

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ervebo Injektionslösung
Ebola Zaire-Impfstoff (rVSVΔG-ZEBOV-GP, lebend)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (1 ml) enthält:

Ebola-Zaire-Impfstoff (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2} lebend, attenuiert) \geq 72 Millionen PBE³

¹Rekombinantes Vesikuläres-Stomatitis-Virus (rVSV) Stamm Indiana, bei dem das Glykoprotein (G) der VSV-Virushülle entfernt und durch das Stamm Kikwit 1995-Oberflächenglykoprotein (GP) des Zaire-Ebola-Virus (ZEBOV) ersetzt wurde.

² Gezüchtet in Vero-Zellen

³ PBE = Plaque-bildende Einheiten

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch modifizierte Organismen (GMO).
Dieser Impfstoff enthält Spuren von Reisprotein. Siehe Abschnitt 4.3.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Die Lösung ist eine farblose bis leicht bräunlich-gelbe Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ervebo ist indiziert für die aktive Immunisierung von Personen ab 18 Jahren zum Schutz vor der Ebola-Viruskrankheit (EVD [Ebola Virus Disease]), die durch das Zaire-Ebola-Virus verursacht wird (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die Anwendung von Ervebo sollte gemäß den offiziellen Impfeempfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ervebo ist durch geschultes medizinisches Fachpersonal zu verabreichen.

Dosierung

Personen ab 18 Jahren: Eine Dosis (1 ml) (siehe Abschnitt 5.1).

Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung ist nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit von Ervebo bei Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Art der Anwendung

Für vor der Verabreichung des Impfstoffs zu ergreifende Vorsichtsmaßnahmen, siehe Abschnitt 4.4.

Für Vorsichtsmaßnahmen zum Auftauen, zur Handhabung und zur Entsorgung des Impfstoffs, siehe Abschnitt 6.6.

Ervebo sollte intramuskulär (i.m.) verabreicht werden. Der bevorzugte Applikationsort ist der Deltamuskel des nicht-dominanten Arms oder der proximale anterolaterale Bereich des Oberschenkels. Der Impfstoff darf nicht intravaskulär appliziert werden. Es liegen keine Daten für die subkutane oder intradermale Verabreichung vor.

Die Injektionsstelle der Impfung oder jegliche Vesikel müssen mit geeignetem Verbandsmaterial (z. B. Pflaster oder Gaze und Heftpflaster) abgedeckt werden, das eine physikalische Barriere zum Schutz vor direktem Kontakt darstellt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Das Verbandsmaterial kann entfernt werden, wenn kein sichtbarer Flüssigkeitsaustritt mehr besteht.

Der Impfstoff sollte nicht in derselben Spritze mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln gemischt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen das in Abschnitt 2 genannte Reisprotein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nachverfolgbarkeit

Um die Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Nach der Impfung wird zu einer engmaschigen Überwachung geraten, um frühe Anzeichen anaphylaktischer oder anaphylaktoider Reaktionen erkennen zu können. Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffs geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Dauer des Impfschutzes

Die Impfung mit Ervebo führt möglicherweise nicht bei allen Geimpften zum Aufbau eines Impfschutzes. Die Impfwirkung wurde im Zeitraum ≥ 10 bis ≤ 31 Tage nach Impfung bewertet; die Dauer des Impfschutzes ist jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1). **Daher sollten andere Ebola-Kontrollmaßnahmen nicht unterbrochen werden.**

Die Impfung von Kontakten von Ebola-Fällen sollte so bald als möglich erfolgen. (siehe Abschnitt 5.1).

Standardmäßige Vorsichtsmaßnahmen bei der Versorgung von Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Ebola-Viruserkrankung

Die Impfung mit Ervebo entbindet nicht von der Notwendigkeit standardmäßiger Vorsichtsmaßnahmen bei der Versorgung von Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Ebola-Viruserkrankung. **Das medizinische Fachpersonal und andere Helfer, die geimpft wurden, sollten ihre Verhaltensweisen bezüglich sicherer Injektionen, Hygiene und persönlicher Schutzausrüstung (PPE) trotz Impfung nicht ändern.**

Das medizinische Fachpersonal, das Patienten mit vermuteter oder bekannter Ebola-Viruserkrankung versorgt, sollte zusätzliche Infektionsschutzmaßnahmen ergreifen, um Kontakt mit Blut, Körperflüssigkeiten sowie kontaminierten Oberflächen oder Materialien, wie z. B. Kleidung oder Bettwäsche, zu vermeiden. Proben, die zur Untersuchung auf eine Ebola-Virusinfektion, von Menschen oder Tieren entnommen wurden, sollten von geschultem Personal gehandhabt und in ausreichend ausgestatteten Laboren bearbeitet werden.

Die Impfenden sollten den Geimpften raten, sich weiterhin mit geeigneten Maßnahmen zu schützen.

Immungeschwächte Personen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ervebo bei immungeschwächten Personen wurden nicht untersucht. Immungeschwächte Personen sprechen auf Ervebo möglicherweise nicht so gut an wie immunkompetente Personen. Als Vorsichtsmaßnahme sollte vorzugsweise die Anwendung von Ervebo bei Personen mit bekannter Immunschwäche oder unter immunsuppressiver Therapie vermieden werden, einschließlich einer der folgenden Konditionen:

- Schwerwiegende humorale oder zelluläre (primäre oder erworbene) Immunschwäche, z. B. schwere kombinierte Immunschwäche, Agammaglobulinämie und AIDS oder symptomatische HIV-Infektion. Ein Schwellenwert für den CD4⁺-T-Lymphozytenwert zur Anwendung bei asymptomatischen, HIV-positiven Personen wurde nicht ermittelt.
- Gleichzeitige immunsuppressive Therapie einschließlich Gabe hochdosierter Kortikosteroide. Dies betrifft nicht Personen, die Kortikosteroide topisch, inhalativ oder niedrig-dosiert parenteral erhalten (z. B. zur Asthmaprophylaxe oder als Substitutionstherapie).
- Erkrankungen des Blutes, wie Leukämie, unterschiedliche Lymphome oder andere bösartige Neoplasien, die das hämatopoetische und lymphatische System betreffen.
- Familienanamnese für kongenitale oder erblich bedingte Immundefizienz, außer die Immunkompetenz des potentiellen Geimpften ist nachgewiesen.

Schwangere und stillende Frauen

Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Ervebo während der Schwangerschaft vermieden werden. Siehe Abschnitt 4.6.

Übertragung

Impfvirus kann in Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin, Speichel, Samenflüssigkeit, Vaginalsekret, Kammerwasser, Muttermilch, Fäkalien, Schweiß, Fruchtwasser und der Plazenta vorkommen. Die RNS des Impfvirus wurde mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) im Plasma der meisten erwachsenen Probanden nachgewiesen. Die RNS des Impfvirus wurde hauptsächlich ab Tag 1 bis Tag 7 nachgewiesen. Die Ausscheidung von Impfvirus wurde durch PCR in Urin oder Speichel bei 19 von 299 erwachsenen Probanden sowie in Hautvesikeln bei 4 von 10 erwachsenen Probanden nachgewiesen. Die RNS des Impfvirus wurde in einem Hautvesikel 12 Tage nach der Impfung bei einem von diesen vier Probanden nachgewiesen.

Eine Virusausscheidung wurde bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen (28/39) häufiger beobachtet.

Eine Übertragung von Impfvirus durch engen Kontakt zwischen Personen ist theoretisch möglich. Geimpfte sollten den engen Kontakt mit und eine Exposition von Hochrisikopersonen mit Blut und Körperflüssigkeiten für mindestens 6 Wochen nach der Impfung vermeiden. Zu den Hochrisiko-Personen gehören:

- Immungeschwächte Personen und Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe oben),
- Schwangere oder stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6),
- Kinder < 1 Jahr.

Personen, die nach der Impfung einen vesikulären Ausschlag entwickeln, sollten die Bläschen bis zum Abheilen abdecken, um das Risiko einer möglichen Übertragung von Impfvirus durch offene Vesikel zu minimieren. Kontaminierte Verbände müssen entsprechend der behördlichen Richtlinien oder der WHO-Anweisungen zur Beseitigung von Abfällen aus Gesundheitseinrichtungen entsorgt werden. Siehe Abschnitt 5.3.

Eine unbeabsichtigte Übertragung von Impfvirus auf Tiere und Nutztiere ist ebenfalls theoretisch möglich, siehe unten.

Personen, die Ervebo erhalten haben, sollten für mindestens 6 Wochen nach der Impfung kein Blut spenden.

Übertragung auf Tiere und Nutztiere

Es besteht die theoretische Möglichkeit, dass das Impfvirus durch engen Kontakt mit Nutztieren übertragen wird. Geimpfte sollten versuchen, eine Exposition von Nutztieren gegenüber Blut und Körperflüssigkeiten für mindestens 6 Wochen nach der Impfung zu vermeiden. Personen, die nach der Impfung einen vesikulären Ausschlag entwickeln, sollten die Bläschen bis zum Abheilen abdecken. Kontaminierte Verbände müssen entsprechend der behördlichen Richtlinien oder der WHO-Anweisungen zur Beseitigung von Abfällen aus Gesundheitseinrichtungen entsorgt werden. Siehe Abschnitt 5.3.

Begleiterkrankung

Die Impfung von Personen mit einer mittelgradigen oder schweren fieberhaften Erkrankung sollte verschoben werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion sollte nicht zu einer Verschiebung der Impfung führen.

Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Der Impfstoff sollte mit Vorsicht an Personen mit Thrombozytopenie oder Gerinnungsstörungen verabreicht werden, da bei diesen Personen nach einer intramuskulären Injektion Blutungen oder Blutergüsse auftreten können.

Schutz vor durch Filovirus ausgelöste Erkrankungen

Der Impfstoff verhindert keine Erkrankungen, die durch andere Filoviren außer dem Zaire-Ebola-Virus verursacht werden.

Einfluss auf serologische Tests

Nach der Impfung mit Ervebo können Personen ein positives Testergebnis auf Ebola-Glykoprotein(GP)-Nukleinsäure, Ebola-Glykoprotein-Antigene oder Antikörper gegen Ebola-GP aufweisen, da diese Ziel bestimmter diagnostischer Tests auf Ebola sind. Daher sollten diagnostische Tests auf Ebola auf Nicht-GP-Strukturen des Ebola Virus gerichtet sein.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Ervebo mit anderen Impfstoffen vorliegen, wird eine gleichzeitige Anwendung von Ervebo mit anderen Impfstoffen nicht empfohlen.

Immunglobuline (Ig), Blut- oder Plasmatransfusionen sollten nicht gleichzeitig mit Ervebo verabreicht werden. Die Verabreichung von Immunglobulinen, Blut- oder Plasmatransfusionen kann die erwartete Immunantwort beeinträchtigen, sofern sie 3 Monate vor oder bis zu 1 Monat nach der Gabe von Ervebo erfolgt.

Es ist nicht bekannt, ob die gleichzeitige Verabreichung antiviraler Medikamente, einschließlich Interferonen, Auswirkungen auf die Impfvirus-Replikation und -Wirksamkeit haben kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen begrenzte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) bezüglich der Anwendung von Ervebo bei schwangeren Frauen oder bei Frauen, die nach der Impfung schwanger wurden, vor. Die Sicherheit von Ervebo bei schwangeren Frauen ist nicht erwiesen.

Da es Limitationen hinsichtlich der verfügbaren Daten, einschließlich der niedrigen Fallzahlen, gibt, sollten Schlussfolgerungen nur mit Vorsicht gezogen werden. Das Fehlen verlässlicher Daten bezüglich der Häufigkeit von Schwangerschaften und dem Verlauf der Neonatalperiode in den betroffenen Regionen erschwert auch die kontextbezogene Bewertung der Daten.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Effekte in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Ervebo während der Schwangerschaft vermieden werden. Angesichts der Schwere einer EVD sollte dennoch die Impfung nicht unterlassen werden, wenn ein eindeutiges Expositionsrisiko einer Ebola-Infektion besteht.

Eine Schwangerschaft sollte 2 Monate nach Impfung vermieden werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob das Impfvirus in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für die Neugeborenen/Säuglinge durch das Stillen durch geimpfte Mütter kann nicht ausgeschlossen werden.

Eine Untersuchung bezüglich des Auftretens von Impfvirus in der Milch von Tieren wurde nicht durchgeführt. Nachdem Ervebo weiblichen Ratten verabreicht wurde, konnten Antikörper gegen das Impfvirus in den Nachkommen nachgewiesen werden, vermutlich durch eine diaplazentare Übertragung mütterlicher Antikörper während der Schwangerschaft oder durch das Stillen. Siehe Abschnitt 5.3.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Impfung mit Ervebo verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Impfung für die Frau berücksichtigt werden. Unter bestimmten Umständen sollten, falls die Alternativen zum Stillen begrenzt sind, der sofortige Bedarf und die gesundheitlichen Vorteile für das Kind in Betracht gezogen werden und mit dem Nutzen von Ervebo für die Mutter abgewogen werden. Beide könnten zwingende Bedürfnisse darstellen, die vor der Impfung der Mutter abgewogen werden sollten.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen auf die Fertilität bei Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien an weiblichen Ratten ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien hinsichtlich der Auswirkungen von Ervebo auf die Verkehrstüchtigkeit und auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Ervebo hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Über Anaphylaxie wurde sehr selten (0,006 %) in klinischen Studien berichtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen an der Injektionsstelle waren Schmerzen an der Injektionsstelle (70,3 %), Schwellung (16,7 %) und Erythem (13,7 %).

Die häufigsten systemischen Nebenwirkungen, die nach der Impfung mit Ervebo gemeldet wurden, waren Kopfschmerzen (36,9 %), Fieber (34,3 %), Myalgie (32,5 %), Fatigue (18,5 %), Arthralgie (17,1 %), Übelkeit (8,0 %), Schüttelfrost (6,3 %), Arthritis (3,7 %), Ausschlag (3,6 %), Hyperhidrosis (3,2 %) und Abdominalschmerzen (1,4 %). Im Allgemeinen wurden diese Reaktionen innerhalb von 7 Tagen nach Impfung berichtet, sie waren schwach bis mäßig ausgeprägt und waren von kurzer Dauer (weniger als 1 Woche).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen hinsichtlich ihres Schweregrades in absteigender Reihenfolge dargestellt.

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen, bei denen von einem Zusammenhang mit der Impfung ausgegangen wird

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems:	Anaphylaktische Reaktion	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems:	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	Abdominalschmerz Übelkeit	Häufig

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	Ausschlag [§]	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:	Arthralgie [§] Myalgie	Sehr häufig
	Arthritis [§]	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	Fieber Fatigue Schmerzen an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle Schwellung an der Injektionsstelle	Sehr häufig
	Schüttelfrost Hyperhidrosis (Übermäßige Schweißbildung)	Häufig

[§] Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arthralgie und Arthritis

Über Arthralgien wurde generell innerhalb der ersten Tage nach der Impfung berichtet, sie waren schwach bis mäßig ausgeprägt und bildeten sich innerhalb einer Woche nach Beginn zurück. Über Arthritiden (Arthritis, Gelenkerguss, Gelenkschwellung, Osteoarthritis, Monoarthritis oder Polyarthritis) wurde in der Regel innerhalb der ersten Wochen nach der Impfung berichtet. In klinischen Studien, in denen Arthritiden berichtet wurden, traten diese im Median nach 10 bis 12 Tagen auf (Intervall von 0 bis 25 Tagen). Die Häufigkeit, mit der Patienten Arthritiden in klinischen Studien berichteten, reichte von 0 % in verschiedenen Studien bis zu 23,5 % in einer Phase-1-Studie. Die Mehrheit der Arthritiden war schwach bis mäßig ausgeprägt. Die mediane Dauer der Arthritiden in klinischen Studien, in denen Arthritiden gemeldet wurden, betrug zwischen 2 und 81,5 Tagen (einschließlich der Dauer rezidivierender Arthritiden) mit einer maximalen Dauer von 330 Tagen. Die Gründe für das unterschiedliche Meldeverhalten bezüglich Arthritiden in den klinischen Studien ist unbekannt, könnte jedoch an unterschiedlichen Studienpopulationen oder unterschiedlichem Meldeverhalten hinsichtlich von Nebenwirkungen liegen. In der Phase-1-Studie mit der höchsten Inzidenz von Arthritiden, hatten 6 von 24 Patienten (25 %), die über Arthritiden nach der Impfung berichtet hatten, Gelenkbeschwerden, die bis zu 2 Jahre nach der Impfung anhielten. Bei einer kleinen Anzahl von Probanden wurde das Impfvirus in Gelenkerguss-Proben nachgewiesen, was auf einen viral vermittelten Prozess nach der Impfung hinweist.

Ausschlag

Als Ausschlag wurden in den klinischen Studien generalisierter Ausschlag (2,3 %), vesikulärer Ausschlag (0,5 %), Dermatitis (0,3 %) oder kutane Vaskulitis (0,01 %) erfasst. In verschiedenen Studien wurde über Ausschläge berichtet, die im Median nach 7,5 bis 10,5 Tagen auftraten (Intervall von 0 bis 47 Tage). Die mediane Dauer, die berichtet wurde, betrug 6 bis 18 Tage. Bei 6 von 18 getesteten Probanden wurde das Impfvirus in den Ausschlägen (erfasst als Dermatitis, Vesikel oder kutane, vaskulitische Läsionen) nachgewiesen, was auf einen viral vermittelten Prozess nach der Impfung hindeutet.

Transiente Leukozytopenie

In Phase-1/2-Studien wurden sehr häufig transiente Lymphozytopenien, Neutropenien und Leukozytopenien in den ersten 3 Tagen nach der Impfung beobachtet; diese bildeten sich im Allgemeinen nach der ersten Woche nach der Impfung zurück. Nebenwirkungen in Form von Infektionen wurden in Phase-1/2-Studien nicht beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Während der Phase-1- bis Phase-3-Studien erhielten 234 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren eine Dosis Ervebo.

Das Sicherheitsprofil von Ervebo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren war im Allgemeinen ähnlich wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Virale Impfstoffe, ATC-Code: J07BX02

Wirkmechanismus

Ervebo enthält einen lebenden, attenuierten, rekombinanten, vesikulären Stomatitis-Virus-basierten Vektor, der das Hüllglykoprotein-Gen des Zaire-Ebola-Virus exprimiert (rVSVΔG-ZEBOV-GP). Die Impfung von Probanden mit dem Impfstoff führt zu einer Immunantwort und zum Schutz vor der Zaire- Ebola-Viruserkrankung (Ebola Virus Disease [EVD]). Der jeweils relative Anteil an angeborener, humoraler und zellvermittelter Immunität zum Schutz vor dem Zaire-Ebola-Virus ist unbekannt.

Klinische Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm umfasste vier klinische Studien der Phase 2/3 (Protokolle 009-012). Alle Probanden erhielten eine Dosis des Impfstoffs. Die klinische Wirksamkeit von Ervebo wurde in Protokoll 010 evaluiert.

Protokoll 010 (Ring-Vakzinierungsstudie) war eine unverblindete, cluster-randomisierte Phase-3-Ring-Vakzinierungsstudie, (bei der Kontakte und Kontakte von Kontakten [contacts and contacts of contacts, CCCs] von Ebola-Indexfällen geimpft wurden), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ervebo in Guinea untersuchte. In dieser Studie wurden 9.096 Probanden im Alter von ≥ 18 Jahren, die als CCCs eines Ebola-Indexfalls mit labordiagnostisch bestätigter EVD betrachtet wurden, einer unverzüglichen (4.539 Probanden in 51 Clustern) oder einer um 21 Tage verzögerten (4.557 Probanden in 47 Clustern) Impfung mit Ervebo randomisiert zugeteilt. Von diesen 9.096 Probanden erhielten 4.160 Ervebo (2.119 Probanden des Studienarmes mit unverzüglicher und 2.041 Probanden des Studienarmes mit verzögerter Impfung). Das mediane Alter von CCCs, die ihre Einwilligung gegeben hatten, betrug 35 Jahre. Die finale Primäranalyse umfasste 2.108 Probanden (51 Cluster), die im unverzüglichen Studienarm geimpft wurden und 1.429 geeignete Probanden (46 Cluster) im verzögerten Studienarm, die ihr Einverständnis an Tag 0 gegeben hatten.

In der finalen Primäranalyse wurde die Wirksamkeit gegenüber im Labor bestätigten Fällen von EVD beurteilt. Hierzu wurde die Häufigkeit von Neuerkrankungen in den unverzüglichen Vakzinierungsringen (Inzidenz innerhalb von 10 bis 31 Tagen nach Randomisierung) gegenüber derer in den Vakzinierungsringen mit verzögerter Impfung (Inzidenz bei Personen mit Einwilligungserklärung an Tag 0) verglichen. Die Wirksamkeit der Impfung betrug 100 % (nicht adjustiertes 95 % KI: 63,5 % bis 100 %; 95 % KI adjustiert hinsichtlich Multiplizität: 14,4 % bis 100 %) (0 Fälle im Studienarm mit unverzüglicher Impfung; 10 Fälle in 4 Ringen im Studienarm mit verzögerter Impfung). Die Randomisierung wurde nach einer Zwischenanalyse mit einem $p=0,0036$,

die nicht den vorgegebenen Alpha-Wert von 0,0027 erreichte, gestoppt. Von den 10 Fällen traten 7 bei Kontakten und 3 bei Kontakten von Kontakten auf. Unsicherheiten hinsichtlich des Grades, der Dauer und der Art des Schutzes bleiben aufgrund der methodischen Limitierungen und den außergewöhnlichen Umständen während der Studie bestehen.

Klinische Immunogenität

Bislang wurden keine immunologischen Schutzkorrelate (Correlates of protection) definiert.

Protokoll 009 Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia (PREVAIL) war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-2-Studie, die die Sicherheit und Immunogenität von Ebola-Impfstoff-Kandidaten, einschließlich Ervebo, untersuchte. Diese Studie verglich Ervebo mit üblicher Placebo-Kochsalzlösung bei 1.000 Erwachsenen ≥ 18 Jahren in Liberia.

Protokoll 011, genannt Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola (STRIVE), war eine randomisierte, unverblindete Studie der Phase 2/3, die die Sicherheit und Immunogenität von Ervebo bei Erwachsenen ≥ 18 Jahre untersuchte, die in Gesundheitseinrichtungen oder an Aktivitäten an vorderster Front im Rahmen des Ebola-Ausbruchs in Sierra Leone mitarbeiteten. In diese Studie wurden 8.673 Erwachsene eingeschlossen, von denen 8.651 mit einer gültigen Einverständniserklärung einer unverzüglichen (innerhalb von 7 Tagen nach dem Einschluss in die Studie) oder verzögerten (18 bis 24 Wochen nach dem Einschluss in die Studie) Impfung mit Ervebo randomisiert zugeteilt wurden. Eine Sub-Studie zur Immunogenität schloss 508 Probanden ein, die geimpft wurden und von welchen Proben zur Beurteilung der Immunogenität abgenommen wurden.

Protokoll 012 war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, die die Sicherheit und Immunogenität von drei Konsistenzchargen und einer Charge mit höherer Dosierung (etwa fünf-fach höhere Dosis als in den Konsistenzchargen und den anderen Phase-2/3-Studien) von Ervebo im Vergleich zu üblicher Placebo-Kochsalzlösung untersuchte. Insgesamt wurden 1.197 gesunde Probanden im Alter von 18 bis 65 Jahren in den USA, Kanada und Spanien eingeschlossen.

Immunogenitätstests wurden in den Protokollen 009, 011 und 012 durchgeführt und beinhalten die Beurteilung der spezifischen Bindung von gegen gereinigtes Kikwit ZEBOV GP gerichtetem Immunglobulin G (IgG) durch validierte Enzyme-linked Immunosorbent Assay (GP-ELISA), sowie die validierte Neutralisation von Impfvirus durch einen Plaque-Reduktions-Neutralisations-Test (PRNT).

Wie in Tabelle 2 und 3 dargestellt, erhöhten sich die geometrischen Durchschnittstiters (Geometric mean titers [GMT]) des GP-ELISA und PRNT von vor der Impfung zu nach der Impfung. Über 93,8 % der Geimpften erfüllten die Kriterien einer Immunantwort, definiert als ein ≥ 2 -facher Anstieg gegenüber des Ausgangswertes und ≥ 200 EU/ml zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Impfung, bestimmt durch GP-ELISA, und über 80,4 % der Probanden erfüllten die Kriterien einer Immunantwort, definiert als ein ≥ 4 -facher Anstieg gegenüber des Ausgangswertes zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Impfung bestimmt durch PRNT. Nach 12 Monaten erfüllten über 80,1 % der Probanden die Kriterien der Immunantwort bezüglich GP-ELISA und über 63,5% der Geimpften erfüllten die Kriterien der Immunantwort bezüglich PRNT. Die klinische Relevanz der Immunogenitätsdaten ist derzeit nicht bekannt.

Wirksamkeitsdaten wurden in Protokoll 010 in Guinea und Immunogenitätsdaten in Protokoll 009 in Liberia, in Protokoll 011 in Sierra Leone und in Protokoll 012 in den Vereinigten Staaten, Kanada und Europa erhoben. Die Ausgangsseropositivität, die Gamma-Bestrahlung der Proben, um das Risiko einer Infektion des Laborpersonals mit dem Wildtyp-Ebolavirus zu reduzieren, und andere Faktoren können die Immunantwort auf die Impfung beeinflussen. Dies führt zu einer höheren Immunantwort in Protokoll 012. Obwohl die klinische Relevanz sowohl des GP-ELISA GMTs als auch der Immunantwort derzeit nicht bekannt sind, wird aufgrund der vorliegenden Daten erwartet, dass die Impfung bei Probanden aus Guinea, Liberia, Sierra Leone, den Vereinigten Staaten, Kanada, Europa und anderen Teilen der Welt wirksam ist.

Tabelle 2. Zusammenfassung der Geometrischen Durchschnittstiters [Geometric Mean Titers] der GP-ELISAs aus den klinischen Protokollen 009, 011 und 012

Studie	Ausgangswert GMT (n) [95 % KI]	Monat 1 GMT (n) [95 % KI]	Monat 6 GMT (n) [95 % KI]	Monat 12* GMT (n) [95 % KI]	Monat 24 GMT (n) [95 % KI]
Protokoll 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]	n.z.
Protokoll 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]	n.z.
Protokoll 012					
Gruppe mit kombinierten Konsistenzchargen	< 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]
Hoch-Dosis-Gruppe	< 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]
Placebo-Gruppe	< 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]
<p>Die Full Analysis Set Population war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalyse in den Protokollen 009 und 011 und umfasst alle geimpften Probanden mit serologischen Daten, von denen eine Serumprobe in einem akzeptablen Zeitraum abgenommen wurde.</p> <p>Die Per-Protocol Immunogenicity Population war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalyse in Protokoll 012 und umfasst alle Probanden, die das Protokoll nicht verletzten, geimpft wurden, an Tag 1 seronegativ waren und von denen eine Serumprobe an einem oder mehreren Zeitpunkten innerhalb eines akzeptablen Zeitraumes abgenommen wurde.</p> <p>n = Anzahl ausgewerteter Probanden.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; GP-ELISA = Anti-Glycoprotein Human Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (EU/ml); GMT = Geometrischer Durchschnittstiter</p> <p>* Protokoll 011 von Monat 9-12</p> <p>§ In Protokoll 009 und 011 wurde eine Gamma-Bestrahlung der Proben durchgeführt, um das Risiko einer Infektion des Laborpersonals mit dem Wildtyp-Ebolavirus zu verringern.</p>					

Tabelle 3. Zusammenfassung der Geometrischen Durchschnittstiters der PRNTs aus den klinischen Protokollen 009, 011 und 012

Studie	Ausgangswert GMT (n) [95 % KI]	Monat 1 GMT (n) [95 % KI]	Monat 6 GMT (n) [95 % KI]	Monat 12* GMT (n) [95 % KI]	Monat 24 GMT (n) [95 % KI]
Protokoll 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]	n.z.
Protokoll 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]	n.z.
Protokoll 012					
Gruppe mit kombinierten Konsistenzchargen	< 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]
Hoch-Dosis-Gruppe	< 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]
Placebo-Gruppe	< 35 (124) [< 35; < 35]	< 35 (123) [< 35; < 35]	< 35 (123) [< 35; < 35]	< 35 (65) [< 35; < 35]	< 35 (65) [<35; <35]
<p>Die Full Analysis Set Population war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalyse in den Protokollen 009 und 011 und umfasst alle geimpften Probanden mit serologischen Daten, von denen eine Serumprobe in einem akzeptablen Zeitraum abgenommen wurde.</p> <p>Die Per-Protocol Immunogenicity Population war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalyse in Protokoll 012 und umfasst alle</p>					

Probanden, die das Protokoll nicht verletzen, geimpft wurden, an Tag 1 seronegativ waren und von denen eine Serumprobe an einem oder mehreren Zeitpunkten innerhalb eines akzeptablen Zeitraumes abgenommen wurde.

n = Anzahl ausgewerteter Probanden.

KI = Konfidenzintervall; GMT = Geometrischer Durchschnittstiter; PRNT = Plaque-Reduktions-Neutralisations-Test

* Protokoll 011 von Monat 9-12

§ In Protokoll 009 und 011 wurde eine Gamma-Bestrahlung der Proben durchgeführt, um das Risiko einer Infektion des Laborpersonals mit dem Wildtyp-Ebolavirus zu verringern

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht beurteilt. In einer Phase-1-Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren (medianes Alter = 10) waren die Ergebnisse eines nicht-validierten ELISAs und eines Pseudovirion-Neutralisations-Assays (PsVNA) an Tag 28 und 180 nach Impfung vergleichbar mit den Ergebnissen, die bei Erwachsenen in derselben Studie beobachtet wurden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat für Ervebo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zur Vermeidung der Ebola-Viruserkrankung bei einer oder mehreren pädiatrischen Studienuntergruppen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zu Toxizität bei wiederholter Gabe und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Nachdem Ervebo weiblichen Ratten verabreicht wurde, wurden Antikörper gegen das Impfvirus in den Föten und Nachkommen nachgewiesen. Diese wurden wahrscheinlich während der Schwangerschaft diaplazentar übertragen bzw. während des Stillen von der Mutter erworben (Siehe Abschnitt 4.6).

Ervebo, das weiblichen Ratten verabreicht wurde, hatte keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, die Fertilität oder die embryonale/fetale Entwicklung.

Ervebo, das weiblichen Ratten verabreicht wurde, hatte keine Auswirkungen auf die Entwicklung oder das Verhalten der Nachkommen.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Das Impfvirus ist ein gentechnisch modifizierter Organismus (Genetically Modified Organism [GMO]). Ein ERA wurde durchgeführt, um die möglichen Auswirkungen dieses Impfstoffs auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt zu ermitteln. Da dieser Impfstoff auf VSV basiert, einem bekannten Erreger in der Viehzucht (z. B. Pferde, Rinder, Schweine), wurden bei der Risikobewertung Arten berücksichtigt, die für das Wildtyp (wt) VSV-Grundgerüst dieses Impfstoffs relevant sind.

In einer Studie zur Biodistribution, die an nicht-menschlichen Primaten durchgeführt wurde, wurde RNS des Impfvirus in lymphoiden Organen bis zu 112 Tage nach der Impfung nachgewiesen. Infektiöses Virus wurde an Tag 1 nachgewiesen und zu keinem späteren Zeitpunkt (Tage 56, 84 und 112) wurde persistierendes infektiöses Virus nachgewiesen.

Basierend auf der begrenzten Ausscheidung bei Erwachsenen, den Ergebnissen einer Toxizitätsstudie bei nicht-menschlichen Primaten und dem Fehlen einer horizontalen Übertragung bei Schweinen, wird das Gesamtrisiko von Ervebo für die menschliche Gesundheit und die Umwelt als vernachlässigbar eingestuft. Als Vorsichtsmaßnahme sollten geimpfte Personen jedoch versuchen, die Exposition von Viehbeständen mit Blut und Körperflüssigkeiten für mindestens 6 Wochen nach der Impfung zu vermeiden, um dem theoretischen Risiko einer Verbreitung des Impfvirus auszuweichen. Personen, die nach der Impfung einen vesikulären Ausschlag entwickeln, sollten die Bläschen bis zur Abheilung abdecken. Die Injektionsstelle oder jegliche Vesikel müssen mit geeignetem Verbandsmaterial (z. B. Pflaster oder Gaze und Heftpflaster) abgedeckt werden, das eine physikalische Barriere zum Schutz vor direktem Kontakt mit der Vesikelflüssigkeit darstellt (siehe Abschnitt 4.2). Das Verbandsmaterial kann entfernt werden, wenn kein sichtbarer Flüssigkeitsaustritt mehr besteht. Zur Vermeidung einer unbeabsichtigten Exposition gegenüber Viehbeständen ist sicherzustellen, dass medizinische Abfälle und andere Reinigungsmaterialien nicht mit den Viehbeständen in Kontakt kommen.

Siehe Abschnitte 4.4 und 6.6 für weitere Informationen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Rekombinantes humanes Serumalbumin
Trometamol-Puffer
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt lagern und transportieren bei -80 °C bis -60 °C.

Nach dem Auftauen sollte der Impfstoff sofort verwendet werden; die Daten zur Stabilität während der Anwendung haben jedoch gezeigt, dass der Impfstoff nach dem Auftauen vor der Anwendung bis zu 14 Tage bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden kann. Spätestens nach Ablauf von 14 Tagen ist der Impfstoff zu verwenden oder zu verwerfen. Nach Entnahme aus dem Gefrierschrank sollte das Arzneimittel sowohl mit dem Datum, an dem es aus dem Gefrierschrank entnommen wurde, als auch mit dem neuen Entsorgungsdatum (anstelle des aufgedruckten Verfalldatums) versehen werden. Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht erneut eingefroren werden.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lösung für 1 Dosis in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Chlorbutyl) und einer abziehbaren Kunststoffkappe mit einer Aluminiumversiegelung.

Packungsgröße mit 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Der Impfstoff wird tiefgekühlt bei -80 °C bis -60 °C gelagert und sollte aus dem Gefrierschrank entnommen und in weniger als 4 Stunden aufgetaut werden, bis kein sichtbares Eis mehr vorhanden ist. Die Durchstechflasche nicht im Kühlschrank auftauen, da nicht garantiert ist, dass die Durchstechflasche in weniger als 4 Stunden auftaut. Die aufgetaute Durchstechflasche sollte dann vor der Entnahme mit der Spritze mehrmals sanft kopfüber geschwenkt/invertiert werden. Der Impfstoff sollte als farblose bis leicht bräunlich-gelbe Flüssigkeit ohne sichtbare Partikel erscheinen. Der Impfstoff ist zu entsorgen, wenn Partikel vorhanden sind.
- Entnehmen Sie die gesamte Impfstoffmenge aus der Durchstechflasche, indem Sie eine sterile Nadel und Spritze verwenden.

Nach Möglichkeit sollte die Flüssigkeit, mit der Augenspülungen durchgeführt wurden, gesammelt und dekontaminiert werden, bevor sie in den Abfluss geleitet wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den behördlichen Richtlinien für gentechnisch modifizierte Organismen oder biologisch gefährlichen Abfall zu beseitigen.

Im Fall von Bruch/Verschütten wurde für Desinfektionsmittel wie Aldehyde, Alkohole und Reinigungsmittel nachgewiesen, das Potenzial einer Virusinfektion bereits nach wenigen Minuten zu reduzieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1392/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Deutschland

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Deutschland

In Anbetracht des erklärten internationalen Gesundheitsnotstandes und um eine frühzeitige Bereitstellung sicherzustellen, gilt für dieses Arzneimittel eine befristete Ausnahmeregelung, die es erlaubt, sich auf Chargenkontrolltests zu verlassen, die an dem/den zugelassenen Standort/en in einem Drittland durchgeführt werden. Diese Freistellung unterliegt einer jährlichen Überprüfung und wird in jedem Fall am 31. Juli 2022 ungültig. Die Umsetzung der EU-basierten Chargenkontrollregelungen, einschließlich der notwendigen Änderungen der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen, muss spätestens bis zum 31. Juli 2022 in Übereinstimmung mit dem vereinbarten Plan für diesen Transfer von Tests abgeschlossen sein. Dem jährlichen Verlängerungsantrag ist ein Fortschrittsbericht beizufügen.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung sollte zusätzliche Daten einreichen, die belegen, dass der Prozess für den arzneilich wirksamen Bestandteil (AS=Active Substance) ausreichend validiert ist. Prozess- und Chargendaten von mindestens 3 repräsentativen AS-Chargen sollten zur Verfügung gestellt werden.	29. Mai 2020
Der Inhaber der Genehmigung sollte zusätzliche Daten einreichen, die belegen, dass der Prozess für das Fertigarzneimittel (FP=Finished Product) ausreichend validiert ist. Prozess- und Chargendaten von mindestens 3 repräsentativen FP-Chargen sollten zur Verfügung gestellt werden.	30. Oktober 2020
Der Inhaber der Genehmigung sollte umfassende Vergleichsdaten liefern, die belegen, dass das am Standort Burgwedel hergestellte kommerzielle Produkt repräsentativ für das in den klinischen Studien verwendete Material ist.	29. Mai 2020
Der Inhaber der Genehmigung sollte die Masterzellbank (MCB)/Arbeitszellbank (WCB)-Qualifizierung abschließen, um auch Tests auf bestimmte Viren einzubeziehen.	30. Oktober 2020
Der Inhaber der Genehmigung sollte zusätzliche Qualifikationsdaten für das kritische Reagenz liefern, das im Identitäts-Test verwendet wird (QC-Freigabetest für AS und FP).	31. Januar 2020
Der Inhaber der Genehmigung sollte eine In-Prozess-Kontrolle des arzneilich wirksamen Bestandteils für Gesamtprotein mit entsprechender Akzeptanz entwickeln und implementieren.	29. Mai 2020

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INJEKTIONS-LÖSUNG IN EINER DURCHSTECHFLASCHE – PACKUNG MIT 10 DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ervebo Injektionslösung
Ebola Zaire Impfstoff (rVSVΔG-ZEBOV-GP, lebend)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (1 ml):
Ebola Zaire Impfstoff (rVSVΔG-ZEBOV-GP, lebend, attenuiert) ≥ 72 Millionen PBE

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Rekombinantes humanes Serumalbumin, Trometamol-Puffer, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Tiefgekühlt aufbewahren und transportieren bei -80 °C bis -60 °C .
Die Durchstechflasche nicht im Kühlschrank auftauen. Nicht erneut einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Produkt enthält gentechnisch modifizierte Organismen.
Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterialien sollten gemäß den behördlichen Richtlinien für gentechnisch modifizierte Organismen oder biologisch gefährlichen Abfall entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1392/001 – Packungsgröße mit 10 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ervebo Injektionslösung
rVSVΔG-ZEBOV-GP, lebend
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis

6. WEITERE ANGABEN

Dieses Arzneimittel enthält GMO.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ervebo Injektionslösung

Ebola Zaire Impfstoff (rVSVΔG-ZEBOV-GP, lebend)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie geimpft werden, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihr medizinisches Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihr medizinisches Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ervebo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Ervebo erhalten?
3. Wie ist Ervebo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ervebo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ervebo und wofür wird es angewendet?

- Ervebo ist ein Impfstoff für Erwachsene ab 18 Jahren.
- Ervebo wird verabreicht, um Sie vor der Ebola-Viruserkrankung zu schützen, die durch das Zaire-Ebola-Virus verursacht wird, das eine bestimmte Art des Ebola-Virus ist. Dieser Impfstoff schützt Sie nicht vor den anderen Ebola-Virusarten.
- Ervebo kann keine Ebola-Viruserkrankung auslösen, da es nicht das komplette Ebola-Virus enthält.

Ihr medizinisches Fachpersonal kann möglicherweise empfehlen, dass Sie diesen Impfstoff in einem Notfall erhalten, der mit der Ausbreitung der Ebola-Viruserkrankung in Zusammenhang steht.

Was ist Ebola?

- Ebola ist eine schwerwiegende Krankheit, die durch ein Virus verursacht wird. Wenn Ebola bei Ihnen ausbricht, kann es tödlich für Sie sein. Menschen bekommen Ebola von Menschen oder Tieren, die mit Ebola infiziert oder an Ebola gestorben sind.
- Sie können Ebola durch Blut und Körperflüssigkeiten wie Urin, Stuhl, Speichel, Erbrochenes, Schweiß, Muttermilch, Sperma und Vaginalflüssigkeit von Menschen, die mit dem Ebola-Virus infiziert sind, bekommen.
- Sie können sich mit Ebola auch über Gegenstände infizieren, die mit dem Blut oder den Körperflüssigkeiten einer mit Ebola infizierten Person oder eines mit Ebola infizierten Tieres in Kontakt gekommen sind (z. B. Kleidung oder Gegenstände in direktem Kontakt).
- Ebola wird nicht über die Luft, das Wasser oder die Nahrung übertragen.

Ihr medizinisches Fachpersonal wird mit Ihnen sprechen und dann können Sie gemeinsam entscheiden, ob Sie diesen Impfstoff erhalten sollten.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Ervebo erhalten?

Ervebo darf nicht angewendet werden, wenn Sie

- allergisch gegen Ervebo, Reis oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sie sollten Ervebo nicht erhalten, wenn der oben genannte Punkt auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die Impfung mit Ervebo kann möglicherweise nicht alle Geimpften schützen und die Dauer des Schutzes vor Ebola ist nicht bekannt.

Befolgen Sie auch weiterhin die Anweisungen Ihres medizinischen Fachpersonals, um sich auch nach der Impfung vor einer Ebola-Virusinfektion zu schützen.

Das korrekte Händewaschen ist die effektivste Methode um eine Ausbreitung von gefährlichen Keimen, wie dem Ebola-Virus, zu verhindern. Es reduziert die Anzahl von Keimen an den Händen und reduziert so deren Verbreitung von Mensch zu Mensch.

Die richtigen Methoden zum Händewaschen werden unten beschrieben.

- Verwenden Sie Seife und Wasser, wenn die Hände mit Schmutz, Blut oder anderen Körperflüssigkeiten verunreinigt sind. Es ist nicht nötig, antimikrobielle Seifen zum Händewaschen zu verwenden.
- Verwenden Sie alkohol-basierte Hände-Desinfektionsmittel, wenn die Hände nicht verschmutzt sind. Alkohol-basierte Hände-Desinfektionsmittel sind nicht zu verwenden, wenn die Hände mit Schmutz, Blut oder anderen Körperflüssigkeiten verunreinigt sind.

Während Sie sich in einem Ausbruchsbereich von Ebola aufhalten, vermeiden Sie folgende Dinge:

- Kontakt mit Blut und Körperflüssigkeiten (wie Urin, Fäkalien, Speichel, Schweiß, Erbrochenem, Muttermilch, Samenflüssigkeit und Vaginalsekret).
- Gegenstände, die in Kontakt mit Blut oder Körperflüssigkeiten infizierter Personen gekommen sein könnten (wie Kleidung, Bettwäsche, Nadeln und medizinische Ausrüstung).
- Bestattungs- oder Beerdigungsriten, die die Berührung des Körpers einer an Ebola verstorbenen Person erfordern.
- Kontakt mit Fledermäusen, Menschenaffen und anderen Affen oder mit Blut, Körperflüssigkeiten und rohem Fleisch, das aus diesen Tieren (Buschfleisch) zubereitet wurde oder Fleisch aus einer unbekanntem Quelle.
- Kontakt mit der Samenflüssigkeit eines Mannes, der an Ebola erkrankt war. Wenden Sie Safer-Sex-Praktiken an, bis Sie wissen, dass das Virus nicht mehr in der Samenflüssigkeit enthalten ist.

Wenn Sie nach der Impfung mit Ervebo einen Ausschlag mit offenen Stellen auf der Haut entwickeln, bedecken Sie diese Stellen, bis diese verheilt sind. Entsorgen Sie die verwendeten Pflaster und Verbände, wenn möglich, in einem versiegelten Behälter und werfen Sie diesen in den Mülleimer, um sicherzugehen, dass Personen mit einem geschwächten Immunsystem oder Tiere nicht mit den Pflastern oder Verbänden in Kontakt kommen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ervebo erhalten, wenn Sie:

allergische Reaktionen auf Impfungen oder Medikamente hatten

- Wenn Sie jemals eine allergische Reaktion auf einen Impfstoff oder ein Arzneimittel hatten, sprechen Sie mit Ihrem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten.

ein geschwächtes Immunsystem haben

Wenn Sie ein geschwächtes Immunsystem haben (was bedeutet, dass die Fähigkeit Ihres Körpers, Krankheiten abzuwehren, beeinträchtigt ist), können Sie möglicherweise Ervebo nicht erhalten. Sie können möglicherweise ein geschwächtes Immunsystem haben, wenn:

- Sie eine HIV-Infektion oder AIDS haben,
- Sie bestimmte Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem schwächen, wie z. B. Immunsuppressiva oder Kortikosteroide,
- Sie Krebs oder eine Erkrankung des Blutsystems haben, die Ihr Immunsystem schwächt,
- ein Familienmitglied ein geschwächtes Immunsystem hat.

Wenn Sie der Meinung sind, dass Sie ein geschwächtes Immunsystem haben könnten, fragen Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, ob Sie diesen Impfstoff erhalten sollten. Wenn Sie die Impfung erhalten und ein geschwächtes Immunsystem haben, kann dieser Impfstoff möglicherweise nicht so gut wirken, wie bei Menschen mit einem normalen Immunsystem.

Kontakt mit vulnerablen Personen

Informieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, wenn Sie in den 6 Wochen nach Erhalt von Ervebo in engem Kontakt oder im selben Haushalt sein könnten mit:

- Kleinkindern, die weniger als 1 Jahr alt sind,
- jemandem, der schwanger sein könnte oder stillt,
- jemandem, der ein geschwächtes Immunsystem hat.

Der Grund hierfür ist, dass Sie das Virus dieses Impfstoffes auf diese Personen über Ihre Körperflüssigkeiten übertragen könnten.

Wenn Sie nach der Impfung mit Ervebo einen Ausschlag mit offenen Stellen auf der Haut entwickeln, bedecken Sie diese Stellen, bis diese verheilt sind. Entsorgen Sie die verwendeten Pflaster und Verbände, wenn möglich, in einen versiegelten Behälter und werfen Sie diesen in den Mülleimer, um zu vermeiden, dass Personen mit einem geschwächten Immunsystem mit den Pflastern und Verbänden in Kontakt kommen.

eine Blutspende beabsichtigen

- Spenden Sie für mindestens 6 Wochen kein Blut, nachdem Sie diesen Impfstoff erhalten haben.

Kontakt mit Nutztieren haben.

- Stellen Sie sicher, dass Ihr Blut oder Ihre Körperflüssigkeiten für mindestens 6 Wochen nach dem Erhalt dieses Impfstoffs nicht in engen Kontakt mit Nutztieren kommen. Der Grund hierfür ist, dass Sie möglicherweise das Virus aus dem Impfstoff auf die Tiere übertragen könnten.
- Wenn Sie nach der Impfung mit Ervebo einen Ausschlag mit offenen Stellen auf der Haut entwickeln, bedecken sie diese Stellen, bis diese verheilt sind.
- Entsorgen Sie die verwendeten Pflaster und Verbände, wenn möglich, in einen versiegelten Behälter und werfen Sie diesen in den Mülleimer, um zu vermeiden, dass Tiere mit den Pflastern und Verbänden in Kontakt kommen.

Fieber (eine hohe Temperatur) haben

- Wenn Sie Fieber (eine hohe Temperatur) haben, sollten Sie vor dem Erhalt von Ervebo mit Ihrem medizinischen Fachpersonal sprechen. Möglicherweise muss die Impfung verschoben werden, bis das Fieber abgeklungen ist.
- Eine leichte Infektion wie eine Erkältung sollte kein Problem sein, aber sprechen Sie vor dem Erhalt von Ervebo mit Ihrem medizinischen Fachpersonal.

eine Blutgerinnungsstörung haben oder leicht Blutergüsse bekommen

- Informieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, wenn Sie eine Blutungsstörung haben oder schnell Blutergüsse bekommen. Ervebo kann dazu führen, dass Sie dort bluten oder blaue Flecken bekommen, wo der Impfstoff injiziert wird.

Tests auf Ebola nach der Impfung mit Ervebo

- Nach dem Erhalt der Impfung mit Ervebo kann ein Test auf Ebola-Virus positiv ausfallen. Das bedeutet nicht, dass Sie an Ebola erkrankt sind. Informieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, dass Sie Ervebo erhalten haben. Ihr medizinisches Fachpersonal muss dann möglicherweise einen anderen Test durchführen.

Wenn einer/eine der oben genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen auf Sie zutreffen (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem medizinischen Fachpersonal, bevor sie Ervebo erhalten.

Kinder und Jugendliche

Wenn Sie oder Ihr Kind unter 18 Jahre alt sind, sprechen Sie mit Ihrem medizinischen Fachpersonal. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt.

Anwendung von Ervebo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden/ kürzlich andere Arzneimittel oder Impfstoffe angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel oder Impfstoffe anzuwenden.

Es wurde in keinen Studien untersucht, wie andere Arzneimittel oder Impfstoffe und Ervebo miteinander in Wechselwirkung treten können.

Die Anwendung von Ervebo mit anderen Impfstoffen wird nicht empfohlen.

Wenn Sie planen Blut oder Blutprodukte zu erhalten

Wenden Sie diesen Impfstoff nicht gleichzeitig mit dem Erhalt von Blut oder Blutprodukten an. Die Wirkung von Ervebo kann eingeschränkt sein, wenn Sie Blut oder Blutprodukte 3 Monate vor oder bis zu 1 Monat nach der Impfung erhalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Impfstoffs Ihr medizinisches Fachpersonal um Rat. Diese werden Ihnen bei der Entscheidung, ob Sie Ervebo erhalten sollten, behilflich sein.
- Vermeiden Sie bis zu 2 Monate nach Erhalt von Ervebo eine Schwangerschaft. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Es ist nicht bekannt, ob Ervebo Ihnen oder Ihrem ungeborenen Kind schadet. Es ist ebenfalls nicht bekannt, ob es durch Ihre Muttermilch auf Ihr Kind übertragen werden kann.
- Wenn Sie sich innerhalb von 6 Wochen nach der Impfung mit Ervebo in engem Kontakt oder in demselben Haushalt befinden könnten wie jemand, der schwanger sein oder stillen könnte, teilen Sie dies Ihrem medizinischen Fachpersonal mit. Der Grund hierfür ist, dass die Möglichkeit einer Übertragung des Impfstoffes auf diese Personen durch Ihre Körperflüssigkeiten besteht.

Ervebo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Ervebo anzuwenden?

Ervebo wird durch medizinisches Fachpersonal verabreicht. Es wird als Einmalinjektion (Dosis 1 ml) in Ihren Oberarm oder an der Außenseite Ihres Oberschenkels verabreicht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihr medizinisches Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe kann auch Ervebo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwere Nebenwirkungen sind selten. Holen Sie sich sofort medizinische Hilfe, wenn bei Ihnen Symptome einer allergischen Reaktion auftreten, was Folgendes beinhalten kann:

- Keuchen oder Atembeschwerden,
- Schwellungen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder anderer Körperteile,
- generalisierter Juckreiz, Rötung, Hitzewallung oder juckende Unebenheiten auf der Haut.

Andere Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen.
- Gelenkschmerzen,
- Muskelschmerzen,
- Fieber,
- Müdigkeit,
- Schmerz, Schwellung oder Rötung an der Injektionsstelle.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Magenschmerzen,
- Übelkeit,
- Hautausschlag,
- Gelenkschwellungen,
- Schüttelfrost,
- Übermäßiges Schwitzen.

Bestimmte Werte der weißen Blutkörperchen können nach der Impfung unter den normalen Referenzbereich fallen. Dieses Abfallen ist jedoch nicht mit einer Erkrankung verbunden und die Werte normalisieren sich wieder.

Die meisten Nebenwirkungen klingen innerhalb weniger Tage ab. Gelenkschmerzen und -schwellungen können bei einigen Personen über Wochen oder Monate anhalten. Bei einigen Personen können die Gelenkschmerzen und -schwellungen zurückkehren, nachdem sie zunächst abgeklungen waren.

Informieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine der oben aufgeführten Nebenwirkung auftritt.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Der Impfstoff wurde an einer kleinen Anzahl von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren untersucht. Insgesamt waren die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihr medizinisches Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ervebo aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem, auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach EXP angegebenen, Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Tiefgekühlt aufbewahren und transportieren bei -80 °C bis -60 °C.
- Nach dem Auftauen sollte der Impfstoff sofort verwendet werden; nach dem Auftauen kann der Impfstoff vor der Anwendung jedoch bis zu 14 Tage bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Verwerfen Sie den Impfstoff spätestens nach Ablauf von 14 Tagen, sofern er bis dahin noch nicht verwendet wurde. Nach dem Auftauen darf der Impfstoff nicht erneut eingefroren werden.
- Nach Entnahme aus dem Gefrierschrank sollte das Arzneimittel sowohl mit dem Datum, an dem es aus dem Gefrierschrank entnommen wurde, als auch mit dem neuen Entsorgungsdatum (anstelle des aufgedruckten Verfalldatums) versehen werden.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Wenden Sie den Impfstoff nicht an, wenn Sie Partikel in der Flüssigkeit bemerken.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihr medizinisches Fachpersonal, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ervebo enthält

Der Wirkstoff ist ein lebendes Vesikuläres-Stomatitis-Virus. Das Oberflächenprotein des Virus wurde durch das des Zaire-Ebola-Virus ersetzt (rVSVΔG-ZEBOV-GP).

Eine Dosis (1 ml) enthält:

Ebola-Zaire-Impfstoff (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2} lebend, attenuiert) \geq 72 Millionen PBE³

¹Rekombinantes Vesikuläres-Stomatitis-Virus (rVSV) Stamm Indiana, bei dem das Glykoprotein (G) der VSV-Virushülle entfernt und durch das Oberflächen-Glykoprotein (GP) des Zaire-Ebola-Virus (ZEBOV) Stamm Kikwit 1995 ersetzt wurde.

² gezüchtet in Vero-Zellen

³ PBE = Plaque-bildende Einheiten

Dieser Impfstoff enthält gentechnisch modifizierte Organismen (GMOs)

Dieser Impfstoff enthält Spuren von Reisprotein.

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis.

Die sonstigen Bestandteile sind rekombinantes humanes Serumalbumin, Trometamol-Puffer, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid.

Wie Ervebo aussieht und Inhalt der Packung

- Ervebo ist eine Injektionslösung.
- Ervebo ist eine farblose bis leicht bräunlich-gelbe Flüssigkeit.
- Ervebo ist verfügbar in einer Packungsgröße mit 10 Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpcoc_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
dpcoc_belux@merck.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@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 VACCINS
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40
information.medicale@msd.com

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@merck.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: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.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@merck.com

Latvija

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind ausschließlich für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Standardmäßige Vorsichtsmaßnahmen bei der Versorgung von Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Ebola-Viruserkrankung

Die Impfung mit Ervebo entbindet nicht von der Notwendigkeit standardmäßiger Vorsichtsmaßnahmen bei der Versorgung von Patienten mit einer bekannten oder vermuteten Ebola-Viruserkrankung. **Das gesamte medizinische Fachpersonal und andere Helfer, die geimpft wurden, sollten ihre Verhaltensweisen bezüglich sicherer Injektionen, Hygiene, und persönlicher Schutzausrüstung (PPE) trotz Impfung nicht ändern.**

Standardmäßige Vorsichtsmaßnahmen, wie von der WHO beschrieben, sind wie folgt:

- Grundlegende Handhygiene
- Atemwegshygiene
- Verwendung von persönlichen Schutzausrüstungen [PPE] (um Spritzer oder anderweitigen Kontakt mit infizierten Materialien zu verhindern)
- Sichere Injektionstechniken
- Sichere Bestattungspraktiken

Medizinisches Fachpersonal, das Patienten mit vermuteter oder bekannter Ebola-Viruserkrankung versorgt, sollte zusätzliche Infektionsschutzmaßnahmen ergreifen, um Kontakt mit Blut, Körperflüssigkeiten sowie kontaminierten Oberflächen oder Materialien, wie z. B. Kleidung oder Bettwäsche der Patienten, zu vermeiden. Bei engem Kontakt (innerhalb 1 Meter) mit Patienten mit Ebola-Viruserkrankung sollte das medizinische Fachpersonal einen Gesichtsschutz (ein Schutzvisier oder eine Atemschutzmaske kombiniert mit einer Schutzbrille), einen sauberen, nicht-sterilen, langärmeligen Schutzanzug und Handschuhe (sterile Handschuhe für einige Eingriffe) tragen.

Labormitarbeiter sind ebenfalls gefährdet. Proben, die zur Untersuchung auf eine Ebola-Virusinfektion, von Menschen oder Tieren entnommen wurden, sollten von geschultem Personal gehandhabt und in ausreichend ausgestatteten Laboren verarbeitet werden.

Die Impfinden sollten den Geimpften raten, sich weiterhin mit folgenden Maßnahmen zu schützen:

- Händewaschen
- Vermeidung des Kontakts mit Blut oder Körperflüssigkeiten
- Sichere Bestattungspraktiken
- Geschützter Geschlechtsverkehr
- Vermeidung des Kontakts mit Fledermäusen und nichtmenschlichen Primaten oder Blut, Flüssigkeiten und rohem Fleisch, das aus diesen Tieren (Buschfleisch) gewonnen wurde oder Fleisch mit unbekannter Herkunft

Anweisungen zur Handhabung des Impfstoffs vor der Verabreichung

- Der Impfstoff wird tiefgekühlt bei -80 °C bis -60 °C gelagert und sollte aus dem Gefrierschrank entnommen und in weniger als 4 Stunden aufgetaut werden, bis kein sichtbares Eis mehr vorhanden ist. Die Durchstechflasche nicht im Kühlschrank auftauen, da nicht garantiert ist, dass die Durchstechflasche in weniger als 4 Stunden auftaut. Die aufgetaute Durchstechflasche sollte dann vor der Entnahme mit der Spritze mehrmals sanft kopfüber geschwenkt/invertiert werden.
- Nach dem Auftauen sollte Ervebo sofort verwendet werden; die Daten zur Stabilität während der Anwendung haben jedoch gezeigt, dass der Impfstoff nach dem Auftauen vor der Anwendung bis zu 14 Tage bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden kann. Spätestens nach Ablauf von 14 Tagen ist der Impfstoff zu verwenden oder zu verwerfen. Nach Entnahme aus dem Gefrierschrank sollte das Arzneimittel sowohl mit dem Datum, an dem es aus dem Gefrierschrank entnommen wurde, als auch mit dem neuen Entsorgungsdatum (anstelle des aufgedruckten Verfalldatums) versehen werden. Nach dem Auftauen kann der Impfstoff nicht erneut eingefroren werden.
- Ervebo ist eine farblose bis leicht bräunlich-gelbe Flüssigkeit. Entsorgen Sie den Impfstoff, wenn Partikel vorhanden sind.
- Ervebo ist intramuskulär anzuwenden. Der Impfstoff darf nicht intravaskulär verabreicht werden. Es liegen keine Daten für die subkutane oder intradermale Verabreichung vor.
- Ervebo sollte nicht in derselben Spritze mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln gemischt werden.
- Entnehmen Sie den gesamten Inhalt von Ervebo aus der Durchstechflasche, indem Sie eine sterile Nadel und Spritze verwenden. Die bevorzugte Injektionsstelle ist der Deltamuskel des nicht dominanten Arms oder der proximale anterolaterale Bereich des Oberschenkels. Decken Sie die Injektionsstelle mit Gaze oder Verbandsmaterial ab (z. B. Pflaster oder Gaze und

Heftpflaster), das eine physikalische Barriere zum Schutz vor direktem Kontakt mit der Vesikelflüssigkeit darstellt. Das Verbandsmaterial kann entfernt werden, wenn kein sichtbarer Flüssigkeitsaustritt mehr besteht.

- Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterialien ist entsprechend den behördlichen Richtlinien für gentechnisch modifizierte Organismen oder biologisch gefährlichen Abfall zu beseitigen. Im Fall von Bruch/Verschütten wurde für Desinfektionsmittel wie Aldehyde, Alkohole und Reinigungsmittel nachgewiesen, das Potenzial einer Virusinfektion bereits nach wenigen Minuten zu reduzieren. Nach Möglichkeit sollte die Flüssigkeit, mit der Augenspülungen durchgeführt wurden, gesammelt und dekontaminiert werden, bevor sie in den Abfluss geleitet wird.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.