ved PCR i urin eller spyt hos 19 ud af 299 voksne personer og i hudvesikler hos 4 ud af 10 voksne personer. Vaccinevirus-RNA blev påvist i en hudvesikel 12 dage efter vaccinationen hos en ud af fire personer.

Virusudskillelse sås hyppigere hos børn og unge (28/39) end hos voksne.

Overførsel af vaccinevirus ved tæt personkontakt anses for at være en teoretisk mulighed. Vaccinemodtagere skal undgå tæt kontakt med personer i højrisikogruppen for at disse personer ikke eksponeres for blod og kropsvæsker i mindst 6 uger efter vaccinationen. Personer i højrisikogruppen omfatter:

- Immunkompromitterede personer og personer i immunsuppressiv behandling (se punktet ovenfor)
- Gravide eller ammende kvinder (se pkt. 4.6)
- Børn < 1 år.

Personer, som udvikler vesikulært udslæt efter at have fået vaccinen, skal tildække vesiklerne, indtil de er helet for at minimere risikoen for mulig overførsel af vaccinevirus gennem åbne vesikler. De kontaminerede bandager skal bortskaffes i henhold til institutionens retningslinjer eller WHO's politik for håndtering af medicinsk affald. Se pkt. 5.3.

Utilsigtet overførsel af vaccinevirus til dyr og husdyr er også en teoretisk mulighed, se nedenfor.

Personer, der får Ervebo, må ikke donere blod i mindst 6 uger efter vaccinationen.

Overførsel til dyr og husdyr

Overførsel af vaccinevirus ved tæt kontakt med husdyr anses for at være en teoretisk mulighed. Vaccinemodtagere skal forsøge at undgå at husdyr eksponeres for blod og kropsvæsker i mindst 6 uger efter vaccinationen. Personer, som udvikler vesikulært udslæt efter at have fået vaccinen, skal tildække vesiklerne, indtil de er helet. De kontaminerede bandager skal bortskaffes i henhold til institutionens retningslinjer eller WHO's politik for håndtering af medicinsk affald. Se pkt. 5.3.

Samtidig sygdom

Vaccination skal udsættes hos personer, der oplever moderat eller svær febersygdom. Tilstedeværelse af en mindre infektion bør ikke resultere i en udsættelse af vaccination.

Trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Vaccinen skal gives med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller en koagulationsforstyrrelse, da blødning eller blå mærker kan forekomme efter intramuskulær administration hos disse personer.

Beskyttelse mod sygdom forårsaget af filovirus

Vaccinen forhindrer ikke sygdom forårsaget af filovirus bortset fra Zaire-ebolavirus.

Indvirkning på serologisk testning

Efter vaccination med Ervebo kan personer teste positive for ebola-glykoprotein (GP)-nukleinsyre, antigener eller antistoffer mod ebola-GP, der er mål for visse diagnostiske tests for ebola. Derfor skal den diagnostiske testning for ebola være rettet mod ikke-GP-sektioner af ebolaviruset.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig anvendelse af Ervebo og andre vacciner anbefales ikke, da der ikke foreligger data om samtidig administration af Ervebo og andre vacciner.

Der må ikke gives blod- eller plasmatransfusioner med immunglobulin (IG) samtidig med Ervebo. Blod- eller plasmatransfusioner med immunglobuliner givet 3 måneder før eller op til 1 måned efter administration af Ervebo kan interferere med det forventede immunrespons.

Det er ukendt, om samtidig administration af antiviral medicin, herunder interferoner, kan påvirke replikation og virkning af vaccinevirus.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data (mindre end 300 graviditetsudfald) fra anvendelse af Ervebo til gravide kvinder eller kvinder, som blev gravide efter de havde fået vaccinen. Ervebos sikkerhed er ikke klarlagt hos gravide kvinder.

Eftersom der er begrænsninger i de foreliggende data, herunder det lave antal tilfælde, skal der udvises forsigtighed med at drage konklusioner. Manglen på pålidelige data vedrørende baggrundsrate for graviditet og neonatale udfald i de berørte områder gør det også vanskeligt at foretage en kontekstuel vurdering af data.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Ervebo ikke anvendes under graviditeten. I betragtning af alvorsgraden af EVD skal vaccination dog ikke tilbageholdes, når der er en klar risiko for eksponering for ebola-infektion.

Graviditet bør undgås i 2 måneder efter vaccinationen. Fertile kvinder skal anvende en sikker præventionsmetode.

Amning

Det er ukendt, om vaccinevirus udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn, der ammes af vaccinerede mødre, kan ikke udelukkes.

Der er ikke foretaget en vurdering af vaccinevirus i mælk hos dyr. Når Ervebo blev administreret til hunrotter, blev der påvist antistoffer mod vaccinevirus i afkommet, sandsynligvis på grund af overførsel af antistoffer fra moderen via placenta under drægtighed og diegivning. Se pkt. 5.3.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Ervebo skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. I visse tilfælde, hvor der er begrænsede alternativer til amning, skal det øjeblikkelige behov og de sundhedsmæssige fordele for spædbarnet tages i betragtning og afbalanceres med moderens behov for Ervebo. Begge kan have afgørende behov, som skal tages i betragtning før vaccination af moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om indvirkningen på fertilitet hos mennesker.

Dyreforsøg med hunrotter indikerer ikke skadelige virkninger (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af Ervebos virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ervebo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Anafylaksi blev rapporteret med hyppigheden "Meget sjælden" (0,006%) i kliniske studier.

De hyppigste bivirkninger på injektionsstedet var smerter (70,3%), hævelse (16,7%) og erytem (13,7%).

De hyppigste systemiske bivirkninger, der blev rapporteret efter vaccination med Ervebo, var hovedpine (36,9%), pyreksi (34,3%), myalgi (32,5%), træthed (18,5%), artralgi (17,1%), kvalme (8,0%), kulderystelser (6,3%), arthritis (3,7%), udslæt (3,6%), hyperhidrose (3,2%) og

abdominalsmerter (1,4%). Generelt blev disse bivirkninger rapporteret inden for 7 dage efter vaccinationen, de var lette til moderate i sværhedsgrad og var kortvarige (under 1 uge).

Bivirkningstabel

Hyppigheder rapporteres som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjælden ($< 1/10.000$); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Tabeloversigt over bivirkninger, der anses for at være forbundet med vaccinationen

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Immunsystemet:	Anafylaktisk reaktion	Meget sjælden
Nervesystemet:	Hovedpine	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmerter Kvalme	Almindelig
Hud og subkutane væv:	Udslæt [§]	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv:	Artralgi [§] Myalgi	Meget almindelig
	Arthritis [§]	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	Pyreksi Træthed Smerter på injektionsstedet Erytem på injektionsstedet Hævelse på injektionsstedet	Meget almindelig
	Kulderystelser Hyperhidrose (overdreven svedtendens)	Almindelig

[§]Se beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Artralgi og arthritis

Artralgi blev generelt rapporteret i de første par dage efter vaccinationen, var let til moderat i sværhedsgrad og gik over inden for 1 uge efter indtræden. Arthritis (arthritis, ledeffusion, hævede led, osteoarthritis, monoarthritis eller polyarthritis) blev generelt rapporteret inden for de første par uger efter vaccinationen. I kliniske studier med rapportering om arthritis var median indtræden mellem 10 og 12 dage (interval: fra 0 til 25 dage). Arthritis blev rapporteret af forsøgspersoner i kliniske studier med en hyppighed, som gik fra 0% i flere protokoller til 23,5% i et fase 1-studie. Størstedelen af bivirkningerne med arthritis var lette til moderate i sværhedsgrad. Den mediane varighed af arthritis på tværs af kliniske studier, hvor arthritis blev rapporteret, lå fra 2 dage til 81,5 dage (inklusive varighed af tilbagevendende arthritis) med et maksimum på 330 dage. Årsagerne til forskelle i rapportering af arthritis på tværs af studier kendes ikke, men kan skyldes forskelle i studiepopulationer eller rapportering af udfald. I fase 1-studiet med den højeste forekomst af arthritis havde 6 ud af 24 patienter (25%), som rapporterede arthritis efter vaccination, vedvarende ledsymptomer to år efter vaccination. Hos et mindre antal forsøgspersoner blev der fundet vaccinevirus i prøver af ledeffusion, hvilket tyder på en virusmedieret proces efter vaccination.

Udslæt

Udslæt blev beskrevet på en række forskellige måder, herunder generaliseret udslæt (2,3%), vesikulært udslæt (0,5%), dermatitis (0,3%) eller kutan vaskulitis (0,01%) i kliniske studier. I andre studier blev udslæt rapporteret med median indtræden på 7,5 til 10,5 dage (interval: fra 0 til 47 dage). Median

varighed blev rapporteret til at være mellem 6 og 18 dage. Hos 6 uf af 18 testede forsøgspersoner blev der fundet vaccinevirus i udslæt (beskrevet som dermatitis, vesikler eller kutane vaskulitis læsioner), hvilket tyder på en virusmedieret proces efter vaccination.

Forbigående fald i leukocytal

Der er i fase 1/2-studier som meget almindelige bivirkninger observeret forbigående fald i lymfocytal, neutrofilal og total-leukocytal i de første 3 dage efter vaccinationen. Disse hændelser gik generelt over i løbet af den første uge efter vaccinationen. Ingen bivirkninger involverende infektioner blev observeret i fase 1/2-studier.

Pædiatrisk population

I fase 1- til fase 3-studierne fik 234 børn og unge i alderen 6-17 år en dosis Ervebo.

Ervebos sikkerhedsprofil hos børn og unge i alderen 6-17 år var generelt sammenlignelig med den, der blev observeret hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, virale vacciner, ATC-kode: J07BX02

Virkningsmekanisme

Ervebo består af en levende, svækket, rekombinant vesikulær stomatitisvirusbaseret vektor, der udtrykker det kappebærende glykoproteinen af Zaire-ebolavirus (rVSVΔG-ZEBOV-GP). Immunisering af personer med vaccinen medfører immunrespons og beskyttelse mod Zaire-ebolavirus sygdom (EVD). De relative bidrag fra den innate, humorale og cellemedierede immunitet til beskyttelse mod Zaire-ebolavirus er ukendt.

Klinisk immunogenicitet og virkning

Det kliniske udviklingsprogram omfattede fem kliniske fase 2/3-studier (protokol 009-012 og 018). Alle forsøgspersoner fik en enkelt dosis af vaccinen.

Klinisk virkning

Ervebos kliniske virkning blev vurderet i protokol 010.

Protokol 010 (studie med ringvaccination) var et åbent, randomiseret fase 3-klyngestudie med ringvaccination (vaccination af kontakter og kontakter til kontakter til indekstilfælde af ebola), der vurderede Ervebos virkning og sikkerhed i Guinea. I dette studie blev 9.096 forsøgspersoner ≥ 18 år, som blev betragtet som kontakter og kontakter til kontakter til et indekstilfælde med laboratoriebekræftet EVD, randomiseret til øjeblikkelig vaccination (4.539 forsøgspersoner i 51 klynger) eller vaccination med 21 dages forsinkelse (4.557 forsøgspersoner i 47 klynger) med Ervebo. Af disse 9.096 forsøgspersoner fik 4.160 Ervebo (2.119 forsøgspersoner blev vaccineret i armen med øjeblikkelig vaccination, og 2.041 forsøgspersoner blev vaccineret i armen med forsinket

vaccination). Medianalderen blandt kontakter og kontakter til kontakter, der afgav samtykke, var 35 år. Den endelige primære analyse inkluderede 2.108 forsøgspersoner (51 klynger), der blev vaccineret i armen med øjeblikkelig vaccination, og 1.429 forsøgspersoner (46 klynger), som var egnede og havde afgivet samtykke på dag 0, blev vaccineret i armen med forsinket vaccination.

Den endelige primære analyse gik ud på at vurdere virkningen over for laboratoriebekræftet EVD ved at sammenligne incidensen af tilfælde, der forekom 10 til 31 dage efter randomisering for dem, som blev vaccineret i ringene med øjeblikkelig vaccination, *versus* incidensen af tilfælde for forsøgspersoner, der afgav samtykke på dag 0 i ringene med forsinket vaccination. Virkningen af vaccinen var 100% (ikke-justeret 95% CI: 63,5% til 100%; 95% CI (justeret for multiplicitet): 14,4% til 100%) (0 tilfælde i armen øjeblikkelig vaccination; 10 tilfælde i 4 ringe i armen med forsinket vaccination). Randomisering blev stoppet efter en interimanalyse med $p=0,0036$, som ikke nåede det præspecificerede alfaniveau på 0,0027. Ud af 10 tilfælde var 7 tilfælde i kontakter og 3 tilfælde i kontakter til kontakter. Der er stadig usikkerhed omkring niveauet, varigheden og typen af beskyttelse i betragtning af de metodologiske begrænsninger og de usædvanlige omstændigheder, der blev oplevet under studiet.

Klinisk immunogenicitet

Ingen immunkorrelater for beskyttelse er defineret.

Protokol 009, *Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia* (PREVAIL), var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2-studie, der vurderede sikkerheden og immunogeniciteten af ebola-vaccinekandidater, herunder Ervebo. Dette studie sammenlignede Ervebo med placebo i form af normal saltvandsopløsning hos 1.000 voksne ≥ 18 år i Liberia.

Protokol 011 med titlen *Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola* (STRIVE) var et randomiseret, åbent fase 2/3-studie, der vurderede Ervebos sikkerhed og immunogenicitet hos voksne ≥ 18 år, der arbejdede i sundhedsfaciliteter eller med frontlinjeaktiviteter relateret til ebola-responsen i Sierra Leone. I dette studie blev 8.673 voksne forsøgspersoner inkluderet, og 8.651 med validt samtykke blev randomiseret til øjeblikkelig (inden for 7 dage efter inklusion) eller udskudt (18-24 uger efter inklusion) vaccination med Ervebo. Et immunogenicitets-understudie inkluderede 508 forsøgspersoner, der blev vaccinerede og leverede prøver til vurdering af immunogenicitet.

Protokol 012 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie, der vurderede sikkerheden og immunogeniciteten af tre *consistency lots* og et højdosis-lot (ca. fem gange højere end dosis i *consistency lots* og den dosis, der anvendtes i andre fase 2/3-studier) af Ervebo sammenlignet med placebo i form af normal saltvandsopløsning. I alt blev 1.197 raske forsøgspersoner i alderen 18-65 år inkluderet i USA, Canada og Spanien.

Protokol 018 var et åbent fase 3-studie udført i Guinea, der vurderede Ervebos sikkerhed og immunogenicitet hos vaccinerede frontlinjemedarbejdere i alderen 18 år og derover, som blev implementeret som del B af fase 3-studiet med ringvaccination for protokol 010. I dette studie blev i alt 2.115 forsøgspersoner inkluderet, og 2.016 forsøgspersoner blev vaccineret med Ervebo. Et immunogenicitets-understudie inkluderede 1.217 forsøgspersoner, der blev vaccinerede og leverede prøver til vurdering af immunogenicitet.

Der er udført immunogenicitetstestning i protokol 009, protokol 011, protokol 012 og protokol 018. Denne omfatter en vurdering af bindende immunoglobulin G (IgG) specifikt for oprenset Kikwit ZEBOV GP ved valideret GP-ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) samt valideret neutralisering af vaccinevirus med en neutraliserende plaquereduktionsprøve (PRNT).

Som vist i tabel 2 og 3 steg de geometriske middeltitre (GMT) for GP-ELISA og PRNT i perioden fra før vaccinationen til efter vaccinationen. Over 93,8% af vaccinemodtagerne opfyldte kriterierne for serorespons, defineret som en stigning på ≥ 2 gange i forhold til *baseline* og ≥ 200 EU/ml på et vilkårligt tidspunkt efter vaccinationen ved GP-ELISA og over 80,4% af forsøgspersonerne opfyldte kriterierne for serorespons defineret som en stigning på ≥ 4 gange i forhold til *baseline* på et vilkårligt

tidspunkt efter vaccinationen ved PRNT. Over 80,1% af forsøgspersonerne fortsatte med at opfylde kriterierne for serorespons ved GP-ELISA og over 63,5% af vaccinemodtagerne fortsatte med at opfylde kriterierne for serorespons ved PRNT i måned 12. Den kliniske relevans af immunogenicitetsdata er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Immunogenicitetsdata blev indhentet i protokol 009 i Liberia, protokol 011 i Sierra Leone, protokol 012 i USA, Canada og Europa og protokol 018 i Guinea. Gammabestråling af prøver (fra områder berørt af ebolaudbrud) blev udført for at reducere risikoen for vildtype ebola-virusinfektion hos laboratoriepersonale, men øgede GP-ELISA-immunrespons før vaccinationen med ca. 20% og nedsatte GP-ELISA- og PRNT-immunrespons efter vaccinationen med ca. 20%. Gammabestråling, seropositivitet ved *baseline* og andre faktorer resulterer i et højere immunrespons i protokol 012.

Tabel 2. Oversigt over geometriske middeltitre for GP-ELISA fra protokol 009, 011, 012 og 018 kliniske studier

Studie	<i>Baseline</i> GMT (n) [95% CI]	Måned 1 GMT (n) [95% CI]	Måned 6 GMT (n) [95% CI]	Måned 12* GMT (n) [95% CI]	Måned 24 GMT (n) [95% CI]
Protokol 009 [§]	117,9 (464) [107,9; 128,7]	994,7 (475) [915,0; 1.081,3]	712,2 (477) [659,4; 769,3]	661,4 (475) [613,2; 713,4]	NA
Protokol 011 [§]	92,7 (503) [85,3; 100,9]	964,3 (443) [878,7; 1.058,3]	751,8 (383) [690,6; 818,4]	760,8 (396) [697,6; 829,8]	NA
Protokol 012					
<i>Combined Consistency Lots-gruppen</i>	<36,11 (696) [<36,11; <36,11]	1.262,0 (696) [1.168,9; 1.362,6]	1.113,4 (664) [1.029,5; 1.204,0]	1.078,4 (327) [960,6; 1.210,7]	920,3 (303) [820,4; 1.032,3]
Højdosis-gruppen	<36,11 (219) [<36,11; <36,11]	1.291,9 (219) [1.126,9; 1.481,2]	1.189,5 (215) [1.036,7; 1.364,9]	1.135,5 (116) [934,8; 1.379,3]	1.009,1 (105) [830,0; 1.226,7]
Placebogruppen	<36,11 (124) [<36,11; <36,11]	<36,11 (124) [<36,11; <36,11]	<36,11 (123) [<36,11; <36,11]	<36,11 (65) [<36,11; <36,11]	<36,11 (65) [<36,11; <36,11]
Protokol 018 [§]	78,3 (1.123) [74,7; 82,0]	1.106,5 (1.023) [1.053,4; 1.162,2]	1.008,8 (75) [849,8; 1.197,6]	NA	NA
<p>Fuldt analysesæt-populationen var den primære population til immunogenicitetsanalyserne i protokol 009, 011 og 018 og består af alle vaccinerede forsøgspersoner med serologiske data, som fik udtaget en serumprøve inden for et acceptabelt tidsrum.</p> <p>Per-protokol-immunogenicitetspopulationen var den primære population til immunogenicitetsanalyserne i protokol 012 og inkluderer alle forsøgspersoner, som overholdt protokollen, blev vaccineret, var seronegative på dag 1, og som fik udtaget en serumprøve på et eller flere tidspunkter inden for et acceptabelt tidsrum.</p> <p>n = Antal forsøgspersoner, der bidrager til analysen.</p> <p>CI = Konfidensinterval; GP-ELISA = <i>Anti-Glycoprotein Human Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (EU/ml); GMT = Geometrisk middeltiter</p> <p>*Protokol 011 fra måned 9-12</p> <p>[§]I protokol 009, 011 og 018 blev der anvendt gammabestråling af prøver for at reducere risikoen for vildtype ebola-virusinfektion hos laboratoriepersonale.</p>					

Tabel 3. Oversigt over geometriske middeltitre for PRNT fra protokol 009, 011, 012 og 018 kliniske studier

Studie	Baseline GMT (n) [95% CI]	Måned 1 GMT (n) [95% CI]	Måned 6 GMT (n) [95% CI]	Måned 12* GMT (n) [95% CI]	Måned 24 GMT (n) [95% CI]
Protokol 009 [§]	<35 (428) [<35 ; <35]	116,8 (477) [106,0; 128,8]	76,8 (477) [69,9; 84,4]	100,4 (476) [91,4; 110,3]	NA
Protokol 011 [§]	<35 (438) [<35 ; <35]	116,0 (437) [105,7; 127,4]	95,3 (382) [86,3; 105,3]	119,9 (396) [107,9; 133,2]	NA
Protokol 012					
Combined Consistency Lots-gruppen	<35 (696) [<35 ; <35]	202,1 (696) [187,9; 217,4]	266,5 (664) [247,4; 287,0]	271,4 (327) [243,4; 302,7]	267,6 (302) [239,4; 299,2]
Højdosis-gruppen	<35 (219) [<35 ; <35]	236,1 (219) [207,4; 268,8]	302,1 (215) [265,2; 344,1]	323,7 (116) [269,5; 388,8]	342,5 (105) [283,4; 414,0]
Placebogruppen	<35 (124) [<35 ; <35]	<35 (123) [<35 ; <35]	<35 (123) [<35 ; <35]	<35 (65) [<35 ; <35]	<35 (65) [<35 ; <35]
Protokol 018 [§]	<35 (1.107) [<35 ; <35]	160,0 (1.024) [151,6; 168,9]	117,0 (75) [96,0; 142,6]	NA	NA
<p>Fuldt analysesæt-populationen var den primære population til immunogenicitetsanalyserne i protokol 009, 011 og 018 og består af alle vaccinerede forsøgspersoner med serologiske data, som fik udtaget en serumprøve inden for et acceptabelt tidsrum.</p> <p>Per-protokol-immunogenicitetspopulationen var den primære population til immunogenicitetsanalyserne i protokol 012 og inkluderer alle forsøgspersoner, som overholdt protokollen, blev vaccineret, var seronegative på dag 1, og som fik udtaget en serumprøve på et eller flere tidspunkter inden for et acceptabelt tidsrum.</p> <p>n = Antal forsøgspersoner, der bidrager til analysen.</p> <p>CI = Konfidensinterval; GMT = Geometrisk middeltiter; PRNT = Neutraliserende plaquereduktionsprøve</p> <p>*Protokol 011 fra måned 9-12</p> <p>[§]I protokol 009, 011 og 018 blev der anvendt gammabestråling af prøver for at reducere risikoen for vildtype ebola-virusinfektion hos laboratoriepersonale.</p>					

Pædiatrisk population

Virningen hos børn er ikke undersøgt. I et fase I-studie med børn i alderen 6-17 år (medianalder = 10) var ikke-validerede ELISA- og PsVNA (*Pseudovirion Neutralization Assay*)-resultater på dag 28 og 180 efter vaccinationen sammenlignelige med dem, der blev observeret hos voksne i samme studie (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Ervebo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse af ebolasygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Når Ervebo blev administreret til hunrotter, blev der påvist antistoffer mod vaccinevirus i fostre og afkom, sandsynligvis på grund af henholdsvis transplacental overførsel under drægtighed og erhvervelse af antistoffer fra moderen under diegivning (se pkt. 4.6).

Ervebo givet til hunrotter viste ingen indvirkning på parring, fertilitet eller den embryonale/føtale udvikling.

Ervebo givet til hunrotter viste ingen indvirkning på udviklingen eller adfærden hos afkommet.

Miljørisikovurdering

Vaccinevirussen er en genetisk modificeret organisme (GMO). Der blev udført en miljørisikovurdering for at fastslå den potentielle indvirkning af vaccinen på menneskers helbred og miljøet. Da denne vaccine er baseret på VSV, der er en kendt patogen hos husdyr (f.eks. heste, kvæg, grise), omfattede risikovurderingen arter, der er relevante for vildtype (wt) VSV-fundamentet i denne vaccine.

I et biodistributionsstudie med ikke-humane primater blev vaccine-RNA påvist i lymfoide organer op til 112 dage efter vaccinationen. Infektøs virus blev dog påvist ved dag 1, og vedvarende infektøs virus blev ikke påvist på noget efterfølgende målt tidspunkt (dag 56, 84 og 112).

På baggrund af begrænset udskillelse hos voksne, resultaterne af et toksicitetsstudie med ikke-humane primater og manglende horisontal overførsel hos grise anses den samlede risiko ved Ervebo for menneskers helbred og miljøet at være ubetydelig. For en sikkerheds skyld bør vaccinerede personer dog forsøge at undgå at husdyr eksponeres for blod og kropsvæsker i mindst 6 uger efter vaccinationen for at undgå den teoretiske risiko for spredning af vaccinevirus. Personer, som udvikler vesikulært udslæt efter at have fået vaccinen, skal tildække vesiklerne, indtil de er helet. Dæk vaccinationsstedet eller eventuelle vesikler med en passende bandage (f.eks. enhver type selvklæbende bandage eller gaze og plaster), som danner en beskyttende fysisk barriere, der beskytter mod direkte kontakt med vesikelvæske (se pkt. 4.2). Bandagen kan fjernes, når der ikke er synlige tegn på væskelækage. For at undgå utilsigtet eksponering af husdyr må medicinsk affald og andre rengøringsmaterialer ikke komme i kontakt med husdyr.

Se pkt. 4.4 og 6.6 for yderligere oplysninger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Rekombinant human serumalbumin
Trometamol-buffer
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares og transporteres nedfrosset ved -80 °C til -60 °C.

Efter optøning skal vaccinen bruges straks. Data for i-brug-stabilitet har dog vist, at vaccinen efter optøning kan opbevares i op til 14 dage ved 2 °C – 8 °C inden brug. Efter 14 dage skal vaccinen

bruges eller kasseres. Når vaccinen tages ud af fryseren, skal den både markeres med datoen for, hvornår den er taget ud af fryseren og også en ny kasseringsdato (i stedet for den påtrykte udløbsdato). Vaccinen må ikke nedfryses igen efter optøning.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Opløsning til 1 dosis i et hætteglas (type I-glas) med en prop (chlorobutyl) og et flip-off plastiklåg med aluminiumsforsegling.

Pakning med 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- Vaccinen opbevares nedfrosset ved -80 °C til -60 °C og skal tages ud af fryseren og optøs i mindre end 4 timer, indtil der ikke er synlig is. Hætteglasset må ikke optøs i køleskab, da det ikke kan garanteres, at hætteglasset vil blive optøet på mindre end 4 timer. Efter optøning skal hætteglasset vendes forsigtigt flere gange, før indholdet trækkes op i sprøjten. Vaccinen skal fremstå som en farveløs til let brungul væske uden synlige partikler. Kasser vaccinen, hvis den indeholder partikler.
- Træk hele indholdet af vaccinen op af hætteglasset med en steril kanyle og sprøjte.

Hvis det er muligt, skal affaldsvæske fra vask af øjne opsamles og dekontamineres, før det hældes i afløbet.

Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til institutionens retningslinjer for genetisk modificerede organismer eller biologisk risikomateriale efter behov.

I tilfælde af brud/spild har desinficerende midler som aldehyder, alkoholer og rengøringsmidler vist sig at reducere det virale infektionspotentiale efter kun et par minutter.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1392/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. november 2019

Dato for seneste fornyelse: 15. september 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING I HÆTTEGLAS - PAKNING MED 10

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ervebo injektionsvæske, opløsning
Ebola-Zaire-vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP, levende)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis (1 ml):
Ebola-Zaire-vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP, levende, svækket) \geq 72 millioner pfu

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Rekombinant, human serumalbumin, trometamol-buffer, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset ved $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Hætteglasset må ikke optøs i køleskab. Må ikke nedfryses igen.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette produkt indeholder genetisk modificerede organismer.
Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til institutionens retningslinjer for genetisk modificerede organismer eller biologisk risikomateriale efter behov.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1392/001 - pakning med 10

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Ervebo injektionsvæske, opløsning
rVSVΔG-ZEBOV-GP, levende
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis

6. ANDET

Dette produkt indeholder GMO.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ervebo injektionsvæske, opløsning Ebola-Zaire-vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP, levende)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du vaccineres, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Ervebo
3. Sådan får du Ervebo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

- Ervebo er en vaccine til voksne i alderen 18 år og derover.
- Ervebo gives for at beskytte dig mod ebola forårsaget af Zaire-ebolavirus, som er en type ebolavirus. Denne vaccine beskytter dig ikke mod de andre typer af ebolavirus.
- Da Ervebo ikke indeholder hele ebola-virussen, kan Ervebo ikke give dig ebola.

Sundhedspersonalet kan anbefale dig at få denne vaccine i en nødsituation, der involverer spredning af ebola.

Hvad er ebola?

- Ebola er en alvorlig sygdom forårsaget af en virus. Hvis du får ebola, kan du dø. Personer får ebola fra andre personer eller dyr, som er inficerede med ebola, eller som er døde af ebola.
- Du kan få ebola fra blod eller kropsvæsker såsom urin, afføring, spyt, opkast, sved, brystmælk og sæd og vaginalvæsker fra personer, som er inficerede med ebola-virus.
- Du kan også få ebola fra ting, der har været i kontakt med blod eller kropsvæsker fra en person eller et dyr med ebola (såsom tøj eller genstande i direkte kontakt).
- Ebola spredes ikke via luft, vand eller mad.

Sundhedspersonalet vil tale med dig, og I kan herefter sammen beslutte, om du skal have vaccinen.

2. Det skal du vide, før du får Ervebo

Du må ikke få Ervebo, hvis du

- er allergisk over for Ervebo, ris eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne vaccine (angivet i punkt 6).

Du må ikke få Ervebo, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg sundhedspersonalet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Denne vaccine beskytter ikke nødvendigvis alle, der får den, og det er ikke kendt, hvor lang tid Ervebo beskytter dig imod ebola.

Fortsæt med at følge sundhedspersonalets anbefalinger med hensyn til at beskytte dig selv imod ebolainfektion efter, at du har fået denne vaccine.

Håndvask:

Korrekt håndvask er den mest effektive måde at forhindre spredning af farlige smittekim såsom ebolavirus. Det sænker antallet af smittekim på hænderne og begrænser risikoen for spredning fra person til person.

Metoder til korrekt håndvask er beskrevet nedenfor:

- Brug sæbe og vand, når hænderne er synligt beskidte med jord, blod eller andre kropsvæsker. Det er ikke nødvendigt at anvende antimikrobielle sæber ved håndvask.
- Brug et alkoholbaseret hånddesinfektionsmiddel, når hænderne ikke er synligt beskidte. Alkoholbaseret hånddesinfektionsmiddel må ikke anvendes, når hænderne er synligt beskidte med jord, blod eller andre kropsvæsker.

I et område berørt af ebola:

Ved ophold i et område, der er berørt af ebola, er det vigtigt at undgå følgende:

- Kontakt med blod og kropsvæsker (såsom urin, fæces, spyt, sved, opkast, brystmælk, sæd og vaginalvæsker).
- Genstande som kan have været i kontakt med en smittet persons blod eller kropsvæsker (såsom tøj, sengetøj, kanyler og medicinsk udstyr).
- Deltagelse i begravelse eller begravelsesritualer, der kræver håndtering af liget af en person, som er død af ebola.
- Kontakt med flagermus og menneskeaber og aber eller blod, væsker og råt kød tilberedt fra disse dyr ("bushmeat") eller kød fra en ukendt kilde.
- Kontakt med sæd fra en mand, som har haft ebola. Du skal følge sikker sex-praksis, indtil du ved, at virussen er forsvundet fra sæden.

I tilfælde af udslæt:

Hvis du får et udslæt på et sted, hvor huden ikke er intakt, efter at have fået Ervebo, skal du tildække det, indtil huden er helet. Læg de anvendte plastre og bandager i en forseglet beholder, hvis det er muligt, og smid dem i skraldespanden for at forhindre, at personer med et svagt immunsystem eller dyr kommer i kontakt med dem.

Kontakt sundhedspersonalet, før du får Ervebo, hvis du:

Har haft allergiske reaktioner over for vacciner eller lægemidler

- Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion over for en vaccine eller et lægemiddel, skal du tale med sundhedspersonalet, før du får denne vaccine.

Har et svækket immunsystem

Hvis dit immunsystem er svækket (hvilket betyder, at kroppen har sværere ved at bekæmpe sygdomme), kan du måske ikke få Ervebo. Du har måske et svækket immunsystem, hvis:

- du har hiv eller aids.
- du tager visse lægemidler, der svækker dit immunsystem, som f.eks. immundæmpende midler eller kortikosteroider.
- du har kræft eller en blodsygdom, der svækker dit immunsystem.
- en i din familie har et svagt immunsystem.

Hvis du tror, at du har et svagt immunsystem, skal du spørge sundhedspersonalet, om du skal have denne vaccine. Hvis du får vaccinen og har et svagt immunsystem, virker vaccinen måske ikke så godt som hos personer med et normalt immunsystem.

Er i kontakt med højrisikopersoner

Fortæl det altid til sundhedspersonalet, hvis du i de første 6 uger efter at have fået Ervebo muligvis vil være i tæt kontakt med eller i samme husstand som:

- børn under 1 år
- en person, der kan være gravid eller ammer
- en person, der har et svagt immunsystem.

Dette skyldes, at du kan overføre vaccinevirus til dem gennem dine kropsvæsker.

Planlægger at donere blod

- Du må ikke donere blod i mindst 6 uger efter at have fået denne vaccine.

Er i kontakt med husdyr (landbrugsdyr)

Undgå at husdyr (landbrugsdyr) kommer i tæt kontakt med dit blod eller kropsvæsker i mindst 6 uger efter, at du har fået vaccinen. Dette skyldes, at der er en risiko for, at du kan overføre vaccinevirus til husdyr.

Har feber (forhøjet temperatur)

- Hvis du har feber (forhøjet temperatur), skal du tale med sundhedspersonalet, før du får Ervebo. Vaccinationen skal måske udskydes, indtil feberen er væk.
- En mindre infektion, som f.eks. en forkølelse, bør ikke være et problem, men tal med sundhedspersonalet, inden du får Ervebo.

Har en blødningssygdom eller let får blå mærker

- Fortæl sundhedspersonalet, hvis du har et problem med blødning eller let får blå mærker. Ervebo kan medføre blødning eller give blå mærker på det sted, hvor vaccinen indsprøjtes.

Testning for ebola efter du har fået Ervebo

- Du kan teste positiv for ebola, efter du har fået Ervebo. Det betyder ikke, at du har ebola. Fortæl sundhedspersonalet, at du har fået Ervebo. Sundhedspersonalet skal måske udføre en anden test.

Børn og unge

Hvis du eller dit barn er under 18 år, skal du tale med sundhedspersonalet. Det er ukendt, om den er sikker og virker hos børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Ervebo

Fortæl altid sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin eller vacciner.

Ingen studier har undersøgt, hvordan anden medicin eller vacciner og Ervebo kan påvirke hinandens virkning. Ervebo bør ikke anvendes sammen med andre vacciner.

Hvis du planlægger at få blod eller blodprodukter

Du må ikke få denne vaccine samtidig med, at du får blod eller blodprodukter. Ervebo virker muligvis ikke så godt, hvis du får blod eller blodprodukter 3 måneder før eller op til 1 måned efter vaccinationen.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge sundhedspersonalet til råds, før du får denne vaccine. De vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal have Ervebo.

- Du må ikke blive gravid i 2 måneder efter at have fået Ervebo. Kvinder, som kan blive gravide, skal bruge en sikker præventionsmetode. Det er ukendt, om Ervebo kan skade dig eller dit ufødte barn. Det er også ukendt, om det kan overføres til dit barn via modermælken.
- Hvis du muligvis kommer i tæt kontakt med eller er i samme husstand som en person, der kan være gravid eller ammer, inden for 6 uger efter at du har fået Ervebo, skal du fortælle det til sundhedspersonalet. Dette skyldes, at du kan overføre vaccinen til dem gennem dine kropsvæsker.

Ervebo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Ervebo

Ervebo gives af sundhedspersonalet. Det gives som en enkelt injektion (dosis på 1 ml) i den øverste del af armen eller på ydersiden af låret.

Spørg sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Ervebo kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger:

Alvorlige bivirkninger er sjældne. Søg straks lægehjælp, hvis du får symptomer på en allergisk reaktion, som kan omfatte:

- hvæsende vejrtrækning eller problemer med at trække vejret
- hævelse af ansigtet, læberne, tungen eller andre kropsdele
- udbredt kløe, rødmen, blussen eller kløende knopper på huden.

Andre bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine
- Ledsmerter
- Muskelsmerter
- Feber
- Træthedsfølelse
- Smerter, hævelse eller rødme på injektionsstedet.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter
- Kvalme
- Hududslæt
- Hævede led
- Kulderystelser
- Øget svedtendens.

Antallet af visse hvide blodlegemer kan falde til under det normale niveau efter vaccinationen, men er ikke forbundet med sygdom og vender tilbage til det normale igen.

De fleste bivirkninger forsvinder inden for et par dage. Ledsmerter og -hævelse kan vare i uger eller måneder hos nogle personer. Hos nogle kan ledsmerter og -hævelse vende tilbage efter først at være forsvundet.

Kontakt sundhedspersonalet, hvis du får en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Yderligere bivirkninger hos børn og unge

Vaccinen er blevet undersøgt hos et mindre antal børn og unge i alderen 6-17 år. Generelt var de bivirkninger, der blev set hos børn og unge, de samme som hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med sundhedspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasetiketten og den ydre karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares og transporteres nedfrosset ved $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Efter optøning skal vaccinen bruges straks. Efter optøning kan vaccinen dog opbevares i op til 14 dage ved $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ inden brug. Efter de 14 dage skal vaccinen enten bruges eller kasseres. Vaccinen må ikke nedfryses igen efter optøning.
- Når vaccinen tages ud af fryseren, skal den både markeres med datoen for, hvornår den er taget ud af fryseren og også en ny kasseringsdato (i stedet for den påtrykte udløbsdato).
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Brug ikke vaccinen, hvis du bemærker partikler i væsken.
- Spørg sundhedspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ervebo indeholder:

- Aktivt stof: en levende Vesikulær Stomatitis Virus, hvis overfladeprotein er erstattet med overfladeproteiner fra Zaire-ebolavirus (rVSVΔG-ZEBOV-GP).

En dosis (1 ml) indeholder:

Ebola-Zaire-vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2} levende, svækket) ≥ 72 millioner pfu³

¹Rekombinant Vesikulær Stomatitis Virus (rVSV) af Indiana-stammen med deletion af det kappebærende VSV-glykoprotein (G), der er erstattet med overfladeglykoproteinet (GP) fra Zaire-ebolavirus (ZEBOV) af Kikwit 1995-stammen

²Produceret på Vero-celler

³pfu= plaquedannende enheder

Dette produkt indeholder genetisk modificerede organismer (GMO'er).

Denne vaccine indeholder spor af risprotein.

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis.

- Øvrige indholdsstoffer: rekombinant, human serumalbumin, trometamol-buffer, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

- Ervebo er en injektionsvæske, opløsning.
- Ervebo er en farveløs til let brungul væske.
- Ervebo fås i en pakning med 10 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

Fremstiller

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386,1.520,4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Ervebo på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:
<http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

<----->

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Standardforholdsregler ved pleje af patienter med kendt eller mistænkt ebola-sygdom

Vaccination med Ervebo fjerner ikke nødvendigheden af standardforholdsregler ved pleje af patienter med kendt eller mistænkt ebola-sygdom. **Alle sundhedspersoner og andre hjælpepersoner, som er blevet vaccineret, må ikke ændre praksis med hensyn til sikker injektion, hygiejne og personligt beskyttelsesudstyr (PPE) efter vaccination.**

Standardforholdsregler i henhold til WHO inkluderer følgende:

- Basal håndhygiejne
- Respirationshygiejne
- Anvendelse af personligt beskyttelsesudstyr (til beskyttelse mod stænk/sprøjt eller anden kontakt med inficeret materiale)
- Sikker injektionspraksis
- Sikker begravelsespraksis

Sundhedspersonale, der plejer patienter med mistænkt eller bekræftet ebolavirus, skal anvende ekstra foranstaltninger til infektionsbekæmpelse for at undgå kontakt med patientens blod og kropsvæsker samt kontaminerede overflader eller kontamineret materiale såsom tøj eller sengetøj.

Sundhedspersonale, der er i tæt kontakt (inden for 1 meter) med patienter med ebola-virus sygdom, skal anvende ansigtsskærm (ansigtsvisir eller en medicinsk ansigtsmaske og beskyttelsesbriller), en ren, ikke-steril langærmet kittel og handsker (sterile handsker ved nogle indgreb).

Laboratoriepersonale er også i risikogruppen. Prøvemateriale, der er udtaget fra mennesker og dyr med henblik på undersøgelse for ebolainfektion, skal håndteres af uddannet personale og behandles i laboratorier med egnet laboratorieudstyr.

Den person, der giver vaccinen, skal råde vaccinemodtagerne til fortsat at beskytte sig med følgende forholdsregler:

- Håndvask
- Undgå kontakt med blod og kropsvæsker
- Sikker begravelsespraksis
- Sikker sex
- Undgå kontakt med flagermus og ikke-humane primater eller blod, væsker og rå kød tilberedt fra disse dyr ("bushmeat") eller kød fra en ukendt kilde.

Instruktioner vedrørende håndtering af vaccinen før administration

- Ervebo opbevares nedfrosset ved -80 °C til -60 °C og skal tages ud af fryseren og optøs i mindre end 4 timer, indtil der ikke er synlig is. Hætteglasset må ikke optøs i køleskab, da det ikke kan garanteres, at hætteglasset vil blive optøet på mindre end 4 timer. Efter optøning skal hætteglasset vendes forsigtigt flere gange før indholdet trækkes op i sprøjten.
- Efter optøning skal Ervebo bruges straks. Data for i-brug-stabilitet har dog vist, at efter optøning kan vaccinen opbevares i op til 14 dage ved 2 °C – 8 °C inden brug. Efter 14 dage skal vaccinen bruges eller kasseres. Når vaccinen tages ud af fryseren, skal den både markeres med datoen for, hvornår den er taget ud af fryseren og også en ny kasseringsdato (i stedet for den påtrykte udløbsdato). Vaccinen må ikke nedfryses igen efter optøning.
- Ervebo er en farveløs til let brungul væske. Kassér vaccinen, hvis den indeholder partikler.
- Ervebo skal administreres intramuskulært. Vaccinen må ikke injiceres intravaskulært. Der foreligger ingen data om subkutan eller intradermal administration.
- Ervebo må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i samme sprøjte.
- Træk hele indholdet af Ervebo op af hætteglasset med en steril kanyle og sprøjte. Det foretrukne injektionssted er deltoidområdet i den ikke-dominerende arm eller i det øvre anterolaterale

område af låret. Dæk injektionsstedet med gaze eller en bandage (f.eks. enhver type selvklæbende bandage eller gaze og plaster), som danner en beskyttende fysisk barriere, der beskytter mod direkte kontakt med vesikelvæske. Bandagen kan fjernes, når der ikke er synlige tegn på væskelækage.

- Ikke anvendt vaccine samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til institutionens retningslinjer for genetisk modificerede organismer eller biologisk risikomateriale efter behov. I tilfælde af brud/spild har desinficerende midler som aldehyder, sprit og rengøringsmidler vist sig at reducere viralt infektionspotentiale efter kun et par minutter. Hvis det er muligt, skal affaldsvæske fra vask af øjne opsamles og dekontamineres, før det hældes i afløbet.