

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ervebo solução injetável
Vacina contra o Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP, viva)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (1 ml) contém:

Vacina contra o Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2}, viva, atenuada) ≥ 72 milhões ufp³
¹Vírus da estomatite vesicular recombinante (rVSV) estirpe Indiana com uma supressão da glicoproteína (G) do envelope de VSV substituída pela glicoproteína (GP) de superfície estirpe Kikwit 1995 do Vírus Ébola Zaire (ZEBOV)
²Produzida em células Vero
³ufp= unidades formadoras de placas

Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs).
Esta vacina contém vestígios de proteína de arroz. Ver secção 4.3.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável
A solução é um líquido incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ervebo é indicado para a imunização ativa de indivíduos com 18 ou mais anos de idade para proteção contra a Doença por Vírus Ébola (DVE) causada pelo vírus Ébola Zaire (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

A utilização de Ervebo deve ser de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Ervebo deve ser administrado por um profissional de saúde treinado.

Posologia

Indivíduos com 18 ou mais anos de idade: uma dose (1 ml) (ver secção 5.1).

A necessidade de uma dose de reforço não foi estabelecida.

População pediátrica

A segurança, imunogenicidade e eficácia de Ervebo em crianças com 1 a 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas (ver secções 4.8 e 5.1).

Modo de administração

Para instruções a ter em conta antes de administrar a vacina, ver secção 4.4.

Para instruções sobre descongelação, manuseamento e eliminação da vacina, ver secção 6.6.

Ervebo deve ser administrado por via intramuscular (IM). O local preferencial de administração é a região deltoide do braço não dominante ou na região anterolateral superior da coxa. Não administrar a vacina por via intravascular. Não há dados disponíveis sobre a administração por via subcutânea ou via intradérmica.

Proteger o local de injeção da vacina ou quaisquer vesículas com um penso apropriado (por ex. qualquer penso adesivo ou gaze e adesivo) que confira uma barreira física protetora contra o contacto direto (ver secções 4.4 e 5.3). O penso pode ser removido quando não for visível perda de fluido.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou à proteína de arroz mencionada na secção 2.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

É recomendada uma monitorização apertada após a vacinação para sinais precoces de anafilaxia ou reações anafilatoídes. Tal como com todas as vacinas injetáveis, deverá estar sempre prontamente disponível tratamento médico apropriado e monitorização no caso de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Duração da proteção

A vacinação com Ervebo poderá não resultar na proteção de todos os vacinados. A eficácia da vacina foi estabelecida para o período ≥ 10 a ≤ 31 dias após a vacinação, contudo a duração da proteção não é conhecida (ver secção 5.1). **A utilização de outras medidas de controlo de Ébola não deverá portanto ser interrompida.**

A vacinação de contactos de casos de Ébola deve ser realizada o mais rapidamente possível (ver secção 5.1).

Precauções gerais ao cuidar de doentes com suspeita ou confirmação de Ébola

A vacinação com Ervebo não elimina a necessidade de precauções gerais ao cuidar de doentes com Ébola suspeita ou confirmada. **Todos os profissionais de saúde e outros profissionais auxiliares que tenham sido vacinados não devem alterar as suas práticas no que respeita à injeção segura, higiene e equipamento de proteção individual (EPI) após a vacinação.**

Profissionais de saúde a tratar de doentes com infeção pelo vírus Ébola suspeita ou confirmada devem aplicar medidas adicionais de controlo da infeção para evitar o contacto com o sangue ou fluídos corporais dos doentes e superfícies ou materiais contaminados como vestuário e roupa de cama.

Amostras animais ou humanas para investigação de infeção por vírus Ébola devem ser manuseadas por pessoal treinado e processadas em laboratórios adequadamente equipados.

Os profissionais que administram a vacina devem aconselhar os vacinados a manter a proteção com medidas adequadas.

Indivíduos imunocomprometidos

A segurança e eficácia de Ervebo não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos. Os indivíduos imunocomprometidos podem não responder tão bem a Ervebo como os indivíduos imunocompetentes. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Ervebo em indivíduos com sistema imunitário comprometido ou a receber tratamento imunossupressor, incluindo as seguintes situações:

- Imunodeficiência humoral ou celular grave (primária ou adquirida), por ex. imunodeficiência combinada grave, agamaglobulinemia e SIDA ou infeção por VIH sintomática. Não foi estabelecido um limite para a contagem de linfócitos-T CD4+ para utilização em indivíduos VIH-positivos assintomáticos.
- Terapêutica imunossupressora atual, incluindo doses elevadas de corticosteroides. Não inclui indivíduos que estão a receber corticosteroides tópicos, inalados ou parentéricos de baixa dose (por ex. para a profilaxia da asma ou terapêutica de substituição).
- Doenças do sangue como leucemia, linfomas de qualquer tipo ou outras neoplasias malignas que afetem os sistemas hematopoiético e linfático.
- História familiar de imunodeficiência congénita ou hereditária, exceto se for demonstrada a competência imunitária do potencial recetor da vacina.

Mulheres grávidas e a amamentar

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Ervebo durante a gravidez. Ver secção 4.6.

Transmissão

O vírus da vacina pode estar presente em fluidos biológicos como sangue, urina, saliva, sémen, fluidos vaginais, humor aquoso, leite materno, fezes, suor, líquido amniótico e placenta. O RNA do vírus da vacina foi detetado por PCR no plasma da maioria dos indivíduos adultos. O RNA do vírus da vacina foi detetado principalmente do Dia 1 ao Dia 7. A excreção do vírus da vacina foi detetada por PCR na urina ou saliva em 19 de 299 indivíduos adultos e em vesículas cutâneas em 4 de 10 indivíduos adultos. O RNA do vírus da vacina foi detetado numa vesícula 12 dias após a vacinação em um dos quatro indivíduos.

A excreção do vírus foi observada mais frequentemente em crianças e adolescentes (28/39) em comparação com os adultos.

A transmissão do vírus da vacina através de contacto pessoal próximo é aceite como uma possibilidade teórica. Os indivíduos vacinados devem evitar contacto próximo e exposição de indivíduos de alto risco a sangue e fluidos corporais durante pelo menos 6 semanas após a vacinação. Indivíduos de alto risco incluem:

- Indivíduos imunocomprometidos e indivíduos a receber tratamento imunossupressor (ver secção acima),
- Mulheres grávidas ou a amamentar (ver secção 4.6),
- Crianças <1 ano de idade.

Indivíduos que desenvolvam exantema vesicular após a administração da vacina devem tapar as vesículas até à sua cicatrização para minimizar o risco de transmissão possível do vírus da vacina

através das vesículas abertas. Elimine pensos contaminados de acordo com as orientações institucionais ou com a política de gestão de resíduos de saúde da OMS. Ver secção 5.3.

A transmissão inadvertida do vírus da vacina a animais e gado é também teoricamente possível, ver abaixo.

Os indivíduos que foram vacinados com Ervebo não devem doar sangue durante pelo menos 6 semanas após a vacinação.

Transmissão a animais e gado

A transmissão do vírus da vacina através de contacto próximo com gado é aceite como uma possibilidade teórica. Os indivíduos vacinados devem tentar evitar a exposição de gado a sangue e fluidos corporais durante pelo menos 6 semanas após a vacinação. Indivíduos que desenvolvam exantema vesicular após a administração da vacina devem tapar as vesículas até à sua cicatrização. Elimine os pensos contaminados de acordo com as orientações institucionais ou com a política de gestão de resíduos de saúde da OMS. Ver secção 5.3.

Doenças concomitantes

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença febril moderada ou grave. A presença de uma infeção ligeira não deve originar um adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

A vacina deve ser administrada com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação pois pode ocorrer hemorragia ou hematoma após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Proteção contra doenças causadas por filovírus

A vacina não irá prevenir doenças causadas por Filovírus para além do vírus Ébola Zaire.

Impacto nos testes serológicos

Após a vacinação com Ervebo, os indivíduos poderão ter um resultado positivo para os ácidos nucleicos da glicoproteína (GP) do Ébola, antígenos ou anticorpos contra a GP do Ébola, que são alvo de determinados testes de diagnóstico de Ébola. Deste modo, os testes de diagnóstico de Ébola devem ter como alvo secções não-GP do vírus Ébola.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Uma vez que não há dados sobre a coadministração de Ervebo com outras vacinas, a utilização concomitante de Ervebo com outras vacinas não é recomendada.

Não devem ser administradas transfusões de imunoglobulina (IG), sangue ou plasma concomitantemente com Ervebo. A administração de transfusões de imunoglobulinas, sangue ou plasma administradas 3 meses antes ou até 1 mês após a administração de Ervebo podem interferir com a resposta imunitária esperada.

Desconhece-se se a administração concomitante de medicação antiviral incluindo interferões pode influenciar a replicação e a eficácia do vírus da vacina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Ervebo em mulheres grávidas ou mulheres que engravidaram depois de serem vacinadas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas). A segurança de Ervebo não foi estabelecida em mulheres grávidas.

Uma vez que há limitações nos dados disponíveis, incluindo o número reduzido de casos, deve ter-se algum cuidado a tirar conclusões. A falta de dados fidedignos relativos às taxas históricas de desfecho de gravidez e neonatais nas regiões afetadas torna também desafiante uma avaliação contextual dos dados.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Ervebo durante a gravidez. Contudo, considerando a gravidade da DVE, a vacinação não deve ser suspensa quando existir um risco evidente de exposição a infeção por Ébola.

A gravidez deve ser evitada durante 2 meses após a vacinação. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz.

Amamentação

Desconhece-se se o vírus da vacina é excretado no leite humano.

Não se pode excluir o risco para os recém-nascidos/lactentes amamentados por mães vacinadas.

A avaliação do vírus da vacina no leite animal não foi realizada. Quando Ervebo foi administrado a ratos fêmea, os anticorpos contra o vírus da vacina foram detetados na descendência, provavelmente devido à aquisição de anticorpos maternos via transferência placentária durante a gestação e via lactação. Ver secção 5.3.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com Ervebo tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher. Em determinadas circunstâncias, em que as alternativas à amamentação são limitadas, a necessidade imediata e os benefícios para a saúde do lactente devem ser considerados e avaliados com a necessidade de vacinar a mãe com Ervebo. Ambos podem apresentar necessidades prementes que devem ser consideradas antes da vacinação da mãe.

Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos na fertilidade em seres humanos.

Os estudos em animais (ratos fêmea) não indicam efeitos nefastos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Ervebo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os efeitos de Ervebo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foi notificada anafilaxia muito raramente (0,006%) nos ensaios clínicos.

As reações adversas mais frequentes no local de injeção foram dor no local de injeção (70,3%), tumefação (16,7%) e eritema (13,7%).

As reações adversas sistêmicas mais frequentes após a vacinação com Ervebo foram cefaleia (36,9%), pirexia (34,3%), mialgia (32,5%), fadiga (18,5%), artralgia (17,1%), náuseas (8,0%), arrepios (6,3%), artrite (3,7%), erupção cutânea (3,6%), hiperidrose (3,2%) e dor abdominal (1,4%). Em termos gerais, estas reações foram notificadas no intervalo de 7 dias após a vacinação, foram de intensidade ligeira a moderada e de curta duração (menos de 1 semana).

Lista tabelada das reações adversas

As frequências são apresentadas como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Muito raros ($< 1/10\ 000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas foram apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Resumo tabelado das reações adversas consideradas relacionadas com a vacinação

Classes de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas	Frequência
Doenças do sistema imunitário:	Reação anafilática	Muito raros
Doenças do sistema nervoso:	Cefaleia	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais:	Dor abdominal Náuseas	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	Erupção cutânea [§]	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	Artralgia [§]	Muito frequentes
	Mialgia	
	Artrite [§]	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	Pirexia Fadiga Dor no local de injeção Eritema no local de injeção Tumefação no local de injeção	Muito frequentes
	Arrepios Hiperidrose (suores)	Frequentes

[§]Ver descrição das reações adversas selecionadas.

Descrição de reações adversas selecionadas

Artralgia e artrite

A artralgia foi notificada geralmente nos primeiros dias após a vacinação, com uma intensidade ligeira a moderada e resolução numa semana após o seu aparecimento. A artrite (artrite, derrame articular, tumefação articular, osteoartrite, monoartrite ou poliartrite) foi geralmente notificada nas primeiras semanas após a vacinação. Nos ensaios clínicos com notificações de artrite, a mediana de aparecimento esteve entre os dias 10 e 12 (intervalo de 0 a 25 dias). A artrite foi notificada por indivíduos em ensaios clínicos com uma frequência que variou entre 0% em vários protocolos a 23,5% num estudo de Fase 1. A maioria das reações de artrite foram de gravidade ligeira a moderada. A duração mediana da artrite nos ensaios clínicos nos quais a artrite foi notificada variou entre 2 dias a

81,5 dias (incluindo duração da artrite recorrente) com um máximo de 330 dias. As razões para as diferentes taxas de notificação de artrite entre ensaios são desconhecidas mas podem ser devidas a diferenças das populações em estudo ou notificação de resultados. No estudo de Fase 1 com a taxa mais elevada de artrite, 6 dos 24 doentes (25%) que notificaram artrite após a vacinação tiveram sintomas articulares persistentes dois anos após a vacinação. Num pequeno número de indivíduos, o vírus da vacina foi recolhido de amostras de derrame articular, sugestivo de um processo viral após a vacinação.

Erupção cutânea

Nos ensaios clínicos a erupção cutânea foi caracterizada de várias formas incluindo erupção cutânea generalizada (2,3%), exantema vesicular (0,5%), dermatite (0,3%) ou vasculite cutânea (0,01%). Em diferentes ensaios clínicos, foi notificada erupção cutânea com mediana de aparecimento que variou entre 7,5 a 10,5 dias (intervalo de 0 a 47 dias). A mediana de duração variou entre 6 a 18 dias. Em 6 de 18 indivíduos testados, o vírus da vacina foi detetado em erupções cutâneas (descritas como dermatite, vesículas ou lesões de vasculite cutânea), o que sugere um processo viral após a vacinação.

Diminuição transitória na contagem de glóbulos brancos

Foram observadas muito frequentemente em ensaios de Fase 1/2 diminuição transitória na contagem de linfócitos, neutrófilos e glóbulos brancos totais nos primeiros 3 dias após a vacinação; estes acontecimentos geralmente resolveram na primeira semana após a vacinação. Não foram observados acontecimentos adversos de infeções nos ensaios de Fase 1/2.

População pediátrica

Desde os ensaios clínicos de Fase 1 até aos ensaios clínicos de Fase 3, 234 crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade receberam uma dose de Ervebo.

O perfil de segurança de Ervebo em crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade foi de um modo geral semelhante ao observado nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacina viral, código ATC: J07BX02

Mecanismo de ação

Ervebo consiste no vírus da estomatite vesicular recombinante vivo, atenuado com base no vetor que expressa o gene da glicoproteína do envelope do vírus Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP). A imunização de indivíduos com a vacina resulta numa resposta imunitária e proteção contra a Doença por Vírus Ébola Zaire (DVE). As contribuições relativas da imunidade celular, humoral e inata para a proteção contra o vírus Ébola Zaire são desconhecidas.

Imunogenicidade e eficácia clínica

O programa de desenvolvimento clínico incluiu cinco ensaios clínicos de Fase 2/3 (Protocolos 009-012 e 018). Todos os indivíduos receberam uma dose única da vacina.

Eficácia clínica

A eficácia clínica de Ervebo foi avaliada no Protocolo 010.

O Protocolo 010 (ensaio de vacinação em anel) foi um ensaio de Fase 3 aberto, de aleatorização estratificada (*cluster-randomized*) de vacinação em anel (vacinação de contactos e contactos de contactos [CCCs] de casos paciente zero de Ébola) que avaliou a eficácia e segurança de Ervebo na Guiné. Neste ensaio, 9 096 indivíduos ≥ 18 anos de idade considerados CCCs de um caso paciente zero com confirmação laboratorial de DVE foram aleatorizados para vacinação imediata (4 539 indivíduos em 51 *clusters*) ou vacinação 21 dias mais tarde (4 557 indivíduos em 47 *clusters*) com Ervebo. Desses 9 096 indivíduos, 4 160 receberam Ervebo (2 119 indivíduos foram vacinados no grupo imediato e 2 041 indivíduos foram vacinados no grupo tardio). A idade mediana de CCCs com consentimento foi de 35 anos. A análise primária final incluiu 2 108 indivíduos (51 *clusters*) vacinados no grupo imediato e 1 429 indivíduos (46 *clusters*) elegíveis e com consentimento ao Dia 0 no grupo tardio.

A análise primária final correspondeu à avaliação da eficácia contra DVE confirmada laboratorialmente por comparação com a incidência de casos ocorridos 10 a 31 dias após aleatorização para os indivíduos de vacinação imediata em anel *versus* a incidência de casos para os indivíduos com consentimento no Dia 0 no grupo de vacinação tardia em anel. A eficácia da vacina foi de 100% (IC 95% não ajustado: 63,5% a 100%; IC 95% ajustado por multiplicidade: 14,4% a 100%) (0 casos no grupo imediato; 10 casos em 4 anéis no grupo tardio). A aleatorização foi interrompida após uma análise interina com um $p=0,0036$ que não atingiu o nível alfa pré-especificado de 0,0027. Dos 10 casos, 7 foram em contactos e 3 em contactos de contactos. Mantêm-se as incertezas quanto ao nível, duração e tipo de proteção, dadas as limitações metodológicas e as circunstâncias excepcionais experienciadas durante o ensaio.

Imunogenicidade clínica

Não foram definidos correlatos imunológicos de proteção.

O Protocolo 009 *Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia* (PREVAIL) foi um ensaio de Fase 2 aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que avaliou a segurança e imunogenicidade de várias vacinas candidatas contra o Ébola, incluindo Ervebo. Este ensaio comparou Ervebo com uma solução placebo de soro fisiológico em 1 000 adultos ≥ 18 anos de idade na Libéria.

O Protocolo 011 chamado *Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola* (STRIVE) foi um ensaio de Fase 2/3, aleatorizado, aberto, que avaliou a segurança e imunogenicidade de Ervebo em adultos ≥ 18 anos de idade a trabalhar em instituições de saúde ou em atividades na linha da frente relacionadas com a resposta ao Ébola na Serra Leoa. Neste ensaio, foram incluídos 8.673 adultos e 8.651 com consentimentos válidos aleatorizados para vacinação com Ervebo imediata (no período de 7 dias após a inclusão no ensaio) ou tardia (18 a 24 semanas após a inclusão no ensaio). Um sub-estudo de imunogenicidade incluiu 508 indivíduos vacinados e que forneceram amostras para a avaliação de imunogenicidade.

O Protocolo 012 foi um ensaio de Fase 3, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo que avaliou a segurança e imunogenicidade de três lotes de consistência e um lote de dose elevada (aproximadamente 5 vezes mais elevada que a dose dos lotes de consistência e a dose usada noutros ensaios de Fase 2/3) de Ervebo em comparação com solução placebo de soro fisiológico. Foram incluídos um total de 1 197 indivíduos saudáveis com 18 a 65 anos de idade dos EUA, Canadá e Espanha.

O Protocolo 018 foi um ensaio de Fase 3, aberto, realizado na Guiné para avaliar a segurança e imunogenicidade de Ervebo em trabalhadores na linha da frente vacinados com 18 ou mais anos de idade, que foi implementado como Parte B do ensaio de Fase 3 de vacinação em anel para o Protocolo 010. Neste ensaio, foram incluídos 2 115 indivíduos e 2 016 foram vacinados com Ervebo. Um sub-estudo de imunogenicidade incluiu 1 217 indivíduos que foram vacinados e cederam amostras para a avaliação da imunogenicidade.

Foram realizadas avaliações de imunogenicidade no Protocolo 009, Protocolo 011, Protocolo 012 e Protocolo 018, que incluíram a avaliação da ligação da imunoglobulina G (IgG) específica à GP Kikwit ZEBOV purificada por ensaio de imunoabsorção enzimática (GP-ELISA) validado bem como neutralização validada do vírus da vacina através do teste de neutralização por redução em placa (PRNT).

Como mencionado nas Tabela 2 e 3, os Títulos Médios Geométricos (GMT) de GP-ELISA e PRNT aumentaram da pré-vacinação até à pós-vacinação. Mais de 93,8% dos indivíduos vacinados cumpriram os critérios de seroresposta definidos como aumento ≥ 2 vezes *versus* a linha de base e ≥ 200 UE/ml em qualquer momento após a vacinação por GP-ELISA e mais de 80,4% dos indivíduos cumpriram os critérios de seroresposta definidos como aumento ≥ 4 vezes *versus* a linha de base a qualquer momento após a vacinação por PRNT. Mais de 80,1% dos indivíduos permaneceram como respondedores por GP-ELISA e mais de 63,5% dos indivíduos vacinados permaneceram como respondedores por PRNT aos 12 meses. A relevância clínica dos dados de imunogenicidade é atualmente desconhecida.

Os dados de imunogenicidade foram obtidos no Protocolo 009 na Libéria, no Protocolo 011 em Serra Leoa, no Protocolo 012 nos Estados Unidos, Canadá e Europa e no Protocolo 018 na Guiné. A irradiação gama das amostras (de regiões envolvidas em surtos de Ébola) foi realizada para reduzir o risco de infeção por vírus Ébola selvagem de trabalhadores do laboratório mas aumentou as respostas imunitárias GP-ELISA pré-vacinação em aproximadamente 20% e diminuiu as respostas imunitárias GP-ELISA e PRNT pós-vacinação em aproximadamente 20%. A irradiação gama, seropositividade no momento de inclusão e outros fatores resultam numa maior resposta imunitária no Protocolo 012.

Tabela 2. Resumo dos Títulos Médios Geométricos para o GP-ELISA dos Ensaios Clínicos dos Protocolos 009, 011, 012 e 018

Ensaio clínico	Valor base GMT (n) [IC 95%]	Mês 1 GMT (n) [IC 95%]	Mês 6 GMT (n) [IC 95%]	Mês 12* GMT (n) [IC 95%]	Mês 24 GMT (n) [IC 95%]
Protocolo 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
Protocolo 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
Protocolo 012					
Grupo de lotes de consistência combinados	< 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]
Grupo de dose elevada	< 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]
Grupo 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]
Protocolo 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
A população alvo para a análise completa foi a população primária para as análises de imunogenicidade nos Protocolos 009, 011 e 018 e consiste em todos os indivíduos vacinados com dados serológicos e com uma amostra de soro recolhida dentro de um intervalo de dias aceitável.					
A População Por-Protocolo de Imunogenicidade foi a população primária para as análises de imunogenicidade no Protocolo 012 e inclui					

todos os indivíduos que cumpriram o protocolo, que receberam vacinação, eram seronegativos ao Dia 1 e tinham uma amostra de soro num ou mais pontos temporais recolhidas dentro de um intervalo de dias aceitável.

n = Número de indivíduos que contribuíram para a análise.

IC = Intervalo de Confiança; GP-ELISA = Ensaio de imunoabsorção enzimática Humana Anti-Glicoproteína (EU/ml); GMT = Título Médio Geométrico

*Protocolo 011 do Mês 9-12

§Protocolos 009, 011 e 018 usaram irradiação gama das amostras para reduzir o risco de infeção por vírus Ébola tipo selvagem de trabalhadores do laboratório

Tabela 3. Resumo dos Títulos Médios Geométricos para o PRNT dos Ensaio Clínicos dos Protocolos 009, 011, 012 e 018

Ensaio clínico	Valor base GMT (n) [IC 95%]	Mês 1 GMT (n) [IC 95%]	Mês 6 GMT (n) [IC 95%]	Mês 12* GMT (n) [IC 95%]	Mês 24 GMT (n) [IC 95%]
Protocolo 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
Protocolo 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
Protocolo 012					
Grupo de lotes de consistência combinados	< 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]
Grupo de dose elevada	< 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]
Grupo placebo	< 35 (124) [<35 ; <35]	< 35 (123) [<35 ; <35]	< 35 (123) [<35 ; <35]	< 35 (65) [<35 ; <35]	< 35 (65) [<35 ; <35]
Protocolo 018 [§]	< 35 (1 107) [<35 ; <35]	160,0 (1 024) [151,6; 168,9]	117,0 (75) [96,0; 142,6]	NA	NA
<p>A população alvo para a análise completa foi a população primária para as análises de imunogenicidade nos Protocolos 009, 011 e 018 e consiste em todos os indivíduos vacinados com dados serológicos e com uma amostra de soro recolhida dentro de um intervalo de dias aceitável.</p> <p>A População Por-Protocolo de Imunogenicidade foi a população primária para as análises de imunogenicidade no Protocolo 012 e inclui todos os indivíduos que cumpriram o protocolo, que receberam vacinação, eram seronegativos ao Dia 1 e tinham uma amostra de soro num ou mais pontos temporais recolhidas dentro de um intervalo de dias aceitável.</p> <p>n = Número de indivíduos que contribuíram para a análise.</p> <p>IC = Intervalo de Confiança; GMT = Título Médio Geométrico; PRNT = Teste de Neutralização por Redução em Placa</p> <p>*Protocolo 011 do Mês 9-12</p> <p>§Protocolos 009, 011 e 018 usaram irradiação gama das amostras para reduzir o risco de infeção por vírus Ébola tipo selvagem de trabalhadores do laboratório</p>					

População pediátrica

A eficácia em crianças não foi avaliada. Num ensaio clínico de Fase 1 em crianças com 6 a 17 anos de idade (idade mediana = 10), os resultados de ELISA não validados e do Doseamento por Neutralização do Pseudovirião (*Pseudovirion Neutralization Assay* [PsVNA]) ao Dia 28 e ao Dia 180 após a vacinação foram similares aos observados em adultos no mesmo ensaio (ver secções 4.4 e 4.8).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ervebo em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção da doença por Ébola (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Quando Ervebo foi administrado a ratos fêmea, os anticorpos contra o vírus da vacina foram detetados em fetos e na descendência, provavelmente devido a transferência trans-placentária durante a gestação e com a aquisição de anticorpos maternos durante a lactação, respetivamente (ver secção 4.6).

Ervebo administrado a ratos fêmea não teve efeitos na performance de acasalamento, fertilidade ou desenvolvimento embriológico/fetal.

Ervebo administrado a ratos fêmea não teve efeitos no desenvolvimento ou comportamento da descendência.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

O vírus da vacina é um Organismo Geneticamente Modificado (OGM). Foi realizada uma ARA para determinar o potencial impacto desta vacina na saúde humana e no ambiente. Uma vez que esta vacina é baseada no VSV, um agente patogénico conhecido no gado (por ex. cavalos, gado, porcos), a avaliação do risco incluiu espécies que são relevantes para o suporte viral VSV tipo selvagem (*wild type*, wt) desta vacina.

Num estudo de biodistribuição realizado em primatas não humanos, o RNA do vírus da vacina foi detetado em órgãos linfoides até 112 dias após a vacinação. Contudo, o vírus infeccioso foi detetado ao Dia 1 e o vírus infeccioso persistente não foi detetado em nenhum dos pontos temporais subsequentes avaliados (Dias 56, 84 e 112).

Com base na excreção limitada em adultos, resultados de um estudo de toxicidade em primatas não humanos e ausência de transmissão horizontal em porcos, o risco global de Ervebo para a saúde humana e para o ambiente é considerado insignificante. Contudo, como precaução, os indivíduos vacinados devem tentar evitar exposição de gado ao sangue e fluidos corporais durante pelo menos 6 semanas após a vacinação para evitar o risco teórico de disseminação do vírus da vacina. As pessoas que desenvolvam exantema vesicular após receberem a vacina devem cobrir as vesículas até à sua cicatrização. Proteger o local de vacinação ou quaisquer vesículas com um penso apropriado (por ex. qualquer penso adesivo ou gaze e adesivo) que confira uma barreira física protetora contra o contacto direto com o fluido da vesícula (ver secção 4.2). O penso pode ser removido quando não for visível qualquer perda de fluido. Para evitar exposição não intencional de gado, deve ser assegurado que os resíduos médicos e materiais de limpeza não entram em contacto com gado.

Ver as secções 4.4 e 6.6 para mais informação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina sérica humana recombinante

Tampão trometamol

Água para preparações injetáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar congelado entre -80°C a -60°C.

Após descongelar, a vacina deve ser usada imediatamente; contudo, os dados de estabilidade em uso demonstraram que uma vez descongelada, a vacina pode ser conservada até 14 dias entre 2°C e 8°C antes da utilização. Ao fim de 14 dias, a vacina deve ser utilizada ou rejeitada. Após remoção do congelador, o produto deve ser marcado com a data em que foi retirado do congelador e também com o novo prazo de validade (em vez do prazo de validade inscrito na embalagem). Uma vez descongelada a vacina não pode voltar a ser congelada.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução para 1 dose num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma tampa (clorobutilo) e uma cápsula de fecho de plástico com selo de alumínio.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

- A vacina é conservada congelada entre -80°C e -60°C e deverá ser retirada do congelador e descongelada em menos de 4 horas até não ser visível gelo. Não descongelar o frasco para injetáveis num frigorífico uma vez que não é garantido que o frasco para injetáveis descongele em menos de 4 horas. O frasco para injetáveis descongelado deverá ser invertido cuidadosamente várias vezes antes do seu conteúdo ser retirado com a seringa. A vacina deverá ter a aparência de um líquido incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado sem partículas visíveis. Rejeitar a vacina se estiverem presentes partículas.
- Retirar a totalidade do conteúdo da vacina do frasco para injetáveis usando uma seringa e agulha estéreis.

Se possível, o líquido residual dos lava-olhos deve ser recolhido e descontaminado antes de ser eliminado na canalização.

Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações institucionais para organismos geneticamente modificados ou resíduos de risco biológico, conforme apropriado.

Se ocorrer rutura/derrame, os desinfetantes como aldeídos, álcoois e detergentes reduzem comprovadamente o potencial de infeção viral após apenas alguns minutos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1392/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de novembro de 2019

Data da última renovação: 15 de setembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Alemanha

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Alemanha

Considerando a declaração de Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional e no sentido de assegurar fornecimento precoce, este medicamento está sujeito a uma isenção por tempo limitado que permite o reconhecimento dos ensaios de controlo de lotes realizados no(s) local(ais) registado(s) que estão localizados num país terceiro. Esta isenção está sujeita a revisão anual e de qualquer forma deixa de ser válida a 31 de julho de 2022. A implementação de contratos de controlo de lotes com base na EU, incluindo as alterações necessárias aos termos da Autorização de Introdução no Mercado, tem de estar terminada o mais tardar até 31 de julho de 2022, de acordo com o plano acordado para esta transferência de métodos.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

SOLUÇÃO INJETÁVEL EM FRASCO PARA INJETÁVEIS – EMBALAGEM DE 10

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ervebo solução injetável
vacina contra o Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP, viva)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma dose (1 ml):
Vacina contra o Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP, viva atenuada) ≥ 72 milhões ufp

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Albumina sérica humana recombinante, tampão trometamol, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar congelado entre -80°C a -60°C .
Não descongelar o frasco para injetáveis num frigorífico. Não voltar a congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este produto contém organismos geneticamente modificados. Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações institucionais para organismos geneticamente modificados ou resíduos de risco biológico, conforme apropriado.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1392/001 – embalagem de 10

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ervebo solução injetável
rVSVΔG-ZEBOV-GP, viva
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose

6. OUTROS

Este produto contém OGM.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ervebo Solução injetável

Vacina contra o Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP, viva)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de ser vacinado, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu profissional de saúde.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu profissional de saúde. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ervebo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Ervebo
3. Como é administrado Ervebo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ervebo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ervebo e para que é utilizado

- Ervebo é uma vacina para adultos com 18 ou mais anos de idade.
- Ervebo é administrado para o proteger contra a doença por vírus Ébola que é causada pelo vírus Ébola Zaire, que é um tipo de vírus Ébola. Esta vacina não irá protegê-lo contra os outros tipos de vírus Ébola.
- Uma vez que Ervebo não contém o vírus Ébola inteiro, não poderá causar-lhe a doença por vírus Ébola.

O seu profissional de saúde pode recomendar que receba esta vacina numa situação de emergência que envolva a propagação da doença por vírus Ébola.

O que é o Ébola?

- O Ébola é uma doença grave causada por um vírus. Se tiver Ébola pode morrer. As pessoas apanham Ébola a partir de pessoas ou animais que estão infetados com Ébola ou morreram de Ébola.
- Pode apanhar Ébola a partir de sangue ou fluidos corporais como urina, fezes, saliva, vômito, suor, leite materno, sémen e fluidos vaginais de pessoas infetadas pelo vírus Ébola.
- Também pode apanhar Ébola a partir de coisas que tenham estado em contacto com o sangue ou fluidos corporais de uma pessoa ou animal com Ébola (como roupa ou objetos em contacto direto).
- O Ébola não se espalha pelo ar, água ou comida.

O seu profissional de saúde irá falar consigo e depois podem decidir em conjunto se deverá receber esta vacina.

2. O que precisa de saber antes de receber Ervebo

Não utilize Ervebo se:

- tem alergia a Ervebo, arroz ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6).

Não deverá receber Ervebo se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu profissional de saúde.

Advertências e precauções

Esta vacina poderá não proteger todas as pessoas que são vacinadas e o período de proteção contra o Ébola conferido por Ervebo é desconhecido.

Continue a seguir as recomendações do seu profissional de saúde para se proteger da infeção por Ébola após receber esta vacina.

Lavar as mãos:

Lavar devidamente as mãos é a forma mais efetiva para prevenir a propagação de germes perigosos, como o vírus Ébola. Diminui o número de germes nas mãos e por isso limita a sua propagação pessoa a pessoa.

Abaixo estão descritos métodos apropriados para a lavagem das mãos;

- Usar sabão e água quando as mãos estiverem com sujidade, sangue ou outros fluidos corporais. Não há necessidade de utilizar sabonetes antimicrobianos para lavagem das mãos.
- Usar desinfetante para as mãos à base de álcool quando as mãos não estiverem sujas. Não usar desinfetantes para as mãos à base de álcool quando as mãos estiverem com sujidade, sangue ou outros fluidos corporais.

Numa área afetada por Ébola:

Enquanto estiver numa área afetada por Ébola é importante evitar o seguinte:

- Contacto com sangue e fluidos corporais (tais como urina, fezes, saliva, suor, vómito, leite materno, sémen e fluidos vaginais).
- Objetos que possam ter estado em contacto com o sangue ou fluidos corporais de uma pessoa infetada (tais como vestuário, roupa de cama, agulhas e equipamento médico).
- Funerais ou rituais fúnebres que requeiram o manuseamento do corpo de alguém que morreu de Ébola.
- Contacto com morcegos, símios e macacos ou com sangue, fluidos e carne crua preparada a partir destes animais (carne de animais selvagens) ou carne de origem desconhecida.
- Contacto com sémen de um homem que teve Ébola. Deverá seguir práticas de sexo seguro até saber que o vírus foi eliminado do sémen.

No caso de erupção na pele:

Se surgir uma erupção na zona onde a pele foi perfurada após receber Ervebo, tape-a até que esteja cicatrizada. Coloque os pensos e gaze usados num recipiente fechado, se possível, e deite-os fora nos contentores de lixo para assegurar que pessoas com um sistema imunitário enfraquecido ou animais não entram em contacto com os pensos e gaze.

Fale com o seu profissional de saúde antes de receber Ervebo se:

Teve reações alérgicas a vacinas ou medicamentos

- Se alguma vez teve uma reação alérgica a uma vacina ou medicamento, fale com o seu profissional de saúde antes de receber esta vacina.

Tem um sistema imunitário enfraquecido

Se o seu sistema imunitário está enfraquecido (o que significa que o seu corpo é menos eficaz na luta contra doenças), pode não ser possível administrar-lhe Ervebo. Poderá ter um sistema imunitário enfraquecido se:

- tem infeção por VIH ou SIDA,
- está a tomar certos medicamentos que enfraquecem o seu sistema imunitário como imunossuppressores ou corticosteróides,
- tem cancro ou um problema no sangue que faz o seu sistema imunitário enfraquecer,
- um membro da sua família tem um sistema imunitário enfraquecido.

Se pensa que pode ter um sistema imunitário enfraquecido, pergunte ao seu profissional de saúde se deve receber esta vacina. Se receber a vacina e tiver um sistema imunitário enfraquecido, a vacina pode não resultar tão bem como nas pessoas com um sistema imunitário normal.

Está em contacto com indivíduos vulneráveis

Fale com o seu profissional de saúde se nas 6 semanas após receber Ervebo existir a possibilidade de estar em contacto próximo com ou na mesma casa que:

- bebés com menos de 1 ano de idade,
- alguém que possa estar grávida ou a amamentar,
- alguém que tenha um sistema imunitário enfraquecido.

Isto porque pode transmitir-lhes o vírus da vacina através dos seus fluidos corporais.

Planeia doar sangue

- Não dê sangue durante pelo menos 6 semanas após receber esta vacina.

Está em contacto com animais de quinta

Assegure que o seu sangue ou fluidos corporais não entram em contacto próximo com animais de quinta durante pelo menos 6 semanas após ter recebido esta vacina, uma vez que existe a possibilidade de transmitir o vírus da vacina aos animais.

Tem febre (temperatura elevada)

- Se tem febre (temperatura elevada), deverá falar com o seu profissional de saúde antes de receber Ervebo. A vacinação poderá ter que ser adiada até que a febre passe.
- Uma infeção ligeira como uma constipação não deverá ser um problema mas fale com o seu profissional de saúde antes de receber Ervebo.

Tem uma perturbação hemorrágica ou faz nódoas negras com facilidade

- Fale com o seu profissional de saúde se tem hemorragias ou faz nódoas negras facilmente. Ervebo pode fazer sangrar ou nódoas negras no local onde a vacina é injetada.

Teste para Ébola após receber Ervebo

- Poderá ter um resultado positivo para o vírus Ébola após receber Ervebo. Isto não quer dizer que tem Ébola. Informe o seu profissional de saúde que recebeu Ervebo. O seu profissional de saúde poderá necessitar fazer outro teste.

Crianças e adolescentes

Se você ou a sua criança tiverem menos de 18 anos de idade, fale com o seu profissional de saúde. Desconhece-se se é segura e funciona em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Ervebo

Informe o seu profissional de saúde se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos ou vacinas.

Não foram realizados estudos sobre como outros medicamentos ou vacinas poderão interagir com Ervebo. A utilização de Ervebo com outras vacinas não é recomendada.

Se planeia receber sangue ou produtos derivados de sangue

Não receba esta vacina ao mesmo tempo que recebe sangue ou outros produtos derivados do sangue. Ervebo poderá não funcionar tão bem se receber sangue ou produtos derivados do sangue nos 3 meses antes ou até 1 mês após a vacinação.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu profissional de saúde antes de receber esta vacina. Eles ajudarão a decidir se deverá receber Ervebo.
- Não engravide nos 2 meses após receber Ervebo. Mulheres com capacidade de engravidar devem utilizar um método eficaz de controlo de gravidez. Desconhece-se se Ervebo será prejudicial para si ou para o seu feto. É também desconhecido se pode passar para o seu bebé através do leite materno.
- Se estiver em contacto próximo ou na mesma habitação com alguém que possa estar grávida ou a amamentar, durante as 6 semanas após receber Ervebo, informe o seu profissional de saúde, uma vez que pode passar a vacina a essas pessoas através dos seus fluidos corporais.

Ervebo contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado Ervebo

Ervebo é administrado por um profissional de saúde. É administrado como uma injeção única (dose de 1 ml) na parte superior do braço ou na zona exterior da coxa.

Fale com o seu profissional de saúde se tiver dúvidas sobre esta vacina.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Ervebo pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves:

Os efeitos indesejáveis graves são raros. Procure ajuda médica imediatamente se tiver sintomas de uma reação alérgica, que podem incluir:

- pieira ou dificuldade em respirar,
- inchaço da cara, lábios, língua ou outras partes do corpo,
- comichão generalizada, vermelhidão, afrontamento ou borbulhas com comichão na pele.

Outros efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Dor de cabeça,
- Dor nas articulações,
- Dores musculares,
- Febre,
- Cansaço,
- Dor, inchaço ou vermelhidão no local de injeção.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor de estômago,
- Náuseas,

- Erupção na pele,
- Inchaço das articulações,
- Arrepios,
- Transpiração excessiva.

A contagem de determinados glóbulos brancos pode diminuir abaixo do normal após a vacinação mas esta diminuição não resultou em doença e as contagens normalizam.

A maioria dos efeitos indesejáveis desaparecem em alguns dias. A dor e o inchaço das articulações podem durar semanas ou meses em algumas pessoas. Em algumas pessoas a dor e o inchaço das articulações podem voltar após terem desaparecido inicialmente.

Fale com o seu profissional de saúde se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima listados.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

A vacina foi estudada num número reduzido de crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade. De um modo geral, os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes foram semelhantes aos dos adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu profissional de saúde. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ervebo

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar e transportar congelado entre -80°C a -60°C.
- Após descongelar, a vacina deve ser usada imediatamente. Contudo, uma vez descongelada, a vacina pode ser conservada até 14 dias entre 2°C e 8°C antes da utilização. Rejeite a vacina se não for utilizada ao fim de 14 dias. Uma vez descongelada a vacina não pode voltar a ser congelada.
- Após remoção do congelador, o produto deve ser marcado com a data em que foi retirado do congelador e também com o novo prazo de validade (em vez do prazo de validade inscrito na embalagem).
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não utilize esta vacina se observar partículas no líquido.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu profissional de saúde como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ervebo

A substância ativa é um vírus vivo da estomatite vesicular. A proteína de superfície do vírus foi substituída pelo vírus Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP).

Uma dose (1 ml) contém:

Vacina contra o Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2}, viva, atenuada) ≥72 milhões ufp³

¹Vírus da estomatite vesicular recombinante (rVSV) estirpe Indiana com uma supressão da glicoproteína (G) do envelope de VSV substituída pela glicoproteína (GP) de superfície da estirpe Kikwit 1995 do Vírus Ébola Zaire (ZEBOV)

²Produzida em células Vero

³ufp= unidades formadoras de placas

Este produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs).

Esta vacina contém vestígios de proteína de arroz.

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose.

Os outros excipientes são albumina sérica humana recombinante, tampão trometamol, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

Qual o aspeto de Ervebo e conteúdo da embalagem

- Ervebo é uma solução injetável.
- Ervebo é um líquido incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado.
- Ervebo está disponível em embalagens de 10 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
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 BVBA/SPRL
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 VACCINS
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40
information.medicale@msd.com

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

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
msd-medizin@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

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Precauções gerais ao cuidar de doentes com doença por Ébola suspeita ou confirmada

A vacinação com Ervebo não elimina a necessidade de precauções gerais ao cuidar de doentes com doença por Ébola suspeita ou confirmada. **Todos os profissionais de saúde e outros profissionais auxiliares que tenham sido vacinados não devem alterar as suas práticas no que respeita à injeção segura, higiene e equipamento de proteção individual (EPI) após a vacinação.**

As precauções gerais, como indicadas pela OMS, incluem as seguintes:

- Higiene básica das mãos
- Higiene respiratória
- Utilização de EPI (para evitar salpicos ou outro contacto com material infetado)
- Práticas de injeção segura
- Práticas funerárias seguras

Profissionais de saúde a tratar de doentes com vírus Ébola suspeito ou confirmado devem aplicar medidas adicionais de controlo da infeção para evitar o contacto com o sangue ou fluidos corporais dos doentes e superfícies ou materiais contaminados como vestuário e roupa de cama. Quando em contacto próximo (no espaço de 1 metro) com doentes com Doença por Vírus Ébola, os profissionais de saúde devem usar proteção facial (um protetor facial ou máscara e óculos de proteção), uma bata de manga comprida, não estéril, limpa e luvas (luvas estéreis para alguns procedimentos).

Os funcionários dos laboratórios estão também em risco. As amostras de seres humanos e animais para investigação de infeção por Ébola devem ser manuseadas por pessoal treinado e processadas em laboratórios adequadamente equipados.

Os profissionais que administram a vacina devem aconselhar os vacinados a continuar a proteger-se com as seguintes medidas:

- Lavagem das mãos
- Evitar contacto com sangue ou fluidos corporais
- Práticas funerárias seguras
- Sexo seguro
- Evitar contacto com morcegos e primatas não humanos ou sangue, fluidos e carne crua preparada a partir destes animais (carne de animais selvagens) ou carne de origem desconhecida.

Instruções sobre o manuseamento da vacina antes da administração

- Ervebo é conservado congelado entre -80°C e -60°C e deverá ser retirado do congelador e descongelado em menos de 4 horas até não ser visível gelo. Não descongelar o frasco para injetáveis num frigorífico uma vez que não é garantido que o frasco para injetáveis descongele em menos de 4 horas. O frasco para injetáveis descongelado deverá ser invertido cuidadosamente várias vezes antes do seu conteúdo ser retirado com a seringa.
- Após descongelar, Ervebo deve ser usado imediatamente; contudo, os dados de estabilidade em uso demonstraram que uma vez descongelada, a vacina pode ser conservada até 14 dias entre

2°C e 8°C antes da utilização. Ao fim de 14 dias, a vacina deve ser utilizada ou rejeitada. Após remoção do congelador, o produto deve ser marcado com a data em que foi retirado do congelador e também com o novo prazo de validade (em vez do prazo de validade inscrito na embalagem). Uma vez descongelada a vacina não pode voltar a ser congelada.

- Ervebo é um líquido incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado. Rejeitar a vacina se estiverem presentes partículas.
- Ervebo deve ser administrado por via intramuscular. Não administrar a vacina por via intravascular. Não há dados disponíveis sobre a administração por via subcutânea ou via intradérmica.
- Ervebo não deve ser misturado na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.
- Retirar a totalidade do conteúdo de Ervebo do frasco para injetáveis usando uma seringa e agulha estéreis. O local de injeção preferencial é a região deltoide do braço não dominante ou a região anterolateral superior da coxa. Proteger o local de injeção com gaze ou penso (por ex. qualquer penso adesivo ou gaze e adesivo) que confira uma barreira física protetora contra o contacto direto com o fluido da vesícula. O penso pode ser removido quando não for visível qualquer derrame de fluido.
- Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações institucionais para organismos geneticamente modificados ou resíduos de risco biológico, conforme apropriado.
- Se ocorrer rutura/derrame, os desinfetantes como aldeídos, álcoois e detergentes reduzem comprovadamente o potencial de infeção viral após apenas alguns minutos. Se possível, o líquido residual das lavagens dos olhos deve ser recolhido e descontaminado antes de ser eliminado na canalização.