

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ervebo otopina za injekciju
Cjepivo protiv Zair Ebolavirusa (rVSVΔG-ZEBOV-GP, živo)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (1 ml) sadrži:

cjepivo protiv Zair Ebolavirusa (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2} živo, atenuirano) ≥ 72 milijuna pfu³

¹Rekombinantni virus vezikularnog stomatitisa (rVSV), soj *Indiana*, s uklonjenim glikoproteinom (G) ovojnice VSV-a i zamijenjenim s površinskim glikoproteinom (GP) Zair Ebolavirusa (ZEBOV), soja Kikwit 1995

²Proizvedeno u Vero stanicama

³pfu (engl. *plaque-forming units*) = plaketvorne jedinice

Ovo cjepivo sadrži genetički modificirane organizme (GMO).

Ovo cjepivo sadrži rižin protein u tragovima. Vidjeti dio 4.3.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju
Otopina je bezbojna do blago smečkasto-žuta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ervebo je indiciran za aktivnu imunizaciju osoba u dobi od 1 godine ili starijih radi zaštite od ebola virusne bolesti (EVB) uzrokovane Zair Ebolavirusom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Ervebo je potrebno primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Ervebo mora primijeniti obučeni zdravstveni radnik.

Doziranje

Osobe u dobi od 1 godine ili starije: jedna doza (1 ml) (vidjeti dio 5.1).

Docjepljivanje

Potreba za docjepljivanjem i odgovarajuće vrijeme docjepljivanja nisu utvrđeni. Trenutno dostupni podaci navedeni su u dijelu 5.1.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece u dobi od 1 do 17 godina isto je kao u odraslih osoba. Sigurnost, imunogenost i djelotvornost cjepiva Ervebo u djece mlađe od 1 godine nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Način primjene

Za mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije primjene cjepiva vidjeti dio 4.4.

Za mjere opreza koje se odnose na odmrzavanje, rukovanje i zbrinjavanje cjepiva vidjeti dio 6.6.

Ervebo je potrebno primijeniti intramuskularnim (i.m.) putem. Poželjna mjesta primjene su u deltoidno područje na nedominantnoj ruci ili u gornji anterolateralni dio bedra. Cjepivo se ne smije injicirati intravaskularno. Nema dostupnih podataka o primjeni supkutanom ili intradermalnim putem.

Mjesto primjene cjepiva ili bilo kakve vezikule potrebno je prekriti odgovarajućim povojem (npr., bilo kakvim samoljepljivim flasterom ili gazom i ljepljivom trakom) koji služi kao fizička prepreka za zaštitu od izravnog kontakta (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Povoj se može ukloniti kad nema vidljivog istjecanja tekućine.

Cjepivo se ne smije miješati u istoj štrcaljki ni s jednim drugim cjepivom ili lijekom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili rižin protein naveden u dijelu 2.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Preporučuje se pažljivo praćenje nakon cijepljenja zbog moguće pojave ranih znakova anafilaksije ili anafilaktoidnih reakcija. Kao i kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, uvijek je potrebno osigurati dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Trajanje zaštite

Cijepljenje cjepivom Ervebo možda neće zaštititi sve osobe koje prime cjepivo. Djelotvornost cjepiva u odraslih osoba utvrđena je u razdoblju od ≥ 10 do ≤ 31 dana nakon cijepljenja, ali trajanje zaštite nije poznato (vidjeti dio 5.1). **Stoga se ne smije prekidati primjena drugih mjera za kontrolu ebole.**

Osobe koje su bile u kontaktu sa slučajevima ebole potrebno je cijepiti što je prije moguće (vidjeti dio 5.1).

Standardne mjere opreza prilikom skrbi za bolesnike za koje se zna ili sumnja da imaju ebolu

Cijepljenje cjepivom Ervebo ne isključuje potrebu za standardnim mjerama opreza prilikom skrbi za bolesnike za koje se zna ili sumnja da imaju ebolu. **Svi zdravstveni radnici i drugo pomoćno osoblje koji su primili cjepivo nakon cijepljenja ne smiju promijeniti praksu koja se odnosi na sigurno injiciranje, higijenu i osobnu zaštitnu opremu.**

Zdravstveni radnici koji skrbe za bolesnike sa suspektom ili potvrđenom infekcijom Ebolavirusom trebaju poduzeti dodatne mjere za kontrolu infekcije kako bi izbjegli doticaj s krvlju i tjelesnim tekućinama bolesnika te kontaminiranim površinama ili materijalima kao što su odjeća i posteljina. Uzorcima ljudskog ili životinjskog podrijetla prikupljenima za istraživanje infekcije Ebolavirusom treba rukovati obučeno osoblje te ih treba obrađivati u prikladno opremljenim laboratorijima.

Osobe koje primjenjuju cjepivo trebaju savjetovati osobe koje cjepivo primaju da se nastave štititi odgovarajućim mjerama.

Imunokompromitirane osobe

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Ervebo nisu se ocjenjivale u imunokompromitiranih osoba. Imunokompromitirane osobe možda neće odgovoriti na Ervebo jednako dobro kao imunokompetentne osobe. Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu cjepiva Ervebo u osoba za koje se zna da su imunokompromitirane ili koje primaju imunosupresivnu terapiju, uključujući stanja kao što su:

- Teška humoralna ili stanična (primarna ili stečena) imunodeficijencija, npr., teška kombinirana imunodeficijencija, agamaglobulinemija te SIDA ili simptomatska HIV infekcija. Nije utvrđen granični broj CD4⁺ T-limfocita za primjenu cjepiva u asimptomatskih HIV-pozitivnih osoba.
- Trenutna imunosupresivna terapija, uključujući visoke doze kortikosteroida. Ovo ne uključuje osobe koje primaju topikalne, inhalacijske ili niskodozne parenteralne kortikosteroide (npr. za profilaksu astme ili nadomjesnu terapiju).
- Bolesti krvi, kao što su leukemija, limfomi bilo kojeg tipa ili druge zloćudne novotvorine koje zahvaćaju hematopoetski i limfni sustav.
- Urođena ili nasljedna imunodeficijencija u obiteljskoj anamnezi, osim ako je dokazana imunokompetencija u potencijalnog primatelja cjepiva.

Trudnice i dojilje

Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu cjepiva Ervebo tijekom trudnoće. Vidjeti dio 4.6.

Prijenos virusa

Virus sadržan u cjepivu može biti prisutan u biološkim tekućinama kao što su krv, mokraća, slina, sjemena tekućina, vaginalne tekućine, očna vodica, majčino mlijeko, feces, znoj, plodna voda, te u posteljici. U kliničkim je ispitivanjima u plazmi većine odraslih sudionika lančanom reakcijom polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) pronađen RNA virusa sadržanog u cjepivu. RNA virusa sadržanog u cjepivu uglavnom se pronalazio od 1. do 7. dana. U 19 od 299 odraslih sudionika PCR-om je utvrđeno izlučivanje virusa sadržanog u cjepivu u mokraću ili slinu, te je u 4 od 10 odraslih sudionika virus pronađen u kožnim vezikulama. U jednoga od tih četiriju sudionika RNA virusa sadržanog u cjepivu pronađen je u kožnoj vezikuli 12 dana nakon cijepljenja.

U ispitivanju faze 1 viremija i izlučivanje virusa sadržanog u cjepivu češće su opaženi (28/39) u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina nego u odraslih. U naknadnom ispitivanju faze 2 izlučivanje virusa, sadržanog u cjepivu, u slinu nakon cijepljenja zabilježeno je u 31,7% (19/60) djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina koji su bili uključeni u podispitivanje izlučivanja virusa. Izlučivanje virusa češće je opaženo 7. dana, a nakon toga se smanjivalo, pa tako 56. dana nije zabilježeno izlučivanje virusa.

Prijenos virusa sadržanog u cjepivu bliskim kontaktom s drugim osobama prihvaćen je kao teoretska mogućnost. Nužno je da primatelji cjepiva izbjegavaju blizak kontakt s visokorizičnim osobama i izlaganje takvih osoba krvi i tjelesnim tekućinama tijekom najmanje 6 tjedana nakon cijepljenja. Visokorizične osobe uključuju:

- imunokompromitirane osobe i osobe koje primaju imunosupresivnu terapiju (vidjeti prethodno naveden dio teksta),

- trudnice ili dojilje (vidjeti dio 4.6),
- djecu mlađu od 1 godine.

Osobe u kojih se nakon cijepljenja razvije vezikularni osip trebaju prekrivati vezikule dok ne zacijele kako bi se minimizirao rizik od mogućeg prijenosa virusa sadržanog u cjepivu putem otvorenih vezikula. Kontaminirane povoje potrebno je zbrinuti u skladu sa smjernicama ustanove ili politikom upravljanja medicinskim otpadom koju je donio SZO (WHO). Vidjeti dio 5.3.

Roditelji i njegovatelji male djece koja su primila cjepivo trebaju pomno paziti na higijenu, naročito prilikom rukovanja tjelesnim izlučevinama i tekućinama najmanje 6 tjedana nakon cijepljenja. Jednokratne pelene mogu se zatvoriti u dvostruke plastične vrećice i baciti u kućni otpad. Vidjeti dio 5.3.

U teoriji može doći i do nehotičnog prijenosa virusa sadržanog u cjepivu na životinje i stoku, vidjeti u nastavku.

Osobe koje prime Ervebo ne smiju darovati krv najmanje 6 tjedana nakon cijepljenja.

Prijenos virusa na životinje i stoku

Prijenos virusa sadržanog u cjepivu bliskim kontaktom sa stokom prihvaćen je kao teoretska mogućnost. Osobe koje su primile cjepivo trebaju nastojati izbjegavati izlaganje stoke svojoj krvi i tjelesnim tekućinama tijekom najmanje 6 tjedana nakon cijepljenja. Osobe u kojih se nakon cijepljenja razvije vezikularni osip trebaju prekrivati vezikule dok ne zacijele. Kontaminirane povoje potrebno je zbrinuti u skladu sa smjernicama ustanove ili politikom upravljanja medicinskim otpadom koju je donio SZO. Vidjeti dio 5.3.

Istodobne bolesti

Cijepljenje je potrebno odgoditi u osoba s umjerenom ili teškom bolešću praćenom vrućicom. Prisutnost blaže infekcije ne smije biti razlog za odgodu cijepljenja.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Cjepivo je potrebno primijeniti uz oprez osobama s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije jer u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica nakon intramuskularne primjene.

Zaštita od bolesti uzrokovane filovirusima

Cjepivo neće spriječiti bolest uzrokovanu drugim filovirusima osim Zair Ebolavirusa.

Utjecaj na serološko testiranje

Nakon cijepljenja cjepivom Ervebo pojedine osobe mogu imati pozitivan nalaz testa na nukleinske kiseline glikoproteina (GP) Ebolavirusa, antigene ili protutijela na glikoprotein (GP) Ebolavirusa, koji su ciljni elementi određenih dijagnostičkih testova za ebolu. Stoga dijagnostičko testiranje na ebolu treba ciljati na neglikoproteinske dijelove Ebolavirusa.

Natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Budući da nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva Ervebo s drugim cjepivima, ne preporučuje se njegova istodobna primjena s drugim cjepivima.

Transfuzije imunoglobulina, krvi ili plazme ne smiju se davati istodobno s cjepivom Ervebo. Transfuzija imunoglobulina, krvi ili plazme 3 mjeseca prije ili do mjesec dana nakon primjene cjepiva Ervebo može utjecati na očekivani imunološki odgovor.

Nije poznato bi li istodobna primjena antivirusnog lijeka, uključujući interferone, mogla utjecati na replikaciju virusa sadržanog u cjepivu i djelotvornost cjepiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni cjepiva Ervebo u trudnica ili žena koje su zatrudnjele nakon primanja cjepiva su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Nije ustanovljena sigurnost cjepiva Ervebo u trudnica.

Budući da dostupni podaci imaju određena ograničenja, uključujući malen broj slučajeva, potreban je oprez pri donošenju zaključaka. Nedostatak pouzdanih podataka o osnovnim stopama trudnoće i neonatalnih ishoda u zahvaćenim regijama također otežava ocjenu podataka u tom kontekstu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne toksične učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu cjepiva Ervebo tijekom trudnoće. Ipak, uzevši u obzir težinu EVB-a, cijepljenje se ne smije uskratiti kada postoji jasan rizik od izlaganja infekciji Ebolavirusom.

Potrebno je izbjegavati trudnoću tijekom 2 mjeseca nakon cijepljenja. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se virus sadržan u cjepivu u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad zbog dojenja ako je majka primila cjepivo.

Mlijeko životinja nije ocjenjivano na virus sadržan u cjepivu. Kada je Ervebo primijenjen ženkama štakora, kod potomstva su pronađena protutijela na virus sadržan u cjepivu, vjerojatno zbog prijenosa majčinih protutijela putem posteljice tijekom gestacije i dojenjem. Vidjeti dio 5.3.

Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili suzdržati od primjene cjepiva Ervebo, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist cijepljenja za ženu. U određenim okolnostima, u kojima su alternative za dojenje ograničene, potrebno je uzeti u obzir neposrednu potrebu i zdravstvene koristi za dojenče i procijeniti ih u odnosu na potrebu cijepljenja majke cjepivom Ervebo. Oboje može biti vrlo važno i stoga ih je potrebno razmotriti prije cijepljenja majke.

Plodnost

Nema podataka o učincima na plodnost u ljudi.

Ispitivanja na ženkama štakora ne ukazuju na štetne učinke (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka cjepiva Ervebo na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ervebo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim je ispitivanjima anafilaksija prijavljena vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) u svim dobnim skupinama.

U odraslih u dobi od 18 i više godina najčešće nuspojave na mjestu injiciranja prijavljene nakon cijepljenja cjepivom Ervebo bile su bol na mjestu injiciranja (70,3%), oticanje na mjestu injiciranja (16,7%) i eritem na mjestu injiciranja (13,7%). Najčešće sistemske nuspojave bile su glavobolja (55,1%), pireksija (39,2%), mialgija (32,5%), somnolencija, smanjena aktivnost, umor (25,5%), artralgijska (18,6%), zimica (16,7%), smanjen tek (15,2%), bol u abdomenu (13,0%), mučnina (9,5%), artritis (3,7%), osip (3,6%), hiperhidroza (3,2%) i ulceracije u ustima (2,2%). Općenito su te reakcije prijavljene unutar 7 dana nakon cijepljenja, bile su blage do umjerene težine i kratko su trajale (manje od tjedan dana).

U djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina najčešće nuspojave na mjestu injiciranja prijavljene nakon cijepljenja cjepivom Ervebo bile su bol na mjestu injiciranja (41,6%), pruritus na mjestu injiciranja (4,1%), oticanje na mjestu injiciranja (3,0%) i eritem na mjestu injiciranja (0,5%). Najčešće sistemske nuspojave bile su pireksija (62,2%), glavobolja (45,7%), somnolencija, smanjena aktivnost, umor (23,5%), smanjen tek (23,4%), mialgija (15,8%), omaglica (9,9%), plakanje (6,4%) i ulceracije u ustima (2,5%). Općenito su te reakcije prijavljene unutar 7 dana nakon cijepljenja i bile su blage do umjerene težine.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost je definirana kako slijedi:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Osobe u dobi od 1 i više godina

U Tablici 1 prikazane su nuspojave za koje se smatra da su barem potencijalno povezane s cijepljenjem i koje su opažene u osoba koje su primile Ervebo.

Učestalosti navedene za odrasle temelje se na većoj učestalosti prijavljenoj u placebo kontroliranim, randomiziranim ispitivanjima faze 2/3 (Protokol 009, Protokol 012 i Protokol 016), u kojima su ukupno sudjelovale 2143 osobe.

Učestalosti navedene za djecu i adolescente odgovaraju onima opaženima u placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju faze 2 pod nazivom Protokol 016, u kojemu je ukupno sudjelovalo 609 osoba (uključujući 95 djece u dobi od 1 do 3 godine, 310 djece u dobi od 3 do 11 godina i 204 djeteta u dobi od 12 do 17 godina).

Tablica 1: Tablični prikaz nuspojava za koje se smatra da su povezane s cijepljenjem u osoba u dobi od 1 i više godina

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave	Učestalost	
		Djeca i adolescenti [¶]	Odrasli*
Poremećaji imunološkog sustava:	anafilaktička reakcija	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava:	glavobolja	vrlo često	vrlo često
	omaglica	često	često
Poremećaji probavnog sustava:	bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često
	smanjen tek	vrlo često	vrlo često
	mučnina	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	ulceracije u ustima	često	često
	osip [§]	nije zabilježeno	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:	artralgija [§]	često	vrlo često
	mialgija	vrlo često	vrlo često
	artritis [§]	NP	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	pireksija	vrlo često	vrlo često
	somnolencija [†]	vrlo često	vrlo često
	zimica	vrlo često	vrlo često
	plakanje	često	NP [‡]
	bol na mjestu injiciranja	vrlo često	vrlo često
	eritem na mjestu injiciranja	manje često	vrlo često
	pruritus na mjestu injiciranja	često	često
	oticanje na mjestu injiciranja	često	vrlo često
	hiperhidroza (znojenje)	često	često

[§]Vidjeti opis odabranih nuspojava.

[†]Uključuje: somnolenciju, smanjenu aktivnost i umor.

[‡]NP (nije primjenjivo): nije se ocjenjivalo u ovoj populaciji.

[¶]Nuspojave bol u abdomenu, mučnina, osip, artralgija, zimica i hiperhidroza javljale su se uz razliku < 5% između skupina koje su primile cjepivo odnosno placebo.

*Nuspojave omaglica i pruritus na mjestu injiciranja javljale su se uz razliku < 5% između skupina koje su primile cjepivo odnosno placebo.

Pireksija je češće prijavljena u mlađe djece u dobi od 1 do < 3 godine (83,2%) nego u djece u dobi od 3 do < 12 godina (64,8%), adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (48,3%) i odraslih osoba (39,2%). Osim toga, profil sigurnosti cjepiva Ervebo u djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina načelno je bio sličan onomu opaženom u odraslih.

Opis odabranih nuspojava

Artralgija i artritis

Artralgija je općenito bila prijavljena u prvih nekoliko dana nakon cijepljenja, bila je blage do umjerene težine i povukla se unutar tjedan dana od nastupa. Artritis (artritis, zglobovi, oticanje zgloba, osteoartritis, monoartritis ili poliartritis) se u načelu prijavljivao unutar prvih nekoliko tjedana nakon cijepljenja. U kliničkim ispitivanjima u kojima je prijavljen artritis, medijan vremena do nastupa artritisa bio je između 10 i 12 dana (raspon od 0 do 25 dana). Učestalost artritisa koji su prijavljivali sudionici u kliničkim ispitivanjima kretala se od 0% u nekoliko protokola do 23,5% u jednom ispitivanju faze 1. Većina slučajeva artritisa bila je blage do umjerene težine. Medijan trajanja artritisa u svim kliničkim ispitivanjima u kojima je artritis prijavljen kretao se od 2 dana do 81,5 dana (uključujući trajanje rekurentnog artritisa), a maksimalno 330 dana. Nije poznato zašto se prijavljene stope artritisa u različitim ispitivanjima razlikuju, no moguće je da je to posljedica razlika u

ispitivanim populacijama ili prijavljivanju ishoda. U ispitivanju faze 1 u kojem je prijavljena najviša stopa artritisa, 6 od 24 bolesnika (25%) koja su prijavila artritis nakon cijepljenja imala su trajne simptome u zglobovima dvije godine nakon cijepljenja. Kod malog je broja sudionika virus sadržan u cjepivu pronađen u uzorcima zglobnog izljeva, što ukazuje na virusom posredovan postvakcinacijski proces.

Osip

Osip se u kliničkim ispitivanjima opisivao na različite načine, uključujući generalizirani osip (2,3%), vezikularni osip (0,5%), dermatitis (0,3%) ili kutani vaskulitis (0,01%). U različitim ispitivanjima osip je prijavljen s medijanom vremena do nastupa od 7,5 do 10,5 dana (raspon od 0 do 47 dana). Prijavljeni medijani trajanja bili su između 6 i 18 dana. U 6 od 18 testiranih sudionika, virus sadržan u cjepivu pronađen je u osipima (koji su opisani kao dermatitis, vezikule ili lezije kod kutanog vaskulitisa), što ukazuje na virusom posredovan postvakcinacijski proces.

Prolazno smanjenje broja bijelih krvnih stanica

U ispitivanjima faze 1/2 vrlo su često opažena prolazna smanjenja broja limfocita i neutrofila te ukupnog broja bijelih krvnih stanica tijekom prva 3 dana nakon cijepljenja, pri čemu su se ti događaji u načelu povukli nakon prvih tjedan dana po cijepljenju. U ispitivanjima faze 1/2 nisu opažene infekcije kao štetni događaji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BX02

Mehanizam djelovanja

Ervebo se sastoji od vektora utemeljenog na živom, atenuiranom rekombinantnom virusu vezikularnog stomatitisa koji eksprimira gen za glikoprotein ovojnice Zair Ebolavirusa (rVSVΔG-ZEBOV-GP). Imunizacija tim cjepivom izaziva imunološki odgovor i pruža zaštitu od ebola virusne bolesti (EVB) uzrokovane Zair tipom virusa. Relativan doprinos prirodene, humoralne i stanično posredovane imunosti u zaštiti od Zair Ebolavirusa nije poznat.

Klinička imunogenost i djelotvornost

Program kliničkog razvoja obuhvatio je šest kliničkih ispitivanja faze 2/3 (Protokoli 009, 012, 016 i 018). Svi su sudionici primili samo jednu dozu cjepiva, osim podskupine sudionika u Protokolu 002 (n=30) i Protokolu 016 (n=399) koji su primili dvije doze.

Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost cjepiva Ervebo u odraslih osoba ocjenjivala se u Protokolu 010.

Protokol 010 (Ispitivanje cijepljenja najugroženijih krugova) bilo je otvoreno ispitivanje faze 3 u kojemu se ocjenjivala djelotvornost i sigurnost cjepiva Ervebo u Gvineji; randomizacija se provodila u

klasterima i cijepljeni su najugroženiji krugovi (osobe koje su bile u kontaktu s indeksnim slučajevima ebole [kontakti] i njihovi kontakti). U tom je ispitivanju 9096 sudionika u dobi od ≥ 18 godina koji su se smatrali kontaktima i kontaktima kontakata indeksnog slučaja laboratorijski potvrđenog EVB-a bilo randomizirano za cijepljenje cjepivom Ervebo bez odgađanja (4539 sudionika u 51 klasteru) ili s odgodom od 21 dana (4557 sudionika u 47 klastera). Od tih 9096 sudionika, njih 4160 primilo je Ervebo (2119 sudionika bilo je cijepljeno bez odgađanja, dok je 2041 sudionik bio cijepljen s odgodom). Medijan dobi kontakata i kontakata kontakata koji su pristali na cijepljenje iznosio je 35 godina. Završna primarna analiza obuhvatila je 2108 sudionika (51 klaster) cijepljenih bez odgađanja i 1429 pogodnih sudionika (46 klastera) koji su potpisali pristanak 0. dana, a cijepljeni su s odgodom.

Svrha završne primarne analize bila je ocijeniti djelotvornost protiv laboratorijski potvrđenog EVB-a usporedbom incidencije slučajeva koji su nastupili 10 dana do 31 dan nakon randomizacije u osoba iz najugroženijih krugova cijepljenih bez odgađanja u odnosu na incidenciju slučajeva u sudionika iz najugroženijih krugova koji su potpisali pristanak 0. dana, a cijepljeni su s odgodom. Djelotvornost cjepiva iznosila je 100% (neprilagođeni 95% CI: 63,5% do 100%; 95% CI prilagođen za višestrukost: 14,4% do 100%) (0 slučajeva u skupini cijepljenoj bez odgađanja; 10 slučajeva u 4 kruga u skupini cijepljenoj s odgodom). Randomizacija je zaustavljena nakon interim analize uz $p=0,0036$, u kojoj nije postignuta unaprijed određena razina alfa pogreške od 0,0027. Od tih 10 slučajeva, 7 ih je zabilježeno među kontaktima, a 3 među kontaktima kontakata. S obzirom na metodološka ograničenja i izvanredne okolnosti tijekom ispitivanja, razina, trajanje i vrsta zaštite i dalje nisu posve razjašnjeni.

Klinička imunogenost

Nisu definirani imunološki korelati zaštite.

Protokol 009, nazvan PREVAIL (engl. *Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia*), bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 2 u kojemu se ocjenjivala sigurnost i imunogenost kandidata za cjepivo protiv ebole, uključujući Ervebo. U tom se ispitivanju Ervebo uspoređivao s običnom fiziološkom otopinom kao placebom u 1000 odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina u Liberiji.

Protokol 011, nazvan STRIVE (engl. *Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola*), bilo je randomizirano otvoreno ispitivanje faze 2/3 u kojem su se ocjenjivale sigurnost i imunogenost cjepiva Ervebo u odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina koje su radile u zdravstvenim ustanovama ili službama koje su se prve odazvale na epidemiju ebole u Sjevernoj Leoneu. U to su ispitivanje bila uključena 8673 odrasla sudionika, te je 8651 sudionik s važećim pristankom bio randomiziran za cijepljenje cjepivom Ervebo bez odgađanja (unutar 7 dana nakon uključivanja u ispitivanje) ili s odgodom (18 do 24 tjedna nakon uključivanja u ispitivanje). Podispitivanje imunogenosti uključivalo je 508 sudionika koji su bili cijepljeni te su dali uzorke za ocjenu imunogenosti.

Protokol 012 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 u kojem su se ocjenjivale sigurnost i imunogenost triju serija cjepiva za dokazivanje konzistentnosti i jedne visokodozne serije (doza približno pet puta viša od one u serijama za dokazivanje konzistentnosti i one koja se koristila u drugim ispitivanjima faze 2/3) cjepiva Ervebo u odnosu na običnu fiziološku otopinu kao placebo. Uključeno je ukupno 1197 zdravih sudionika u dobi od 18 do 65 godina u SAD-u, Kanadi i Španjolskoj.

Protokol 016, nazvan PREVAC (engl. *Partnership for Research on Ebola VACCination*), bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 2 u kojem su se ocjenjivale sigurnost i imunogenost cjepiva Ervebo u sudionika koji su primili: jednu dozu cjepiva Ervebo i obične fiziološke otopine kao placeba u razmaku od 56 dana, dvije doze cjepiva Ervebo u razmaku od 56 dana ili dvije doze obične fiziološke otopine kao placeba. U to je ispitivanje bilo uključeno 998 djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina te 1004 odrasle osobe u dobi od 18 ili više godina u Gvineji, Liberiji, Maliju i Sjevernoj Leoneu.

Protokol 018 bilo je otvoreno ispitivanje faze 3 provedeno u Gvineji radi ocjene sigurnosti i imunogenosti cjepiva Ervebo u cijepljenih radnika u dobi od ≥ 18 godina iz službi koje su se prve odazvale na epidemiju, a izvedeno je kao dio B ispitivanja cijepljenja najugroženijih krugova faze 3 (Protokol 010). U to je ispitivanje bilo uključeno ukupno 2115 sudionika, a 2016 sudionika cijepljeno je cjepivom Ervebo. U podispitivanje imunogenosti uključeno je 1217 sudionika koji su primili cjepivo i dali uzorke za ocjenu imunogenosti.

Podaci o imunogenosti prikupljali su se u Protokolu 009 u Liberiji, Protokolu 011 u Sjevernoj Leoneu, Protokolu 012 u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi i Europi, Protokolu 016 u Gvineji, Liberiji, Maliju i Sjevernoj Leoneu te Protokolu 018 u Gvineji. Provedeno je ozračivanje uzoraka (iz regija zahvaćenih epidemijama ebole) gama zrakama radi smanjenja rizika od infekcije laboratorijskih radnika divljim tipom Ebolavirusa, no to je povećalo stopu imunološkog odgovora prema glikoproteinskom imunoenzimskom testu (engl. *glycoprotein enzyme linked immunosorbent assay*, GP-ELISA) prije cijepljenja za približno 20% i smanjilo stopu imunološkog odgovora prema GP-ELISA testu i neutralizacijskom testu smanjenja broja plakova (engl. *plaque reduction neutralization test*, PRNT) nakon cijepljenja za približno 20%. Uzorci iz Protokola 012 nisu bili ozračeni gama zrakama. Izostanak ozračivanja gama zrakama, niža seropozitivnost na početku ispitivanja i drugi faktori doveli su do više stope imunološkog odgovora u Protokolu 012.

Klinička imunogenost u odraslih u dobi od 18 i više godina

U Protokolu 009, Protokolu 011, Protokolu 012, Protokolu 016 i Protokolu 018 provedeno je testiranje za ocjenu imunogenosti, koje je uključivalo ocjenu vezivanja imunoglobulina G (IgG) specifičnog za pročišćeni glikoprotein soja Kikwit ZEBOV uporabom validiranog GP-ELISA testa, kao i ocjenu neutralizacije virusa sadržanog u cjepivu validiranim PRNT testom.

Kao što je prikazano u Tablicama 2 i 3, geometrijske srednje vrijednosti titara (engl. *geometric mean titer*, GMT) izmjerenih testom GP-ELISA i PRNT-om nakon cijepljenja porasle su u odnosu na one prije cijepljenja.

Više od 93,8% primatelja cjepiva iz Protokola 009, 011, 012, 016 i 018 ispunjavalo je kriterije za serološki odgovor koji se definirao kao povećanje od ≥ 2 puta u odnosu na početnu vrijednost i ≥ 200 EU/ml u bilo kojem trenutku nakon cijepljenja prema GP-ELISA testu, a više od 80,0% sudionika ispunjavalo je kriterije za serološki odgovor koji se definirao kao povećanje od ≥ 4 puta u odnosu na početnu vrijednost u bilo kojem trenutku nakon cijepljenja prema PRNT-u. Nakon 12 mjeseci, kriterije za serološki odgovor prema GP-ELISA testu i dalje je ispunjavalo više od 80,3% sudionika, a kriterije za serološki odgovor prema PRNT-u više od 63,8% primatelja cjepiva. Klinički značaj podataka o imunogenosti trenutno nije poznat.

Tablica 2: Sažetak geometrijskih srednjih vrijednosti titara prema GP-ELISA testu u odraslih u dobi od 18 i više godina u kliničkim ispitivanjima Protokol 009, 011, 012, 016 i 018

Vremenska točka	GMT (n) [95% CI]				
	Protokol 009 [†]	Protokol 011 [†]	Protokol 012 [‡]	Protokol 016 [†]	Protokol 018 [†]
Početak	120,7 (487) [110,8; 131,5]	92,7 (503) [85,3; 100,9]	< 36,11 (696) [< 36,11; < 36,11]	140,2 (379) [129,0; 152,4]	78,3 (1123) [74,7; 82,0]
1. mjesec	999,7 (489) [920,1; 1086,1]	964,3 (443) [878,7; 1058,3]	1262,0 (696) [1168,9; 1362,6]	1241,2 (343) [1116,4; 1380,0]	1106,5 (1023) [1053,4; 1162,2]
6. mjesec	713,8 (485) [661,4; 770,3]	751,8 (383) [690,6; 818,4]	1113,4 (664) [1029,5; 1204,0]	NP	1008,8 (75) [849,8; 1197,6]
12. mjesec [§]	664,3 (484) [616,5; 715,8]	760,8 (396) [697,6; 829,8]	1078,4 (327) [960,6; 1210,7]	1088,4 (292) [983,5; 1204,6]	NP
24. mjesec	766,3 (441) [705,0; 832,9]	NP	920,3 (303) [820,4; 1032,3]	NP	NP
36. mjesec	755,7 (434) [691,6; 825,7]	NP	NP	NP	NP
48. mjesec	835,4 (400) [769,3; 907,2]	NP	NP	NP	NP
60. mjesec	785,9 (397) [722,3; 855,2]	NP	NP	NP	NP

Populacija koja je činila cjeloviti skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) bila je primarna populacija za analize imunogenosti u Protokolima 009, 011 i 018, a obuhvaća sve cijepljene sudionike za koje su postojali serološki podaci i kod kojih je prikupljen uzorak seruma unutar prihvatljivog raspona broja dana.

Populacija liječena prema planu ispitivanja (engl. *per-protocol*, PP) bila je primarna populacija za analize imunogenosti u Protokolu 012, a obuhvaća sve sudionike koji su se pridržavali plana ispitivanja, primili cjepivo i bili seronegativni na 1. dan ispitivanja te u kojih je prikupljen uzorak seruma u jednoj ili više vremenskih točaka unutar prihvatljivog raspona broja dana.

Populacija liječena prema planu ispitivanja (PP) za ocjenu imunogenosti bila je primarna populacija za analize imunogenosti u Protokolu 016, a obuhvaća sve cijepljene sudionike s dostupnim serološkim podacima koji su se pridržavali plana ispitivanja i kod kojih je prikupljen uzorak seruma unutar prihvatljivog raspona broja dana.

n = broj sudionika koji su pridonijeli analizi.

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI); GP-ELISA = glikoproteinski imunoenzimski test (EU/ml); GMT = geometrijska srednja vrijednost titra

[§]Protokol 011 od 9. do 12. mjeseca

[†]U Protokolima 009, 011, 016 i 018 uzorci su se ozračivali gama zrakama kako bi se smanjio rizik od infekcije laboratorijskih radnika divljim tipom ebolavirusa.

[‡]Skupina koja je obuhvatila sve serije cjepiva za dokazivanje konzistentnosti

Tablica 3: Sažetak geometrijskih srednjih vrijednosti titara prema PRNT-u u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina u kliničkim ispitivanjima Protokol 009, 011, 012, 016 i 018

Vremenska točka	GMT (n) [95% CI]				
	Protokol 009 [†]	Protokol 011 [†]	Protokol 012 [‡]	Protokol 016 [†]	Protokol 018 [†]
Početak	< 35 (451) [< 35; < 35]	< 35 (438) [< 35; < 35]	< 35 (696) [< 35; < 35]	17,5 (92) [16,7; 18,4]	< 35 (1107) [< 35; < 35]
1. mjesec	117,1 (490) [106,4; 128,9]	116,0 (437) [105,7; 127,4]	202,1 (696) [187,9; 217,4]	170,1 (98) [144,1; 200,7]	160,0 (1024) [151,6; 168,9]
6. mjesec	76,7 (485) [69,8; 84,2]	95,3 (382) [86,3; 105,3]	266,5 (664) [247,4; 287,0]	NP	117,0 (75) [96,0; 142,6]
12. mjesec [§]	100,2 (485) [91,3; 110,0]	119,9 (396) [107,9; 133,2]	271,4 (327) [243,4; 302,7]	144,3 (84) [122,2; 170,4]	NP
24. mjesec	NP	NP	267,6 (302) [239,4; 299,2]	NP	NP

Populacija koja je činila cjeloviti skup podataka za analizu (FAS) bila je primarna populacija za analize imunogenosti u Protokolima 009, 011 i 018, a obuhvaća sve cijepljene sudionike za koje su postojali serološki podaci i kod kojih je prikupljen uzorak seruma unutar prihvatljivog raspona broja dana.

Populacija liječena prema planu ispitivanja (PP) za ocjenu imunogenosti bila je primarna populacija za analize imunogenosti u Protokolu 012, a obuhvaća sve sudionike koji su se pridržavali plana ispitivanja, primili cjepivo i bili seronegativni na 1. dan ispitivanja te u kojih je prikupljen uzorak seruma u jednoj ili više vremenskih točaka unutar prihvatljivog raspona broja dana.

Populacija liječena prema planu ispitivanja (PP) za ocjenu imunogenosti bila je primarna populacija za analize imunogenosti u Protokolu 016, a obuhvaća sve cijepljene sudionike s dostupnim serološkim podacima koji su se pridržavali plana ispitivanja i kod kojih je prikupljen uzorak seruma unutar prihvatljivog raspona broja dana.
n = broj sudionika koji su pridonijeli analizi.
CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; PRNT = neutralizacijski test smanjenja broja plakova
*Protokol 011 od 9. do 12. mjeseca.
§U Protokolima 009, 011, 016 i 018 uzorci su se ozračivali gama zrakama kako bi se smanjio rizik od infekcije laboratorijskih radnika divljim tipom ebolavirusa.
†Skupina koja je obuhvatila sve serije cjepiva za dokazivanje konzistentnosti

Pedijatrijska populacija

Klinička imunogenost u djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina

Kao što je prikazano u Tablicama 4 i 5, geometrijske srednje vrijednosti titara izmjerene testom GP-ELISA i PRNT-om nakon cijepljenja porasle su u odnosu na one prije cijepljenja. U Protokolu 016, 95,7% sudionika ispunjavalo je kriterije za serološki odgovor koji se definirao kao povećanje od ≥ 2 puta u odnosu na početnu vrijednost i ≥ 200 EU/ml u bilo kojem trenutku nakon cijepljenja prema GP-ELISA testu, a 95,8% sudionika ispunjavalo je kriterije za serološki odgovor koji se definirao kao povećanje od ≥ 4 puta u odnosu na početnu vrijednost u bilo kojem trenutku nakon cijepljenja prema PRNT-u. Dvanaest mjeseci nakon cijepljenja kriterije za serološki odgovor prema GP-ELISA testu i dalje je ispunjavalo 93,2% sudionika, a kriterije za serološki odgovor prema PRNT-u njih 95,3%. U Tablicama 4 i 5 sažeto su prikazane geometrijske srednje vrijednosti titara prema GP-ELISA testu i PRNT-u u različitim dobnim skupinama.

Imunološki odgovori nakon cijepljenja cjepivom Ervebo u djece i adolescenata bili su neinferiorni onima opaženima u odraslih osoba mjesec dana nakon cijepljenja. Klinički značaj podataka o imunogenosti trenutno nije poznat.

Tablica 4: Sažetak geometrijskih srednjih vrijednosti titara prema GP-ELISA testu u djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina u kliničkom ispitivanju Protokol 016

Dob	Početni GMT (n) [95% CI]	GMT nakon 1 mjeseca (n) [95% CI]	GMT nakon 12 mjeseci (n) [95% CI]
1 do < 3 godine	50,2 (43) [40,2; 62,7]	1192,1 (45) [827,6; 1717,1]	1719,3 (45) [1245,7; 2373,1]
3 do < 12 godina	93,3 (180) [80,6; 108,1]	1845,1 (171) [1552,1; 2193,4]	1368,4 (153) [1189,3; 1574,5]
12 do 17 godina	140,0 (128) [120,9; 162,2]	2103,3 (120) [1772,2; 2496,4]	1451,6 (86) [1188,6; 1772,8]
Populacija liječena prema planu ispitivanja (PP) za ocjenu imunogenosti bila je primarna populacija za analize imunogenosti u Protokolu 016, a obuhvaća sve cijepljene sudionike s dostupnim serološkim podacima koji su se pridržavali plana ispitivanja i kod kojih je prikupljen uzorak seruma unutar prihvatljivog raspona broja dana. n = broj sudionika koji su pridonijeli analizi. CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; GP-ELISA = glikoproteinski imunoenzimski test. U Protokolu 016 uzorci su se ozračivali gama zrakama kako bi se smanjio rizik od infekcije laboratorijskih radnika divljim tipom ebolavirusa.			

Tablica 5: Sažetak geometrijskih srednjih vrijednosti titara prema PRNT-u u djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina u kliničkom ispitivanju Protokol 016

Dob	Početni GMT (n) [95% CI]	GMT nakon 1 mjeseca (n) [95% CI]	GMT nakon 12 mjeseci (n) [95% CI]
1 do < 3 godine	17,5 (39) [< 0; < 0]	321,0 (33) [231,1; 445,7]	494,7 (32) [386,5; 633,3]
3 do < 12 godina	17,9 (134) [16,9; 18,8]	280,4 (114) [241,3; 325,7]	312,7 (88) [271,0; 360,8]
12 do 17 godina	17,5 (111) [17,4; 17,6]	273,3 (119) [237,5; 314,6]	251,7 (85) [215,7; 293,7]

Populacija liječena prema planu ispitivanja (PP) za ocjenu imunogenosti bila je primarna populacija za analize imunogenosti u Protokolu 016, a obuhvaća sve cijepljene sudionike s dostupnim serološkim podacima koji su se pridržavali plana ispitivanja i kod kojih je prikupljen uzorak seruma unutar prihvatljivog raspona broja dana.
n = broj sudionika koji su pridonijeli analizi.
CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra; PRNT = neutralizacijski test smanjenja broja plakova
U Protokolu 016 uzorci su se ozračivali gama zrakama kako bi se smanjio rizik od infekcije laboratorijskih radnika divljim tipom ebolavirusa.

Klinička imunogenost u sudionika koji su primili docjepnu dozu

Premda je nakon primjene druge doze cjepiva Ervebo 56. dana (Protokol 016) opaženo povećanje odgovora u vidu nastanka protutijela u djece i adolescenata (n=195) te odraslih osoba (n=194), porast titara protutijela nije se održao na razini većoj od one opažene kod primjene samo jedne doze (n=386 djece i adolescenata, n=386 odraslih osoba) 12 mjeseci nakon cijepljenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Kada je Ervebo bio primijenjen ženama štakora, protutijela na virus sadržan u cjepivu pronađena su u fetusima i u potomstvu, vjerojatno zbog prijenosa majčinih protutijela putem posteljice tijekom gestacije odnosno njihove akvizicije tijekom laktacije (vidjeti dio 4.6).

Ervebo primijenjen ženama štakora nije imao učinaka na uspješnost parenja, plodnost ni embriofetalni razvoj.

Ervebo primijenjen ženama štakora nije imao učinaka na razvoj ni ponašanje potomstva.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Virus sadržan u cjepivu genetički je modificiran organizam (GMO). Provedena je procjena rizika za okoliš (engl. *Environmental Risk Assessment*, ERA) kako bi se utvrdio mogući utjecaj ovog cjepiva na zdravlje ljudi i okoliš. Budući da se ovo cjepivo temelji na VSV-u, koji je poznat patogen kod stoke (npr. konja, goveda, svinja), procjena rizika obuhvatila je vrste relevantne za divlji tip VSV-a koji je okosnica ovog cjepiva.

U ispitivanju biodistribucije provedenom na nehumanim primatima, RNA virusa sadržanog u cjepivu bio je prisutan u limfoidnim organima do 112 dana nakon cijepljenja. Međutim, infektivni virus pronađen je samo 1. dana i nije pronađen pri mjerenju ni u jednoj od narednih vremenskih točaka (56., 84. i 112. dan).

S obzirom na podatke o prolaznom izlučivanju virusa u odraslih osoba i djece u dobi od 1 i više godina (n=5 za djecu u dobi od 1 do < 3 godine), rezultate ispitivanja toksičnosti u nehumanih primata i izostanak horizontalnog prijenosa u svinja, ukupan rizik cjepiva Ervebo za ljudsko zdravlje i okoliš smatra se zanemarivim. Međutim, iz opreza se preporučuje da osobe koje su primile cjepivo i njihovi njegovatelji nastoje izbjegavati izlaganje stoke krvi i tjelesnim tekućinama osoba koje su primile cjepivo najmanje 6 tjedana nakon cijepljenja kako bi se izbjegao teoretski rizik od širenja virusa sadržanog u cjepivu. Ako je to moguće, kod male djece koja su primila cjepivo tijekom najmanje 6 tjedana nakon cijepljenja upotrijebljene pelene treba oprati odgovarajućim deterdžentom ili sredstvom za dezinfekciju; jednokratne pelene treba zatvoriti u dvostruke plastične vrećice i baciti u kućni otpad. Osobe u kojih se nakon cijepljenja razvije vezikularni osip trebaju prekrivati vezikule dok ne zacijele. Mjesto primjene cjepiva ili bilo kakve vezikule potrebno je prekriti odgovarajućim povojem (npr., samoljepljivim flasterom ili gazom i ljepljivom trakom) koji služi kao fizička prepreka za zaštitu od izravnog kontakta s tekućinom iz vezikula (vidjeti dio 4.2). Povoj se može ukloniti kad nema vidljivog istjecanja tekućine. Kako bi se izbjeglo nenamjerno izlaganje stoke, potrebno je pobrinuti se da stoka ne dođe u doticaj s medicinskim otpadom i drugim materijalima za čišćenje.

Vidjeti dijelove 4.4 i 6.6 za više informacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

rekombinantni ljudski serumski albumin
trometamolski pufer
voda za injekcije
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti zamrznuto, na temperaturi od -80°C do -60°C.

Cjepivo treba primijeniti odmah nakon odmrzavanja; međutim, podaci o stabilnosti tijekom uporabe pokazali da su da se nakon odmrzavanja cjepivo prije primjene može čuvati do 14 dana na temperaturi od 2°C do 8°C. Nakon 14 dana cjepivo je potrebno primijeniti ili zbrinuti. Nakon vađenja iz zamrzivača, na kutiju je potrebno zabilježiti i datum vađenja iz zamrzivača i novi datum nakon kojega je cjepivo potrebno zbrinuti (umjesto datuma isteka roka valjanosti navedenog na kutiji). Cjepivo se nakon odmrzavanja ne smije ponovno zamrznuti.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina za 1 dozu u bočici (staklo tipa I) zatvorena čepom (klorbutil), plastičnom *flip-off* kapicom i aluminijskim zatvaračem.

Veličina pakiranja: 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Cjepivo se čuva zamrznuto na temperaturi od -80°C do -60°C, a nakon vađenja iz zamrzivača potrebno ga je ostaviti da se odmrzne za manje od 4 sata, sve dok u bočici više ne bude vidljivih tragova leda. Nemojte odmrzavati bočicu u hladnjaku jer se u tom slučaju ne može jamčiti da će se njezin sadržaj odmrznuti za manje od 4 sata. Bočicu s odmrznutim cjepivom zatim je potrebno nježno preokrenuti nekoliko puta prije izvlačenja sadržaja štrcaljkom. Cjepivo treba izgledati kao bezbojna do blago smečkasto-žuta tekućina bez vidljivih čestica. Zbrinite cjepivo ako su u njemu prisutne vidljive čestice.
- Izvucite cijeli sadržaj cjepiva iz bočice sterilnom iglom i štrcaljkom.

Ako je moguće, otpadnu tekućinu koja preostane nakon ispiranja očiju potrebno je prikupiti i dekontaminirati prije izlivanja u odvod.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno smjernicama ustanove za genetički modificirane organizme ili opasan biološki otpad, kako je primjereno.

Ako se bočica razbije ili se njezin sadržaj razlije, dezinfekcijska sredstva kao što su aldehidi, alkoholi i deterdženti dokazano smanjuju mogućnost virusne infekcije nakon svega nekoliko minuta.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1392/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenoga 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujna 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Njemačka

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**OTOPINA ZA INJEKCIJU U BOČICI - PAKIRANJE OD 10 BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Ervebo otopina za injekciju
Cjepivo protiv Zair Ebolavirusa (rVSVΔG-ZEBOV-GP, živo)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (1 ml):
Cjepivo protiv Zair Ebolavirusa (rVSVΔG-ZEBOV-GP, živo atenuirano) ≥ 72 milijuna pfu

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Rekombinantni ljudski serumski albumin, trometamolski pufer, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularno
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto, na temperaturi od -80°C do -60°C .
Bočica se ne smije odmrzavati u hladnjaku. Ne smije se ponovno zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovo cjepivo sadrži genetički modificirane organizme.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno smjernicama ustanove za genetički modificirane organizme ili opasan biološki otpad, kako je primjereno.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1392/001 - pakiranje od 10 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ervebo otopina za injekciju
rVSVΔG-ZEBOV-GP, živo
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

Ovo cjepivo sadrži GMO.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ervebo otopina za injekciju

Cjepivo protiv Zair Ebolavirusa (rVSVΔG-ZEBOV-GP, živo)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo jer sadrži Vama i Vašem djetetu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se zdravstvenom radniku.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti zdravstvenog radnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ervebo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Ervebo
3. Kako se Ervebo primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ervebo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ervebo i za što se koristi

- Ervebo je cjepivo za osobe u dobi od 1 i više godina.
- Ervebo se daje radi zaštite od virusne bolesti ebole uzrokovane Zair Ebolavirusom, koji je jedan tip Ebolavirusa. Ovo cjepivo ne štiti od drugih vrsta Ebolavirusa.
- Budući da cjepivo Ervebo ne sadrži cijeli Ebolavirus, od njega se nije moguće razboljeti od virusne bolesti ebole.

Vaš zdravstveni radnik možda će preporučiti primjenu ovog cjepiva zbog izvanredne situacije koja uključuje širenje virusne bolesti ebole.

Što je ebola?

- Ebola je ozbiljna bolest koju uzrokuje virus. Osobe koje se razbole od ebole mogu umrijeti. Ljudi se mogu zaraziti ebolom od osoba ili životinja koje su zaražene ebolom ili koje su umrle od ebole.
- Ebolom se moguće zaraziti putem krvi i tjelesnih tekućina (kao što su mokraća, stolica, slina, povraćeni sadržaj, znoj, majčino mlijeko, sjemeni i vaginalna tekućina) ljudi koji su zaraženi Ebolavirusom.
- Ebolom se moguće zaraziti i preko stvari koje su bile u doticaju s krvlju ili tjelesnim tekućinama osobe ili životinje zaražene ebolom (kao što su odjeća ili predmeti s kojima su oboljeli bili u izravnom doticaju).
- Ebola se ne širi zrakom, vodom ni hranom.

Vaš će zdravstveni radnik razgovarati s Vama i zatim možete zajedno odlučiti trebate li Vi ili Vaše dijete primiti ovo cjepivo.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Ervebo

Nemojte primiti Ervebo:

- ako ste alergični na Ervebo, rižu ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.)
- Ne smijete primiti Ervebo ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom zdravstvenom radniku.

Upozorenja i mjere opreza

Ovo cjepivo možda neće zaštititi sve osobe koje ga prime, a trajanje zaštite od ebole nakon primjene cjepiva Ervebo nije poznato.

Nakon primanja ovog cjepiva, nastavite se pridržavati preporuka za zaštitu od infekcije Ebolavirusom koje Vam je dao zdravstveni radnik.

Pranje ruku:

Pravilno pranje ruku najučinkovitiji je način sprječavanja širenja opasnih mikroorganizama kao što je Ebolavirus. Time se smanjuje broj mikroorganizama na rukama, što smanjuje njihovo širenje od osobe do osobe.

Metode pravilnog pranja ruku opisane su u nastavku;

- Kad su Vam ruke zaprljane nečistoćom, krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama, operite ih sapunom i vodom. Za pranje ruku nije potrebno koristiti antimikrobne sapune.
- Kad Vam ruke nisu vidno zaprljane, upotrijebite sredstvo za dezinfekciju ruku na bazi alkohola. Nemojte koristiti alkoholna sredstva za dezinfekciju ruku kad su ruke zaprljane nečistoćom, krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama.

U području zahvaćenom ebolom:

Dok se nalazite u području zahvaćenom ebolom, važno je da izbjegavate sljedeće:

- doticaj s krvlju i tjelesnim tekućinama (kao što su mokraća, stolica, slina, znoj, povraćeni sadržaj, majčino mlijeko, sjemeni tekućina i vaginalne tekućine),
- predmete koji su možda bili u doticaju s krvlju ili tjelesnim tekućinama zaražene osobe (kao što su odjeća, posteljina, igle i medicinski pribor),
- pogrebne običaje ili rituale pokapanja koji iziskuju dodirivanje tijela osobe koja je preminula od ebole,
- kontakt sa šišmišima, čovjekolikim i drugim majmunima, odnosno s krvlju, tekućinama i sirovim mesom tih životinja (divljač) ili mesom nepoznata porijekla,
- doticaj sa sjemenom tekućinom muškarca koji je imao ebolu. Potrebno je prakticirati sigurne spolne odnose dok se ne potvrdi da virus više nije prisutan u sjemenjnoj tekućini te osobe.

U slučaju osipa:

Ako Vam se nakon primjene cjepiva Ervebo pojavi osip na mjestu gdje je koža oštećena, pokrivajte to područje sve dok ne zacijeli. Ako je moguće, upotrijebljene flastere i zavoje odložite u zatvoren spremnik i bacite ih u kantu za smeće kako biste bili sigurni da osobe oslabljena imunološkog sustava ili životinje ne dođu u doticaj s njima.

Briga o djeci koja su primila Ervebo:

Važno je da tijekom najmanje 6 tjedana od cijepljenja djeteta ovim cjepivom temeljito perete ruke nakon što dodete u doticaj s djetetovom krvlju ili tjelesnim tekućinama. Ako je to moguće, operite upotrijebljene pelene odgovarajućim deterdžentom/sredstvom za dezinfekciju ili, ako koristite jednokratne pelene, zatvorite ih u dvostruku plastičnu vrećicu i bacite u kućni otpad.

Obratite se svom zdravstvenom radniku prije nego primite Ervebo:

Ako ste imali alergijske reakcije na cjepiva ili lijekove

- Ako ste ikada imali alergijsku reakciju na cjepivo ili lijek, obratite se svom zdravstvenom radniku prije nego što primite ovo cjepivo.

Ako imate oslabljen imunološki sustav

Ako Vam je imunološki sustav oslabljen (što znači da je sposobnost Vašeg tijela da se obrani od bolesti smanjena), možda nećete moći primiti Ervebo. Moguće je da Vam je imunološki sustav oslabljen:

- ako imate infekciju HIV-om ili SIDA-u,
- ako uzimate određene lijekove koji oslabljuju imunološki sustav, kao što su imunosupresivi ili kortikosteroidi,
- ako imate rak ili problem s krvlju koji Vam oslabljuje imunološki sustav,
- ako član Vaše obitelji ima oslabljen imunološki sustav.

Ako mislite da bi Vam imunološki sustav mogao biti oslabljen, pitajte svog zdravstvenog radnika trebate li primiti ovo cjepivo. Ako primite ovo cjepivo, a imunološki sustav Vam je oslabljen, cjepivo možda neće djelovati jednako dobro kao kod osoba s normalnim imunološkim sustavom.

Ako ste u kontaktu s osjetljivim osobama

Obavijestite svog zdravstvenog radnika ako biste unutar 6 tjedana nakon primanja cjepiva Ervebo mogli biti u bliskom kontaktu ili u istom kućanstvu:

- s djecom mlađom od 1 godine,
- s osobom koja bi mogla biti trudna ili dojiljom,
- s osobom koja ima oslabljen imunološki sustav.

To je zato što biste tim osobama mogli prenijeti virus iz cjepiva putem svojih tjelesnih tekućina.

Ako planirate darovati krv

- Nemojte darovati krv tijekom najmanje 6 tjedana nakon primanja ovog cjepiva.

Ako ste u doticaju sa životinjama na farmi

Pobrinite se da Vaša krv ili tjelesne tekućine ne dospiju u bliski kontakt sa životinjama na farmi najmanje 6 tjedana nakon što primite ovo cjepivo. Naime, postoji mogućnost da prenesete virus iz cjepiva na životinje.

Ako imate vrućicu (visoku tjelesnu temperaturu)

- Ako imate vrućicu (visoku tjelesnu temperaturu), obratite se svom zdravstvenom radniku prije nego što primite Ervebo. Cijepljenje će se možda morati odgoditi dok se vrućica ne povuče.
- Manja infekcija poput prehlade ne bi trebala biti problem, ali razgovarajte sa svojim zdravstvenim radnikom prije nego što primite Ervebo.

Ako imate poremećaj krvarenja ili ste skloni modricama

- Obavijestite svog zdravstvenog radnika ako imate poteškoća s krvarenjem ili ste skloni modricama. Ervebo može uzrokovati krvarenje ili nastanak modrica na mjestu gdje je cjepivo injicirano.

Testiranje na ebolu nakon cijepljenja cjepivom Ervebo

- Nakon što primite Ervebo, možda ćete imati pozitivan nalaz testa na Ebolavirus. To ne znači da imate ebolu. Obavijestite svog zdravstvenog radnika da ste primili Ervebo. Vaš zdravstveni radnik možda će morati ponoviti testiranje.

Djeca mlađa od 1 godine

Ako je Vaše dijete mlađe od 1 godine, razgovarajte sa svojim zdravstvenim radnikom. Nije poznato je li ovo cjepivo sigurno i djelotvorno u djece mlađe od 1 godine.

Drugi lijekovi i Ervebo

Obavijestite svog zdravstvenog radnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili cjeviva.

Nisu provedena ispitivanja mogućih interakcija između cjeviva Ervebo i drugih lijekova ili cjeviva. Ne preporučuje se primjena cjeviva Ervebo s drugim cjevivima.

Ako planirate primiti krv ili krvne pripravke

Nemojte primiti ovo cjepivo u isto vrijeme kad primete krv ili krvne pripravke. Ervebo možda neće biti jednako djelotvoran ako primite krv ili krvne pripravke unutar 3 mjeseca prije ili do mjesec dana nakon cijepjenja.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom zdravstvenom radniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo. Oni će Vam pomoći odlučiti trebate li primiti Ervebo.
- Nemojte zatrudnjeti unutar 2 mjeseca nakon cijepjenja cjepivom Ervebo. Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. Nije poznato hoće li Ervebo naškoditi majci ili nerođenu djetetu. Nije poznato ni može li prijeći na dijete putem majčina mlijeka.
- Ako biste unutar 6 tjedana nakon što primite Ervebo mogli biti u bliskom kontaktu ili istom kućanstvu s osobom koja bi mogla biti trudna ili dojiljom, recite to svom zdravstvenom radniku. Naime, tim biste osobama mogli prenijeti virus iz cjeviva putem svojih tjelesnih tekućina.

Ervebo sadrži natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Ervebo primjenjuje

Ervebo daje zdravstveni radnik. Daje se jednom injekcijom (doza od 1 ml) u gornji dio ruke ili u vanjski dio bedra.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjeviva, obratite se zdravstvenom radniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjeviva, Ervebo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave:

Ozbiljne nuspojave su rijetke. Odmah potražite liječničku pomoć ako se kod Vas ili Vašeg djeteta pojave simptomi alergijske reakcije, koji mogu uključivati:

- piskanje pri disanju ili otežano disanje,
- oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela,
- proširen svrbež, crvenilo, navale crvenila ili kvržice na koži koje svrbe.

Ostale nuspojave u odraslih osoba u dobi od 18 i više godina:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja,
- bol u zglobovima,
- bolovi u mišićima,
- vrućica,
- umor,

- zimica,
- bol, oticanje ili crvenilo na mjestu injiciranja,
- smanjen unos hrane,
- bol u trbuhu.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- mučnina,
- kožni osip,
- oticanje zglobova,
- pojačano znojenje,
- omaglica,
- afte u ustima,
- svrbež na mjestu injiciranja.

Broj nekih bijelih krvnih stanica može se nakon cijepljenja sniziti ispod normalne razine, ali to nije dovelo do razvoja bolesti te se taj broj s vremenom normalizira.

Većina nuspojava povlači se unutar nekoliko dana. U nekih osoba bol u zglobovima i oticanje zglobova mogu potrajati nekoliko tjedana ili mjeseci. U nekih se osoba bol u zglobovima i oticanje zglobova mogu ponovno pojaviti nakon što se prvotno povuku.

Nuspojave u djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja,
- smanjen unos hrane,
- bolovi u mišićima,
- vrućica,
- umor,
- zimica,
- bol na mjestu na kojem je dijete primilo cjepivo,
- bol u trbuhu.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bol u zglobovima,
- mučnina,
- omaglica,
- pojačano znojenje,
- afte u ustima,
- plakanje,
- oticanje ili svrbež na mjestu na kojem je dijete primilo cjepivo.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- crvenilo na mjestu na kojem je dijete primilo cjepivo.

Obratite se svom zdravstvenom radniku ako se kod Vas ili Vašeg djeteta pojavi bilo koja od gore navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti zdravstvenog radnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ervebo

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati i prevoziti zamrznuto, na temperaturi od -80°C do -60°C.
- Cjepivo je potrebno primijeniti odmah nakon odmrzavanja. Međutim, nakon odmrzavanja cjepivo se prije primjene može čuvati do 14 dana na temperaturi od 2°C do 8°C. Cjepivo se mora zbrinuti ako se ne primijeni unutar 14 dana. Cjepivo se nakon odmrzavanja ne smije ponovno zamrznuti.
- Nakon vađenja iz zamrzivača, na kutiju treba zabilježiti i datum vađenja iz zamrzivača i novi datum nakon kojega je cjepivo potrebno zbrinuti (umjesto datuma isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju).
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti ako su u tekućini vidljive čestice.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog zdravstvenog radnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ervebo sadrži

Djelatna tvar je živi virus vezikularnog stomatitisa. Površinski protein virusa zamijenjen je onim Zair Ebolavirusa (rVSVΔG-ZEBOV-GP).

Jedna doza (1 ml) sadrži:

Cjepivo protiv Zair Ebolavirusa (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2} živo, atenuirano) ≥ 72 milijuna pfu³

¹Rekombinantni virus vezikularnog stomatitisa (rVSV), soj *Indiana*, s uklonjenim glikoproteinom (G) ovojnice VSV-a i zamijenjenim s površinskim glikoproteinom (GP) Zair Ebolavirusa (ZEBOV), soja Kikwit 1995

²Proizvedeno u Vero stanicama

³pfu (engl. *plaque-forming units*) = plakotvorne jedinice

Ovo cjepivo sadrži genetički modificirane organizme (GMO).

Ovo cjepivo sadrži rižin protein u tragovima.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi.

Drugi sastojci su rekombinantni ljudski serumski albumin, trometamolski pufer, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

Kako Ervebo izgleda i sadržaj pakiranja

- Ervebo je otopina za injekciju.
- Ervebo je bezbojna do blago smečkasto-žuta tekućina.
- Ervebo je dostupan u pakiranju od 10 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

Proizvođač

Burgwedel Biotech GmbH

Im Langen Felde 5

30938 Burgwedel

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
dpoc_lithuania@msd.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@msd.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@msd.com

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@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
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Standardne mjere opreza prilikom skrbi za bolesnike za koje se zna ili sumnja da imaju ebolu
Cijepljenje cjepivom Ervebo ne eliminira potrebu za standardnim mjerama opreza prilikom skrbi za bolesnike za koje se zna ili sumnja da imaju ebolu. **Svi zdravstveni radnici i drugo pomoćno osoblje koji su primili cjepivo ne smiju nakon cijepljenja promijeniti praksu koja se odnosi na sigurno injiciranje, higijenu i osobnu zaštitnu opremu.**

Standardne mjere opreza, prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), uključuju sljedeće:

- osnovnu higijenu ruku,

- respiratornu higijenu,
- korištenje osobne zaštitne opreme (radi zaštite od prskanja ili drugih oblika kontakta sa zaraženim materijalima),
- prakse sigurnog injiciranja,
- prakse sigurnog pokapanja preminulih.

Zdravstveni radnici koji skrbe za bolesnike sa suspektom ili potvrđenom infekcijom Ebolavirusom trebaju poduzeti dodatne mjere za kontrolu bolesti kako bi izbjegli doticaj s bolesnikovom krvlju i tjelesnim tekućinama te kontaminiranim površinama ili materijalima kao što su odjeća i posteljina. Pri bliskom kontaktu s bolesnicima koji imaju ebola virusnu bolest (unutar 1 metra) zdravstveni radnici moraju nositi zaštitu za lice (štitnik za lice ili medicinsku masku i naočale) te nositi čistu, nesterilnu kutu dugih rukava i rukavice (za neke su postupke potrebne sterilne rukavice).

Laboratorijski radnici također su izloženi riziku. Uzorcima ljudskog ili životinjskog podrijetla prikupljenima za istraživanje infekcije Ebolavirusom treba rukovati obučeno osoblje te ih treba obrađivati u prikladno opremljenim laboratorijima.

Osobe koje primjenjuju cjepivo trebaju savjetovati one koji cjepivo primaju da se nastave štititi sljedećim mjerama:

- pranjem ruku,
- izbjegavanjem doticaja s krvlju i tjelesnim tekućinama,
- praksama sigurnog pokapanja preminulih,
- prakticiranjem zaštićenih spolnih odnosa,
- izbjegavanjem kontakta sa šišmišima i nehumanim primatima, odnosno s krvlju, tekućinama i sirovim mesom tih životinja (divljač) ili mesom nepoznata porijekla.

Upute za rukovanje cjepivom prije primjene

- Ervebo se čuva zamrznut na temperaturi od -80°C do -60°C , a nakon vađenja iz zamrzivača potrebno ga je ostaviti da se odmrzne za manje od 4 sata, sve dok u bočici više ne bude vidljivih tragova leda. Nemojte odmrzavati bočicu u hladnjaku jer se u tom slučaju ne može jamčiti da će se njezin sadržaj odmrznuti za manje od 4 sata. Bočicu s odmrznutim cjepivom zatim je potrebno nekoliko puta nježno preokrenuti prije izvlačenja sadržaja štrcaljkom.
- Ervebo je potrebno primijeniti odmah nakon odmrzavanja; međutim, podaci o stabilnosti tijekom uporabe pokazali da su da se nakon odmrzavanja cjepivo prije primjene može čuvati do 14 dana na temperaturi od 2°C do 8°C . Nakon 14 dana cjepivo je potrebno primijeniti ili zbrinuti. Nakon vađenja iz zamrzivača, na kutiju je potrebno zabilježiti datum vađenja iz zamrzivača i novi datum nakon kojega je cjepivo potrebno zbrinuti (umjesto datuma isteka roka valjanosti navedenog na kutiji). Cjepivo se nakon odmrzavanja ne smije ponovno zamrznuti.
- Ervebo je bezbojna do blago smečkasto-žuta tekućina. Zbrinite cjepivo ako su u njemu prisutne vidljive čestice.
- Ervebo je potrebno primijeniti intramuskularnom (i.m.) injekcijom. Cjepivo se ne smije injicirati intravaskularno. Nema dostupnih podataka o primjeni supkutanim ili intradermalnim putem.
- Ervebo se ne smije miješati u istoj štrcaljki ni s jednim drugim cjepivom ili lijekom.
- Izvucite cijeli sadržaj cjepiva Ervebo iz bočice sterilnom iglom i štrcaljkom. Poželjna mjesta primjene su u deltoidno područje na nedominantnoj ruci ili u gornji anterolateralni dio bedra. Mjesto injiciranja potrebno je prekriti gazom ili flasterom (npr., bilo kakvim samoljepljivim flasterom ili gazom i ljepljivom trakom), koji služe kao fizička prepreka za zaštitu od izravnog kontakta s tekućinom iz vezikula. Flaster se može ukloniti kad nema vidljivog istjecanja tekućine.
- Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno smjernicama ustanove za genetički modificirane organizme ili opasan biološki otpad, kako je primjereno. Ako se bočica razbije ili se njezin sadržaj razlije, dezinfekcijska sredstva kao što su aldehidi, alkoholi i deterdženti dokazano smanjuju mogućnost virusne infekcije nakon svega nekoliko minuta. Ako

je moguće, otpadnu tekućinu koja preostane nakon ispiranja očiju potrebno je prikupiti i dekontaminirati prije izlivanja u odvod.