

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

Ervebo soluzione iniettabile
Vaccino contro il virus Ebola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivo)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 mL) contiene:

Vaccino contro il virus Ebola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2} vivo attenuato) ≥ 72 milioni di pfu³
¹Virus ricombinante della stomatite vescicolare (rVSV), ceppo Indiana, con delezione della glicoproteina (G) dell'involucro del VSV, sostituita con la glicoproteina (GP) di superficie del virus Ebola Zaire (ZEBOV), ceppo Kikwit 1995

²Prodotto su cellule Vero

³pfu = unità formanti placche

Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).
Questo vaccino contiene tracce di proteina del riso. Vedere paragrafo 4.3.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile
La soluzione è un liquido da incolore a leggermente brunastro-giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ervebo è indicato per l'immunizzazione attiva di individui di età pari o superiore a 18 anni per la protezione contro la malattia da virus Ebola (*Ebola Virus Disease*, EVD) causata dal virus Ebola Zaire (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Ervebo deve essere impiegato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ervebo deve essere somministrato da un operatore sanitario formato.

Posologia

Individui di età pari o superiore a 18 anni: una dose (1 mL) (vedere paragrafo 5.1).

La necessità di una dose di richiamo non è stata stabilita.

Popolazione pediatrica

La sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia di Ervebo nei bambini di età compresa tra 1 e 17 anni non sono state ancora stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Modo di somministrazione

Per le precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le precauzioni relative a scongelamento, manipolazione e smaltimento del vaccino, vedere paragrafo 6.6.

Ervebo deve essere somministrato per via intramuscolare (i.m.). Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio non dominante o l'area anterolaterale superiore della coscia. Non iniettare il vaccino per via intravascolare. Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione per via sottocutanea o intradermica.

Coprire il sito di iniezione del vaccino o qualsiasi vescicola con un bendaggio adeguato (ad es., qualsiasi bendaggio adesivo o garza e nastro adesivo) che fornisce una barriera fisica di protezione contro un contatto diretto (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Il bendaggio può essere rimosso in assenza di perdite visibili di fluido.

Il vaccino non deve essere miscelato all'interno della stessa siringa con altri vaccini o medicinali.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla proteina del riso elencata al paragrafo 2.

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 tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico e una supervisione adeguati devono sempre essere prontamente disponibili in caso di un evento anafilattico a seguito della somministrazione del vaccino.

Durata della protezione

La vaccinazione con Ervebo può non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati. L'efficacia del vaccino è stata stabilita nel periodo da ≥ 10 a ≤ 31 giorni dopo la vaccinazione, tuttavia, la durata della protezione non è nota (vedere paragrafo 5.1). **Pertanto, l'uso di altre misure di controllo dell'Ebola non deve essere interrotto.**

La vaccinazione dei contatti dei casi di Ebola deve avvenire il prima possibile (vedere paragrafo 5.1).

Precauzioni standard nella cura di pazienti con malattia da Ebola nota o sospetta

La vaccinazione con Ervebo non elimina la necessità di precauzioni standard nella cura di pazienti con malattia da Ebola nota o sospetta. **Tutti gli operatori sanitari e gli altri operatori ausiliari che sono**

stati vaccinati non devono modificare le loro pratiche riguardo le norme di sicurezza durante l'iniezione, l'igiene e i dispositivi di protezione individuale (DPI) dopo la vaccinazione.

Gli operatori sanitari che forniscono assistenza a pazienti con virus Ebola, sospetto o confermato, devono applicare ulteriori misure di controllo delle infezioni per prevenire il contatto con il sangue e i fluidi corporei del paziente e con superfici o materiali contaminati come indumenti e biancheria da letto. I campioni prelevati da esseri umani e animali, per le indagini sull'infezione da Ebola, devono essere manipolati da personale formato ed esaminati in laboratori adeguatamente attrezzati.

I vaccinatori devono informare i soggetti vaccinati di continuare a proteggersi con misure adeguate.

Individui immunocompromessi

La sicurezza e l'efficacia di Ervebo non sono state valutate negli individui immunocompromessi. Gli individui immunocompromessi possono non rispondere ad Ervebo come gli individui immunocompetenti. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Ervebo in individui con condizioni note di immunocompromissione o in terapia immunosoppressiva, comprese le condizioni indicate di seguito:

- Immunodeficienza umorale o cellulare severa (primaria o acquisita), ad es., immunodeficienza combinata severa, agammaglobulinemia e AIDS o infezione da HIV sintomatica. Non è stata stabilita una soglia per la conta dei linfociti T CD4+ da usare negli individui HIV-positivi asintomatici.
- Terapia in corso con immunosoppressori, tra cui corticosteroidi ad alte dosi. Non sono inclusi gli individui in trattamento con corticosteroidi topici, per via inalatoria o per via parenterale a bassa dose (ad es., per la profilassi dell'asma o per la terapia sostitutiva).
- Malattie del sangue quali leucemia, linfomi di qualsiasi tipo o altre neoplasie maligne che interessano i sistemi ematopoietico e linfatico.
- Anamnesi familiare di immunodeficienza congenita o ereditaria, a meno che non sia dimostrata l'immunocompetenza del potenziale destinatario del vaccino.

Donne in gravidanza e allattamento

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Ervebo durante la gravidanza. Vedere paragrafo 4.6.

Trasmissione

Il virus vaccinico può essere presente nei fluidi biologici come sangue, urina, saliva, liquido seminale, fluidi vaginali, umor acqueo, latte materno, feci, sudore, liquido amniotico e placenta. È stato rilevato RNA del virus vaccinico mediante PCR nel plasma della maggior parte dei soggetti adulti. È stato rilevato RNA del virus vaccinico principalmente dal Giorno 1 al Giorno 7. L'eliminazione del virus vaccinico nelle urine o saliva è stata rilevata mediante PCR in 19 su 299 soggetti adulti e nelle vescicole cutanee in 4 su 10 soggetti adulti. È stato rilevato RNA del virus vaccinico in una vescicola cutanea 12 giorni dopo la vaccinazione in un soggetto su quattro.

L'eliminazione virale è stata osservata più frequentemente nei bambini e negli adolescenti (28/39) rispetto agli adulti.

La trasmissione del virus vaccinico per diretto contatto personale viene accettata come possibilità teorica. I soggetti che ricevono il vaccino devono evitare un contatto diretto con individui ad alto rischio e l'esposizione a sangue e fluidi corporei di questi ultimi almeno 6 settimane dopo la vaccinazione. Gli individui ad alto rischio comprendono:

- Individui immunocompromessi e individui in terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo sopra),
- Donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6),

- Bambini di età < 1 anno.

Gli individui che sviluppano una eruzione cutanea vescicolare dopo la vaccinazione devono coprire le vescicole fino a che non siano guarite per minimizzare il rischio di una possibile trasmissione del virus vaccinico attraverso le vescicole aperte. Smaltire i bendaggi contaminati seguendo le linee guida istituzionali o la politica della gestione dei rifiuti sanitari dell'OMS. Vedere paragrafo 5.3.

Teoricamente è anche possibile la trasmissione involontaria del virus vaccinico ad animali e bestiame, vedere di seguito.

Gli individui a cui è stato somministrato Ervebo devono astenersi dalle donazioni di sangue per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione.

Trasmissione ad animali e bestiame

La trasmissione del virus vaccinico per contatto diretto con il bestiame viene accettata come possibilità teorica. L'esposizione del bestiame a sangue e fluidi corporei dei soggetti che ricevono il vaccino deve essere evitata per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione. Gli individui che sviluppano una eruzione cutanea vescicolare dopo la vaccinazione devono coprire le vescicole fino a che non siano guarite. Smaltire i bendaggi contaminati seguendo le linee guida istituzionali o la politica della gestione dei rifiuti sanitari dell'OMS. Vedere paragrafo 5.3.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata in soggetti con malattia febbrile moderata o severa. La presenza di un'infezione minore non deve comportare un rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Il vaccino deve essere somministrato con cautela negli individui affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione poiché, in questi individui possono verificarsi sanguinamenti o formazione di lividi, a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

Protezione da malattia causata da Filovirus

Il vaccino non previene la malattia causata da Filovirus diversi dal virus Ebola Zaire.

Impatto su test sierologici

Dopo la vaccinazione con Ervebo, gli individui possono risultare positivi agli acidi nucleici della glicoproteina (GP) di Ebola, agli antigeni o agli anticorpi contro la GP di Ebola, che rappresentano i bersagli di alcuni test diagnostici per Ebola. Pertanto, i test diagnostici per Ebola devono essere mirati a sezioni non-GP del virus Ebola.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose ed è considerato essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Poiché non sono disponibili dati sulla co-somministrazione di Ervebo con altri vaccini, l'uso concomitante di Ervebo con altri vaccini non è raccomandato.

Non si devono somministrare immunoglobuline (Ig) o trasfusioni di sangue o plasma in concomitanza con Ervebo. La somministrazione di immunoglobuline o trasfusioni di sangue o plasma 3 mesi prima o fino a 1 mese dopo la somministrazione di Ervebo può interferire con la risposta immunitaria attesa.

Non è noto se la somministrazione concomitante di antivirali, compresi gli interferoni, possa avere effetti sulla replicazione e sull'efficacia del virus vaccिनico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Ervebo in donne in gravidanza o donne rimaste in stato di gravidanza dopo la vaccinazione, sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). La sicurezza di Ervebo nelle donne in gravidanza non è stata stabilita.

Poiché vi sono limitazioni ai dati disponibili, compreso il numero limitato di casi, si deve usare cautela nel trarre conclusioni. La mancanza di dati affidabili sui tassi di background della gravidanza e sugli esiti neonatali nelle regioni interessate rende difficile anche una valutazione contestuale dei dati.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Ervebo durante la gravidanza. Tuttavia, considerando la severità dell'EVD, la vaccinazione non deve essere sospesa quando esiste un chiaro rischio di esposizione all'infezione da Ebola.

Si deve evitare la gravidanza per 2 mesi dopo la vaccinazione. Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace.

Allattamento

Non è noto se il virus vaccिनico sia secreto nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti dovuto all'allattamento da madri vaccinate non può essere escluso.

Non è stata condotta la valutazione del virus vaccिनico nel latte animale. Quando Ervebo è stato somministrato in femmine di ratto, sono stati rilevati anticorpi contro il virus vaccिनico nella prole, probabilmente a causa del trasferimento di anticorpi materni per via placentare durante la gestazione e tramite l'allattamento. Vedere paragrafo 5.3.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dal ricevere Ervebo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. In alcune circostanze, dove le alternative dell'allattamento al seno sono limitate, devono essere presi in considerazione la necessità immediata e i benefici per la salute del bambino e bilanciati con il bisogno da parte della madre di ricevere Ervebo. Entrambi possono presentare bisogni impellenti che devono essere considerati prima della vaccinazione della madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti della fertilità nell'uomo.

Gli studi sugli animali, condotti su femmine di ratto, non indicano effetti dannosi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di Ervebo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Ervebo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici è stata riportata molto raramente l'anafilassi (0,006 %).

Le reazioni avverse in sede di iniezione più comuni sono state dolore in sede di iniezione (70,3 %), tumefazione (16,7 %) ed eritema (13,7 %).

Le reazioni avverse sistemiche più comuni riportate dopo la vaccinazione con Ervebo sono state cefalea (36,9 %), piressia (34,3 %), mialgia (32,5 %), stanchezza (18,5 %), artralgia (17,1 %), nausea (8,0 %), brividi (6,3 %), artrite (3,7 %), eruzione cutanea (3,6 %), iperidrosi (3,2 %) e dolore addominale (1,4 %). In generale, queste reazioni sono state riportate entro 7 giorni dopo la vaccinazione e sono state di intensità da lieve a moderata e di breve durata (meno di 1 settimana).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Sintesi tabellare delle reazioni avverse considerate correlate alla vaccinazione

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario:	Reazione anafilattica	Molto raro
Patologie del sistema nervoso:	Cefalea	Molto comune
Patologie gastrointestinali:	Dolore addominale Nausea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	Eruzione cutanea [§]	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	Artralgia [§] Mialgia	Molto comune
	Artrite [§]	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Stanchezza Dolore in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione Tumefazione in sede di iniezione	Molto comune
	Brividi Iperidrosi (sudorazione)	Comune

[§]Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Artralgia e artrite

L'artralgia è stata generalmente riportata nei primi giorni dopo la vaccinazione, è stata di intensità da lieve a moderata e si è risolta entro una settimana dall'insorgenza. L'artrite (artrite, versamento articolare, tumefazione articolare, osteoartrite, monoartrite o poliartrite) è stata generalmente riportata entro le prime settimane dopo la vaccinazione. Negli studi clinici con segnalazioni di artrite, l'insorgenza mediana è stata tra 10 e 12 giorni (range da 0 a 25 giorni). L'artrite è stata riportata dai soggetti negli studi clinici con una frequenza che variava da 0 % in diversi protocolli a 23,5 % in uno studio di Fase I. La maggior parte delle reazioni di artrite sono state di severità da lieve a moderata. La durata mediana dell'artrite negli studi clinici in cui è stata segnalata l'artrite variava da 2 giorni a 81,5 giorni (compresa la durata dell'artrite ricorrente) con un massimo di 330 giorni. Le cause delle differenze nella segnalazione dell'artrite tra gli studi non sono note, ma possono essere dovute alle differenze delle popolazioni di studio o alla segnalazione dei risultati. Nello studio di Fase I con il più alto tasso di artrite, 6 su 24 pazienti (25 %) che hanno riportato artrite dopo la vaccinazione hanno avuto sintomi articolari persistenti due anni dopo la vaccinazione. In un numero ridotto di soggetti, il virus vaccinico è stato trovato in campioni di versamenti articolari, indicativo di un processo post-vaccinazione mediato dal virus.

Eruzione cutanea

Negli studi clinici l'eruzione cutanea è stata caratterizzata da diverse forme che comprendevano eruzione cutanea generalizzata (2,3 %), eruzione cutanea vescicolare (0,5 %), dermatite (0,3 %) o vasculite cutanea (0,01 %). In diversi studi clinici, è stata riportata eruzione cutanea con insorgenza mediana da 7,5 a 10,5 giorni (range da 0 a 47 giorni). La durata mediana riportata è stata tra 6 e 18 giorni. In 6 su 18 soggetti esaminati, il virus vaccinico è stato individuato in eruzioni cutanee (descritte come dermatite, vescicole o lesioni da vasculite cutanea), indicative di un processo post-vaccinazione mediato dal virus.

Riduzione transitoria della conta dei globuli bianchi

Negli studi di Fase I/II sono state osservate molto frequentemente riduzioni transitorie della conta di linfociti, neutrofili e globuli bianchi totali nei primi 3 giorni dopo la vaccinazione; questi eventi si sono generalmente risolti dopo la prima settimana dopo la vaccinazione. Non sono stati osservati eventi avversi di infezioni negli studi di Fase I/II.

Popolazione pediatrica

Negli studi di Fase da I a III, 234 bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni hanno ricevuto una dose di Ervebo.

Il profilo di sicurezza di Ervebo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni era generalmente simile a quello osservato negli adulti.

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 sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, Vaccino Virale, codice ATC: J07BX02

Meccanismo d'azione

Ervebo è costituito da un vettore basato sul virus ricombinante della stomatite vescicolare, vivo, attenuato, che esprime il gene della glicoproteina dell'involucro del virus Ebola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP). L'immunizzazione dei soggetti con il vaccino determina una risposta immunitaria e la protezione contro la malattia dal virus Ebola Zaire (*Ebola Virus Disease*, EVD). Non è noto il contributo dell'immunità innata, umorale e cellulo-mediata alla protezione contro il virus Ebola Zaire.

Efficacia e immunogenicità clinica

Il programma di sviluppo clinico ha compreso cinque studi clinici di Fase II/III (Protocolli 009-012 e 018). Tutti i soggetti hanno ricevuto una singola dose di vaccino.

Efficacia clinica

L'efficacia clinica di Ervebo è stata valutata nel Protocollo 010.

Il Protocollo 010 (studio *ring vaccination*) è stato uno studio clinico di Fase III, in aperto, con randomizzazione per *cluster* sulla vaccinazione ad anello (vaccinazione dei contatti e dei contatti dei contatti [CCC] dei casi indice di Ebola) in cui sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di Ervebo in Guinea. In questo studio clinico, 9.096 soggetti di età ≥ 18 anni, considerati CCC di un caso indice con EVD confermata in laboratorio, sono stati randomizzati alla vaccinazione immediata (4.539 soggetti in 51 *cluster*) o ritardata di 21 giorni (4.557 soggetti in 47 *cluster*) con Ervebo. Di questi 9.096 soggetti, 4.160 hanno ricevuto Ervebo (2.119 soggetti sono stati vaccinati nel braccio di vaccinazione immediata e 2.041 soggetti sono stati vaccinati nel braccio di vaccinazione ritardata). L'età mediana dei CCC consenzienti era di 35 anni. L'analisi primaria finale ha compreso 2.108 soggetti (51 *cluster*) vaccinati nel braccio di vaccinazione immediata e 1.429 soggetti (46 *cluster*) eleggibili e che avevano fornito il proprio consenso al Giorno 0 nel braccio di vaccinazione ritardata.

L'analisi primaria finale consisteva nel valutare l'efficacia contro l'EVD confermata in laboratorio confrontando l'incidenza dei casi che si sono verificati da 10 a 31 giorni dopo la randomizzazione per i soggetti vaccinati negli anelli di vaccinazione immediata rispetto all'incidenza dei casi nei soggetti che avevano fornito il proprio consenso al Giorno 0 negli anelli di vaccinazione ritardata. L'efficacia del vaccino è stata pari a 100 % (IC 95 % non aggiustato: da 63,5 % a 100 %; IC 95 % aggiustato per molteplicità: da 14,4 % a 100 %) (0 casi nel braccio di vaccinazione immediata; 10 casi nei 4 anelli del braccio di vaccinazione ritardata). La randomizzazione è stata interrotta dopo un'analisi ad interim con un $p = 0,0036$ che non soddisfaceva il livello alfa predefinito di 0,0027. Dei 10 casi, 7 erano nei contatti e 3 nei contatti dei contatti. Rimangono incertezze in merito al livello, alla durata e al tipo di protezione a causa dei limiti metodologici e delle circostanze eccezionali riscontrate durante lo studio.

Immunogenicità clinica

Non sono stati definiti correlati immunologici di protezione.

Il Protocollo 009, *Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia* (PREVAIL), è stato uno studio clinico di Fase II randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, in cui sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di vaccini candidati anti Ebola, tra cui Ervebo. In questo studio clinico Ervebo è stato confrontato con un placebo di soluzione salina in 1.000 adulti di età ≥ 18 anni in Liberia.

Il Protocollo 011, denominato *Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola* (STRIVE), è stato uno studio clinico di Fase II/III randomizzato, in aperto in cui sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di Ervebo in adulti di età ≥ 18 anni che lavoravano presso strutture sanitarie o svolgevano attività in prima linea correlate alla risposta a Ebola in Sierra Leone. In questo studio sono stati arruolati 8.673 soggetti adulti e 8.651 con consensi validi sono stati randomizzati alla

vaccinazione immediata (entro 7 giorni dall'arruolamento) o ritardata (18-24 settimane dopo l'arruolamento) con Ervebo. Un sotto-studio di immunogenicità comprendeva 508 soggetti vaccinati e ha fornito campioni per la valutazione dell'immunogenicità.

Il Protocollo 012 è stato uno studio clinico di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in cui sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di tre lotti uniformi e di un lotto ad alta dose di Ervebo (circa cinque volte più alta rispetto alla dose dei lotti uniformi e alla dose usata negli studi clinici di Fase II/III) rispetto a un placebo di soluzione salina. Un totale di 1.197 soggetti sani di età compresa tra 18 e 65 anni sono stati arruolati negli Stati Uniti, Canada e Spagna.

Il Protocollo 018 è stato uno studio clinico di Fase III in aperto condotto in Guinea, implementato come Parte B dello studio di Fase III del Protocollo 010 sulla vaccinazione ad anello, per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di Ervebo in operatori in prima linea vaccinati di età pari o superiore a 18 anni. In questo studio, sono stati arruolati un totale di 2.115 soggetti e 2.016 soggetti sono stati vaccinati con Ervebo. Un sotto studio di immunogenicità su 1.217 soggetti vaccinati ha fornito campioni per la valutazione dell'immunogenicità.

Nei Protocolli 009, 011, 012 e 018 sono stati eseguiti test di immunogenicità, che comprendono la valutazione del legame specifico dell'immunoglobulina G (IgG) alla GP di ZEBOV-Kikwit purificata, mediante saggio di immunoassorbimento enzimatico validato (*enzyme linked immunosorbent assay* GP-ELISA) e neutralizzazione validata del virus vaccinico mediante test di neutralizzazione con riduzione delle placche (*plaque reduction neutralization test* PRNT).

Come mostrato nelle Tabelle 2 e 3, la media geometrica dei titoli (GMT) di GP-ELISA e di PRNT è aumentata dalla pre-vaccinazione alla post-vaccinazione. Più del 93,8 % dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino rispondeva ai criteri di risposta sierologica definita come un aumento ≥ 2 volte rispetto al basale e ≥ 200 EU/mL in qualsiasi momento successivo alla vaccinazione mediante GP-ELISA, e più dell'80,4 % dei soggetti rispondeva ai criteri di risposta sierologica definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale in un qualsiasi momento successivo alla vaccinazione mediante PRNT. Oltre l'80,1 % dei soggetti ha continuato a rispondere ai criteri di risposta sierologica di GP-ELISA e più del 63,5 % dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino ha continuato a rispondere ai criteri di risposta sierologica per il test PRNT a 12 mesi. La rilevanza clinica dei dati di immunogenicità non è attualmente nota.

I dati di immunogenicità sono stati ottenuti dal Protocollo 009 in Liberia, dal Protocollo 011 in Sierra Leone, dal Protocollo 012 negli Stati Uniti, in Canada e in Europa e dal Protocollo 018 in Guinea. È stata eseguita l'irradiazione gamma dei campioni (provenienti dalle regioni coinvolte da epidemie di Ebola) per ridurre il rischio di infezione da virus Ebola *wild-type* degli operatori di laboratorio, ma ha incrementato le risposte immunitarie GP-ELISA pre-vaccinazione di circa il 20 % e diminuito le risposte immunitarie GP-ELISA e PRNT post-vaccinazione di circa il 20 %. L'irradiazione gamma, la sieropositività al basale e altri fattori hanno determinato una risposta immunitaria più alta nel Protocollo 012.

Tabella 2. Riassunto della Media Geometrica dei Titoli di GP-ELISA dai Protocolli 009, 011, 012 e 018 degli studi clinici

Studio	GMT al basale (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 1 (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 6 (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 12* (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 24 (n) [IC 95 %]
Protocollo 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
Protocollo 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
Protocollo 012					

Gruppo lotti uniformi combinati	< 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]
Gruppo ad alta dose	< 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]
Gruppo placebo	< 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]
Protocollo 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

La popolazione del set di analisi completo era la popolazione primaria per le analisi di immunogenicità dei Protocolli 009, 011 e 018 ed era composta da tutti i soggetti vaccinati con dati sierologici e che avevano un campione di siero raccolto entro un intervallo di giorni accettabile.

La popolazione di immunogenicità per protocollo era la popolazione primaria per le analisi di immunogenicità del Protocollo 012 e comprendeva tutti i soggetti che erano conformi al protocollo, che avevano ricevuto la vaccinazione, che erano sieronegativi al Giorno 1 e che avevano un campione di siero in uno o più *timepoints* raccolti entro un intervallo di giorni accettabile.

n = Numero di soggetti che contribuiscono all'analisi.

IC = Intervallo di confidenza; GP-ELISA = Saggio di immunoassorbimento enzimatico dell'anti-glicoproteina umana (EU/mL);

GMT = Media geometrica dei titoli.

*Protocollo 011 dal mese 9-12.

[§]Protocolli 009, 011 e 018 hanno utilizzato l'irradiazione gamma dei campioni per ridurre il rischio di infezione da virus Ebola *wild-type* degli operatori di laboratorio.

Tabella 3. Riassunto della Media Geometrica dei Titoli di PRNT dai Protocolli 009, 011, 012 e 018 degli studi clinici

Studio	GMT al basale (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 1 (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 6 (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 12* (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 24 (n) [IC 95 %]
Protocollo 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
Protocollo 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
Protocollo 012					
Gruppo lotti uniformi combinati	< 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]
Gruppo ad alta dose	< 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]
Gruppo placebo	< 35 (124) [< 35; < 35]	< 35 (123) [< 35; < 35]	< 35 (123) [< 35; < 35]	< 35 (65) [< 35; < 35]	< 35 (65) [< 35; < 35]
Protocollo 018[§]	< 35 (1.107) [< 35; < 35]	160,0 (1.024) [151,6; 168,9]	117,0 (75) [96,0; 142,6]	NA	NA

La popolazione del set di analisi completo era la popolazione primaria per le analisi di immunogenicità dei Protocolli 009, 011 e 018 ed era composta da tutti i soggetti vaccinati con dati sierologici e che avevano un campione di siero raccolto entro un intervallo di giorni accettabile.

La popolazione di immunogenicità per protocollo era la popolazione primaria per le analisi di immunogenicità del Protocollo 012 e comprendeva tutti i soggetti che erano conformi al protocollo, che avevano ricevuto la vaccinazione, che erano sieronegativi al Giorno 1 e che avevano un campione di siero in uno o più *timepoints* raccolti entro un intervallo di giorni accettabile.

n = Numero di soggetti che contribuiscono all'analisi.

IC = Intervallo di confidenza; GMT = Media geometrica dei titoli; PRNT = Test di neutralizzazione con riduzione delle placche.

*Protocollo 011 dal mese 9-12.

§Protocolli 009, 011 e 018 hanno utilizzato l'irradiazione gamma dei campioni per ridurre il rischio di infezione da virus Ebola *wild-type* degli operatori di laboratorio.

Popolazione pediatrica

L'efficacia nei bambini non è stata valutata. In uno studio di Fase I su bambini di età compresa tra 6 e 17 anni (età mediana = 10), i risultati del saggio ELISA e del test di neutralizzazione con pseudovirioni (PsVNA) non validati al Giorno 28 e al Giorno 180 dopo la vaccinazione sono stati simili a quelli osservati negli adulti nello stesso studio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ervebo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della malattia da virus Ebola (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Quando Ervebo è stato somministrato in femmine di ratto, sono stati rilevati anticorpi contro il virus vaccinicco nei feti e nella prole, probabilmente a causa del trasferimento trans-placentare durante la gestazione e dell'acquisizione di anticorpi materni durante l'allattamento, rispettivamente (vedere paragrafo 4.6).

Ervebo somministrato a femmine di ratto non ha avuto effetti sulla capacità di accoppiamento, sulla fertilità o sullo sviluppo embrionale/fetale.

Ervebo somministrato a femmine di ratto non ha avuto effetti sullo sviluppo o sul comportamento della prole.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

Il virus vaccinicco è un Organismo Geneticamente Modificato (OGM). È stata condotta una ERA per stabilire l'impatto potenziale di questo vaccino sulla salute umana e sull'ambiente. Poiché questo vaccino si basa sul VSV, un noto agente patogeno del bestiame (ad es., cavalli, bovini, suini), la valutazione del rischio ha compreso specie rilevanti per il VSV *wild-type* (wt) struttura di questo vaccino.

In uno studio di biodistribuzione condotto sui primati non umani, l'RNA del virus vaccinicco è stato rilevato negli organi linfoidi fino a 112 giorni dopo la vaccinazione. Tuttavia, la capacità infettante del virus era rilevata al Giorno 1 e non è stata rilevata la capacità infettante persistente del virus in nessun altro ulteriore *timepoint* misurato (Giorni 56, 84 e 112).

Sulla base dell'eliminazione virale limitata negli adulti, dei risultati di uno studio di tossicità nei primati non umani e dell'assenza di trasmissione orizzontale nei suini, il rischio complessivo di Ervebo per la salute umana e l'ambiente è considerato trascurabile. Tuttavia, come misura precauzionale, l'esposizione del bestiame a sangue e fluidi corporei dei soggetti vaccinati deve essere evitata per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione, per impedire il rischio teorico di diffusione del virus vaccinicco. Le persone che sviluppano una eruzione cutanea vescicolare dopo la vaccinazione devono coprire le vescicole fino a quando non siano guarite. Coprire il sito di iniezione del vaccino o qualsiasi vescicola con un bendaggio adeguato (ad es., qualsiasi bendaggio adesivo o garza e nastro

adesivo) che fornisce una barriera fisica di protezione contro un contatto diretto con il fluido vescicolare (vedere paragrafo 4.2). Il bendaggio può essere rimosso in assenza di perdite visibili di fluido. Al fine di evitare l'esposizione non intenzionale al bestiame, assicurarsi che i rifiuti medici e altri materiali di pulizia non entrino in contatto con il bestiame.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.4 e 6.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina sierica umana ricombinante
Tampone trometamolo
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in congelatore da -80°C a -60°C.

Dopo lo scongelamento, il vaccino deve essere usato immediatamente; tuttavia, i dati di stabilità in uso hanno dimostrato che, una volta scongelato, il vaccino può essere conservato fino a 14 giorni da 2°C a 8°C prima dell'uso. Al termine dei 14 giorni, il vaccino deve essere usato o eliminato. Dopo la rimozione dal congelatore, sul prodotto devono essere annotate sia la data di rimozione dal congelatore che la nuova data di eliminazione (al posto della data di scadenza dell'etichetta).

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione per 1 dose in un flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (clorobutile) e una capsula di plastica rimovibile (flip-off) con sigillo di alluminio.

Confezione da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Il vaccino viene conservato in congelatore da -80°C a -60°C e deve essere estratto dal congelatore e scongelato in meno di 4 ore fino a che non sarà più presente ghiaccio visibile. Non scongelare il flaconcino in frigorifero, poiché non è garantito che il flaconcino si scongelerà in meno di 4 ore. Il flaconcino scongelato deve essere delicatamente rovesciato più volte prima di prelevarne il contenuto con la siringa. Il vaccino deve apparire come un liquido da incolore a leggermente brunastro-giallo, privo di particelle visibili. Eliminare il vaccino se presenta particelle.
- Prelevare l'intero contenuto di vaccino dal flaconcino utilizzando ago e siringa sterili.

Se possibile, i rifiuti liquidi dei lavaggi oculari devono essere raccolti e decontaminati prima di essere gettati nello scarico.

Il vaccino non utilizzato e i rifiuti derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alle linee guida istituzionali per gli organismi geneticamente modificati o i rifiuti a rischio biologico, come appropriato.

In caso di rottura/versamento del vaccino, è stato dimostrato che disinfettanti quali aldeidi, alcoli e detergenti riducono il potenziale di infezione virale solo dopo alcuni minuti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/19/1392/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 novembre 2019
Data del rinnovo più recente: 15 settembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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**

**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)

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Germania

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

- **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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SOLUZIONE INIETTABILE IN FLACONCINO - CONFEZIONE DA 10****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ervebo soluzione iniettabile
Vaccino contro il virus Ebola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivo)

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

Una dose (1 mL):
Vaccino contro il virus Ebola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivo attenuato) \geq 72 milioni di pfu

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Albumina sierica umana ricombinante, tampone trometamolo, acqua per soluzioni iniettabili, acido cloridrico, idrossido di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
10 flaconcini

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**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in congelatore da -80°C a -60°C.
Non scongelare il flaconcino in frigorifero. Non ricongelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati.
Il vaccino non utilizzato e i rifiuti derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alle linee guida per gli organismi geneticamente modificati o i rifiuti a rischio biologico, come appropriato.

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

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

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

EU/1/19/1392/001 - confezione da 10

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**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

Ervebo soluzione iniettabile
rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivo
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose

6. ALTRO

Questo prodotto contiene OGM.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Ervebo soluzione iniettabile

Vaccino contro il virus Ebola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivo)

▼ 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 essere vaccinato perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga all'operatore sanitario.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga all'operatore sanitario. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ervebo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Ervebo
3. Come viene somministrato Ervebo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ervebo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ervebo e a cosa serve

- Ervebo è un vaccino per adulti di età pari o superiore a 18 anni.
- Ervebo viene somministrato per proteggerla dalla malattia da virus Ebola causata dal virus Ebola Zaire, che è un tipo di virus dell'Ebola. Questo vaccino non la proteggerà contro altri tipi di virus dell'Ebola.
- Poiché Ervebo non contiene l'intero virus Ebola, non può causarle la malattia da virus Ebola.

L'operatore sanitario può raccomandarle di ricevere questo vaccino in una situazione di emergenza che comprende la diffusione della malattia da virus Ebola.

Cos'è l'Ebola?

- L'Ebola è una malattia grave causata da un virus. Se contrae l'Ebola, questa può ucciderla. Le persone contraggono l'Ebola da persone o animali affetti da Ebola o che sono morte a causa dell'Ebola.
- Può contrarre l'Ebola da sangue e fluidi corporei come urine, feci, saliva, vomito, sudore, latte materno, sperma e fluidi vaginali di persone affette dal virus Ebola.
- Può contrarre l'Ebola anche da oggetti che sono stati a contatto con sangue o fluidi corporei di una persona o un animale affetto da Ebola (come indumenti o oggetti a contatto diretto).
- L'Ebola non si diffonde attraverso l'aria, l'acqua o il cibo.

L'operatore sanitario parlerà con lei e, insieme, potete decidere se lei debba ricevere questo vaccino.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Ervebo

Non riceva Ervebo se:

- è allergico a Ervebo, al riso o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6).

Non deve ricevere Ervebo se si verifica una delle condizioni sopra descritte. Se ha dubbi, si rivolga all'operatore sanitario.

Avvertenze e precauzioni

Questo vaccino può non proteggere tutte le persone che lo ricevono e il periodo di tempo in cui lei è protetto da Ebola con Ervebo non è noto.

Continui a seguire le raccomandazioni dell'operatore sanitario per proteggersi dall'infezione da Ebola dopo aver ricevuto questo vaccino.

Lavaggio delle mani:

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 ne riduce la loro diffusione da una persona all'altra.

Di seguito sono descritti i metodi di un corretto lavaggio delle mani;

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

In una zona colpita da Ebola:

Mentre, in una zona colpita da Ebola, è importante evitare quanto segue:

- Il contatto con sangue e fluidi corporei (come urina, feci, saliva, sudore, vomito, latte materno, liquido seminale e fluidi vaginali).
- Gli oggetti che possono essere stati a contatto con il sangue o i fluidi corporei di una persona infetta (come vestiti, coperte, aghi e attrezzatura medica).
- I rituali funebri o di sepoltura che richiedono la manipolazione del corpo di una persona che è morta a causa di Ebola.
- Il contatto con pipistrelli, primati e scimmie o con sangue, fluidi e carne cruda provenienti da questi animali (selvaggina) o carne proveniente da una fonte sconosciuta.
- Il contatto con lo sperma di un uomo che ha avuto l'Ebola. Deve seguire pratiche sessuali sicure fino a quando non si è a conoscenza che il virus sia scomparso dallo sperma.

In caso di eruzione cutanea:

Se sviluppa un'eruzione cutanea in un punto in cui la pelle non è integra dopo aver ricevuto Ervebo, la copra fino a che non guarisce. Metta i cerotti e i bendaggi usati in un contenitore sigillato, se possibile, e li getti in un cestino dei rifiuti per evitare che persone con un sistema immunitario debole o animali vengano a contatto con i cerotti o i bendaggi.

Si rivolga all'operatore sanitario prima di ricevere Ervebo se:

Ha avuto reazioni allergiche a vaccini o medicinali

- Se ha avuto una reazione allergica a un vaccino o a un medicinale, informi l'operatore sanitario prima di ricevere questo vaccino.

Ha un sistema immunitario debole

Se il suo sistema immunitario è debole (ciò significa che il suo organismo ha minori capacità di

contrastare le malattie), è possibile che non possa ricevere Ervebo. Può avere un sistema immunitario debole se:

- ha infezione da HIV o l'AIDS,
- sta prendendo alcuni medicinali che rendono il sistema immunitario debole, come gli immunosoppressivi o i corticosteroidi,
- ha un cancro o un problema del sangue che rende debole il sistema immunitario,
- un membro della sua famiglia ha un sistema immunitario debole.

Se pensa di poter avere un sistema immunitario debole, chiedi all'operatore sanitario se lei debba ricevere questo vaccino. Se riceve il vaccino e ha un sistema immunitario debole, il vaccino può non funzionare bene come nelle persone con un sistema immunitario normale.

Viene a contatto con individui vulnerabili

Informi l'operatore sanitario se nelle 6 settimane successive alla vaccinazione con Ervebo può trovarsi a stretto contatto o condividere l'abitazione con:

- bambini di età inferiore a 1 anno,
- donne che possono essere in gravidanza o in allattamento,
- persone con un sistema immunitario debole.

Questo perché lei può trasmettere il virus contenuto nel vaccino a queste persone attraverso i suoi fluidi corporei.

Ha in programma di donare il sangue

- Non doni il sangue per almeno 6 settimane dopo aver ricevuto questo vaccino.

Viene a contatto con animali da allevamento

Si assicuri che il suo sangue o i suoi fluidi corporei non vengano a stretto contatto con animali da allevamento per almeno 6 settimane dopo aver ricevuto questo vaccino. Ciò è dovuto alla possibilità che può trasmettere il virus contenuto nel vaccino agli animali.

Ha la febbre (temperatura alta)

- Se ha la febbre (temperatura alta), deve rivolgersi all'operatore sanitario prima di ricevere Ervebo. La vaccinazione può essere ritardata fino a che la febbre non scompare.
- un'infezione di lieve entità, come il raffreddore, non dovrebbe rappresentare un problema, ma si rivolga all'operatore sanitario prima di ricevere Ervebo.

Ha un disturbo della coagulazione o una tendenza alla formazione di lividi

- Informi l'operatore sanitario se ha un problema della coagulazione o una tendenza alla formazione di lividi. Ervebo può causare sanguinamenti o lividi nel sito di iniezione del vaccino.

Test per Ebola dopo aver ricevuto Ervebo

- Lei può risultare positivo al virus Ebola dopo aver ricevuto Ervebo. Questo non significa che lei sia affetto da Ebola. Informi l'operatore sanitario di aver ricevuto Ervebo. L'operatore sanitario può aver bisogno di effettuare un altro test.

Bambini e adolescenti

Se lei o il suo bambino ha meno di 18 anni, si rivolga all'operatore sanitario. Non è noto se sia sicuro e se funzioni nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali ed Ervebo

Informi l'operatore sanitario se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Nessuno studio ha esaminato le possibili interazioni tra altri medicinali o vaccini ed Ervebo. L'uso di Ervebo con altri vaccini non è raccomandato.

Se prevede di ricevere sangue o prodotti sanguigni

Non riceva questo vaccino contemporaneamente a una trasfusione di sangue o componenti del sangue. Ervebo può non funzionare anche se riceve sangue o componenti del sangue 3 mesi prima o fino a 1 mese dopo la vaccinazione.

Gravidanza e allattamento

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio all'operatore sanitario prima di ricevere questo vaccino. La aiuteranno a decidere se lei debba ricevere Ervebo.
- Eviti la gravidanza per 2 mesi dopo aver ricevuto Ervebo. Le donne che possono iniziare una gravidanza devono usare un metodo efficace di controllo delle nascite. Non è noto se Ervebo possa causare danni a lei o al feto. Inoltre, non è noto se il vaccino possa essere trasmesso al bambino attraverso il latte materno
- In casi di stretto contatto o nella stessa famiglia di donne che possono essere in gravidanza o in allattamento durante le 6 settimane dopo aver ricevuto Ervebo, informi l'operatore sanitario. Questo perché può trasmettere il vaccino attraverso i fluidi corporei.

Ervebo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol(23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come viene somministrato Ervebo

Ervebo viene somministrato da un operatore sanitario. Viene somministrato con una singola iniezione (dose da 1 mL) nella parte superiore del braccio o nella parte esterna della coscia.

Per qualsiasi altra domanda sull'uso di questo vaccino, si rivolga all'operatore sanitario.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, Ervebo può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi:

Gli effetti indesiderati gravi sono rari. Richiedi immediatamente assistenza medica se manifesta sintomi di una reazione allergica, che possono includere:

- respiro sibilante o problemi di respirazione,
- gonfiore di viso, labbra, lingua o altre parti del corpo,
- prurito generalizzato, arrossamento, rossore o protuberanza pruriginose sulla pelle.

Altri effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- Mal di testa,
- Dolore alle articolazioni,
- Dolori muscolari,
- Febbre,
- Sensazione di stanchezza,
- Dolore, gonfiore o arrossamento al sito di iniezione.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Mal di stomaco,
- Nausea,

- Eruzione cutanea,
- Gonfiore alle articolazioni,
- Brividi,
- Sudorazione eccessiva.

Dopo la vaccinazione, la conta di alcuni tipi di globuli bianchi può diminuire al di sotto del normale, ma questa riduzione non determina una malattia e la conta tornerà normale.

La maggior parte degli effetti indesiderati scompare nell'arco di alcuni giorni. In alcune persone, il dolore e il gonfiore alle articolazioni possono durare per settimane o mesi. In alcune persone, il dolore e il gonfiore alle articolazioni possono ripresentarsi dopo essere inizialmente scomparsi.

Informi l'operatore sanitario se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra elencati.

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti

Il vaccino è stato studiato in un numero limitato di bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni. In generale, gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono stati simili a quelli negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga all'operatore sanitario. 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 Ervebo

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sull'imballaggio esterno dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare e trasportare in congelatore da -80°C a -60°C.
- Dopo lo scongelamento, il vaccino deve essere usato immediatamente. Tuttavia, una volta scongelato, il vaccino può essere conservato fino a 14 giorni da 2°C a 8°C prima dell'uso. Elimini il vaccino se non utilizzato entro il termine dei 14 giorni. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.
- Dopo la rimozione dal congelatore, sul prodotto devono essere annotate sia la data di rimozione dal congelatore che la nuova data di eliminazione (al posto della data di scadenza dell'etichetta).
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non usi questo vaccino se nota la presenza di particelle nel liquido.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda all'operatore sanitario come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ervebo

Il principio attivo è un virus della stomatite vescicolare vivo. La proteina di superficie del virus è stata sostituita con quella del virus Ebola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP).

Una dose (1 mL) contiene:

Vaccino contro il virus Ebola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP,^{1,2} vivo attenuato) ≥ 72 milioni di pfu³

¹Virus ricombinante della stomatite vescicolare (rVSV), ceppo Indiana, con delezione della glicoproteina (G) dell'involucro del VSV, sostituita con la glicoproteina (GP) di superficie del virus Ebola Zaire (ZEBOV), ceppo Kikwit 1995

²Prodotto su cellule Vero

³pfu = unità formanti placche

Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Questo vaccino contiene tracce di proteina del riso.

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose.

Gli altri eccipienti sono albumina sierica umana ricombinante, tampone trometamolo, acqua per soluzioni iniettabili, acido cloridrico, idrossido di sodio.

Descrizione dell'aspetto di Ervebo e contenuto della confezione

- Ervebo è una soluzione iniettabile.
- Ervebo è un liquido da incolore a leggermente brunastro-giallo.
- Ervebo è disponibile in confezione da 10 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Germania

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Irlanda

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Altre fonti d'informazioni

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:

Precauzioni standard nella cura di pazienti con malattia da Ebola nota o sospetta

La vaccinazione con Ervebo non elimina la necessità di precauzioni standard nella cura di pazienti con malattia da Ebola nota o sospetta. **Tutti gli operatori sanitari e gli altri operatori ausiliari che sono stati vaccinati non devono modificare le loro pratiche riguardo le norme di sicurezza durante l'iniezione, l'igiene e i dispositivi di protezione individuale (DPI) dopo la vaccinazione.**

Le precauzioni standard, come indicato dall'OMS, comprendono quanto segue:

- Igiene di base delle mani
- Igiene respiratoria
- Utilizzo di DPI (per bloccare schizzi o altro contatto con materiali infetti)
- Pratiche di iniezione sicure
- Pratiche di sepoltura sicure

Gli operatori sanitari che forniscono assistenza a pazienti con virus Ebola, sospetto o confermato, devono applicare ulteriori misure di controllo delle infezioni per prevenire il contatto con il sangue e i fluidi corporei del paziente e con superfici o materiali contaminati come indumenti e biancheria da letto. Gli operatori sanitari, a stretto contatto (entro 1 metro) con pazienti con malattia da virus Ebola (*Ebola Virus Disease*, EVD), devono indossare una protezione per il viso (una maschera per il viso o una maschera medica e occhiali di protezione), un camice pulito, non sterile, a maniche lunghe e guanti (guanti sterili per alcune procedure).

Anche gli operatori di laboratorio sono a rischio. I campioni prelevati da esseri umani e animali, per le indagini sull'infezione da Ebola, devono essere manipolati da personale formato ed esaminati in laboratori adeguatamente attrezzati.

I vaccinatori devono informare i soggetti vaccinati di continuare a proteggersi con le seguenti misure:

- Lavaggio delle mani
- Evitare il contatto con sangue e fluidi corporei
- Pratiche di sepoltura sicure
- Sesso protetto
- Evitare il contatto con pipistrelli e primati non umani o con sangue, fluidi e carne cruda provenienti da questi animali (selvaggina) o carne proveniente da una fonte sconosciuta.

Istruzioni sulla manipolazione del vaccino prima della somministrazione

- Ervebo viene conservato in congelatore da -80 °C a -60 °C e deve essere estratto dal congelatore e scongelato in meno di 4 ore, fino a che non sarà più presente ghiaccio visibile. Non scongelare il flaconcino in frigorifero poiché non è garantito che il flaconcino si scongelerà in meno di 4 ore. Il flaconcino scongelato deve essere delicatamente rovesciato più volte prima di prelevarne il contenuto con la siringa.
- Dopo lo scongelamento, Ervebo deve essere usato immediatamente; tuttavia, i dati di stabilità in uso hanno dimostrato che, una volta scongelato, il vaccino può essere conservato fino a 14 giorni da 2°C a 8°C prima dell'uso. Al termine dei 14 giorni, il vaccino deve essere usato o eliminato. Dopo la rimozione dal congelatore, sul prodotto devono essere annotate sia la data di

rimozione dal congelatore che la nuova data di eliminazione (al posto della data di scadenza dell'etichetta). Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

- Ervebo è un liquido da incolore a leggermente bruno-giallo. Eliminare il vaccino se presenta particelle.
- Ervebo deve essere somministrato per via intramuscolare. Non iniettare il vaccino per via intravascolare. Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione per via sottocutanea o intradermica.
- Ervebo non deve essere miscelato, all'interno della stessa siringa, con altri vaccini o medicinali.
- Prelevare l'intero contenuto di Ervebo dal flaconcino utilizzando ago e siringa sterili. Il sito preferito per l'iniezione è la regione deltoidea del braccio non dominante o l'area anterolaterale superiore della coscia. Coprire il sito di iniezione con una garza o un bendaggio (ad es., qualsiasi bendaggio adesivo o garza e nastro adesivo) che fornisce una barriera fisica di protezione contro un contatto diretto con il fluido vescicolare. Il bendaggio può essere rimosso in assenza di perdite visibili di fluido.
- Il vaccino non utilizzato e i rifiuti derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alle linee guida istituzionali per gli organismi geneticamente modificati o i rifiuti a rischio biologico, come appropriato. In caso di rottura/versamento del vaccino, è stato dimostrato che disinfettanti quali aldeidi, alcoli e detergenti riducono il potenziale di infezione virale solo dopo alcuni minuti. Se possibile, i rifiuti liquidi dei lavaggi oculari devono essere raccolti e decontaminati prima di essere gettati nello scarico.