

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ervebo soluzione iniettabile

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 mL) contiene:

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

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

²Prodotto su cellule Vero

³pfu=unità formanti placche

Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Questo vaccino contiene tracce di proteina del riso. Vedere paragrafo 4.3.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ervebo è indicato per l'immunizzazione attiva di individui di età pari o superiore a 1 anno per la protezione contro la malattia da virus Ebola (*Ebola Virus Disease*, EVD) causata dal virus Ebola Zaire (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Ervebo deve essere impiegato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ervebo deve essere somministrato da un operatore sanitario formato.

Posologia

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

Dose di richiamo

La necessità e la tempistica appropriata per una o più dosi di richiamo non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono riportati al paragrafo 5.1

Popolazione pediatrica

La posologia nei bambini di età compresa tra 1 e 17 anni è la stessa degli adulti (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Ervebo non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 1 anno poiché la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Modo di somministrazione

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

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

Ervebo deve essere somministrato per via intramuscolare. La sede preferita è la regione deltoidea del braccio non dominante o l'area anterolaterale superiore della coscia. Il vaccino non deve essere iniettato per via intravascolare. Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione per via sottocutanea o intradermica.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità e anafilassi

Dopo la vaccinazione, si raccomanda di monitorare attentamente i soggetti vaccinati per individuare i primi segni di reazioni anafilattiche o anafilattoidi. Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico e una supervisione adeguati devono sempre essere prontamente disponibili in caso di un evento anafilattico a seguito della somministrazione del vaccino.

Durata della protezione

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

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

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

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

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

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

Individui immunocompromessi

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

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

Donne in gravidanza e allattamento

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

Trasmissione

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

In uno studio di Fase 1, la viremia vaccinale e la diffusione virale sono state osservate più frequentemente (28/39) nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni rispetto agli adulti. In uno studio successivo di Fase 2, nel 31,7 % (19/60) di bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni arruolati in un sotto studio sulla diffusione, il virus del vaccino si è diffuso nella saliva dopo la vaccinazione. La diffusione virale è stata osservata più frequentemente nel Giorno 7 e successivamente è diminuita, con assenza di diffusione rilevata al Giorno 56.

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

- Individui immunocompromessi e individui in terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo sopra),
- Donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6),
- Bambini di età < 1 anno.

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

I genitori e coloro che si prendono cura dei giovani vaccinati devono osservare un'igiene accurata, soprattutto quando si maneggiano rifiuti e fluidi corporei, per un minimo di 6 settimane dopo la vaccinazione. I pannolini monouso possono essere sigillati in doppi sacchetti di plastica e smaltiti insieme ai rifiuti domestici. Vedere paragrafo 5.3.

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

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

Trasmissione ad animali e bestiame

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

Malattia concomitante

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Protezione da malattia causata da filovirus

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

Impatto su test sierologici

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

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

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

Allattamento

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

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

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

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

Fertilità

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

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

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

Ervebo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni effetti menzionati al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono alterare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici è stata riportata molto raramente l'anafilassi ($<1/10.000$), per tutti i gruppi di età.

Negli adulti di età pari o superiore a 18 anni, le reazioni avverse in sede di iniezione più comuni, riportate dopo la vaccinazione con Ervebo, sono state dolore in sede di iniezione (70,3 %), tumefazione in sede di iniezione (16,7 %) ed eritema in sede di iniezione (13,7 %). Le reazioni avverse sistemiche più comuni sono state cefalea (55,1 %), piressia (39,2 %), mialgia (32,5 %), sonnolenza, attività ridotta, stanchezza (25,5 %), artralgia (18,6 %), brividi (16,7 %), appetito ridotto (15,2 %), dolore addominale (13,0 %), nausea (9,5 %), artrite (3,7 %), eruzione cutanea (3,6 %), iperidrosi (3,2 %) e ulcerazione della bocca (2,2 %). In generale, queste reazioni sono state riportate entro 7 giorni dopo la vaccinazione e sono state di intensità da lieve a moderata e di breve durata (meno di 1 settimana).

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni, le reazioni avverse in sede di iniezione più comuni, riportate dopo la vaccinazione con Ervebo, sono state dolore in sede di iniezione (41,6 %), prurito in sede di iniezione (4,1 %), tumefazione in sede di iniezione (3,0 %) ed eritema in sede di iniezione (0,5 %). Le reazioni avverse sistemiche più comuni sono state piressia (62,2 %), cefalea (45,7 %), sonnolenza, attività ridotta, stanchezza (23,5 %), appetito ridotto (23,4 %), mialgia (15,8 %), capogiro (9,9 %), pianto (6,4 %) e ulcerazione della bocca (2,5 %). In generale, queste reazioni sono state riportate entro 7 giorni dopo la vaccinazione e sono state di intensità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune ($\geq 1/10$),

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

Molto raro ($< 1/10.000$),

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Individui di età pari o superiore a 1 anno

La tabella 1 riporta le reazioni avverse osservate in coloro che hanno ricevuto Ervebo.

Per gli adulti, le frequenze elencate sono basate sulla frequenza più elevata riportata negli studi di Fase 2/3 randomizzati controllati con placebo, Protocollo 009, Protocollo 012 e Protocollo 016, che hanno incluso un totale di 2.143 individui.

Per i bambini e gli adolescenti, le frequenze elencate corrispondono a quelle osservate nel Protocollo 016, uno studio di Fase 2 randomizzato controllato con placebo, che ha incluso un totale di 609 individui (compresi 95 bambini da 1 a 3 anni, 310 bambini da 3 a 11 anni e 204 bambini da 12 a 17 anni).

Tabella 1: Sintesi tabellare delle reazioni avverse in individui di età pari o superiore a 1 anno

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza	
		Bambini e adolescenti [¶]	Adulti*
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Molto raro	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	Molto comune
	Capogiro	Comune	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Molto comune	Molto comune
	Appetito ridotto	Molto comune	Molto comune
	Nausea	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ulcerazione della bocca	Comune	Comune
	Eruzione cutanea [§]	Nessuna	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia [§]	Comune	Molto comune
	Mialgia	Molto comune	Molto comune
	Artrite [§]	ND	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune	Molto comune
	Sonnolenza [†]	Molto comune	Molto comune
	Brividi	Molto comune	Molto comune
	Pianto	Comune	ND [‡]
	Dolore in sede di iniezione	Molto comune	Molto comune
	Eritema in sede di iniezione	Non comune	Molto comune
	Prurito in sede di iniezione	Comune	Comune
	Tumefazione in sede di iniezione	Comune	Molto comune
	Iperidrosi (sudorazione)	Comune	Comune

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

[†]Include: sonnolenza, attività ridotta e stanchezza.

[‡]ND (non disponibile): non valutato per questa popolazione

[¶]Le reazioni avverse di dolore addominale, nausea, eruzione cutanea, artralgia, brividi e iperidrosi si sono verificate con una differenza di < 5 % tra il gruppo vaccino e il gruppo placebo.

*Le reazioni avverse di capogiro e prurito in sede di iniezione si sono verificate con una differenza di < 5 % tra il gruppo vaccino e il gruppo placebo.

La piressia è stata segnalata più frequentemente nei bambini di età compresa tra 1 e < 3 anni (83,2 %), rispetto ai bambini di età compresa tra 3 e < 12 anni (64,8 %), agli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni (48,3 %) e agli adulti (39,2 %). Per il resto, il profilo di sicurezza di Ervebo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni è stato generalmente simile a quello osservato negli adulti.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Artralgia e artrite

L'artralgia è stata generalmente riportata nei primi giorni dopo la vaccinazione, è stata di intensità da lieve a moderata e si è risolta entro una settimana dall'insorgenza. L'artrite (artrite, versamento articolare, tumefazione articolare, osteoartrite, monoartrite o poliartrite) è stata generalmente riportata entro le prime settimane dopo la vaccinazione. Negli studi clinici con segnalazioni di artrite, l'insorgenza mediana è stata tra 10 e 12 giorni (range da 0 a 25 giorni). L'artrite è stata riportata dai partecipanti negli studi clinici con una frequenza che variava da 0 % in diversi protocolli a 23,5 % in

uno studio di Fase 1. La maggior parte delle reazioni di artrite sono state di severità da lieve a moderata. La durata mediana dell'artrite negli studi clinici in cui è stata segnalata l'artrite variava da 2 giorni a 81,5 giorni (compresa la durata dell'artrite ricorrente) con un massimo di 330 giorni. Le cause delle differenze nella segnalazione dell'artrite tra gli studi non sono note, ma possono essere dovute alle differenze delle popolazioni di studio o alla segnalazione dei risultati. Nello studio di Fase 1 con il più alto tasso di artrite, 6 su 24 pazienti (25 %) che hanno riportato artrite dopo la vaccinazione hanno avuto sintomi articolari persistenti due anni dopo la vaccinazione. In un numero ridotto di partecipanti, il virus vaccिनico è stato trovato in campioni di versamenti articolari, indicativo di un processo post-vaccinazione mediato dal virus.

Eruzione cutanea

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

Riduzione transitoria della conta dei globuli bianchi

Negli studi di Fase 1/2 sono state osservate molto frequentemente riduzioni transitorie della conta di linfociti, neutrofili e globuli bianchi totali nei primi 3 giorni dopo la vaccinazione; queste reazioni avverse si sono generalmente risolte dopo la prima settimana dopo la vaccinazione. Non sono state osservate reazioni avverse di infezioni negli studi di Fase 1/2.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali ed un eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e immunogenicità clinica

Il programma di sviluppo clinico ha compreso sei studi clinici di Fase 2/3 (Protocolli 009, 012, 016 e 018). Tutti i partecipanti hanno ricevuto una singola dose di vaccino ad eccezione di un sottogruppo di partecipanti al Protocollo 002 (n=30) e al Protocollo 016 (n=399) che hanno ricevuto due dosi.

Efficacia clinica

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

Il Protocollo 010 (studio *ring vaccination*) è stato uno studio di Fase 3, in aperto, con randomizzazione per *cluster* sulla vaccinazione ad anello (vaccinazione dei contatti e dei contatti dei contatti [CCC] dei casi indice di Ebola) in cui sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di Ervebo in Guinea. In questo studio, 9.096 partecipanti di età ≥ 18 anni, considerati CCC di un caso indice con EVD confermata in laboratorio, sono stati randomizzati alla vaccinazione immediata (4.539 partecipanti in 51 *cluster*) o ritardata di 21 giorni (4.557 partecipanti in 47 *cluster*) con Ervebo. Di questi 9.096 partecipanti, 4.160 hanno ricevuto Ervebo (2.119 partecipanti sono stati vaccinati nel braccio di vaccinazione immediata e 2.041 partecipanti sono stati vaccinati nel braccio di vaccinazione ritardata). L'età mediana dei CCC consenzienti era di 35 anni. L'analisi primaria finale ha compreso 2.108 partecipanti (51 *cluster*) vaccinati nel braccio di vaccinazione immediata e 1.429 partecipanti (46 *cluster*) eleggibili e che avevano fornito il proprio consenso al Giorno 0 nel braccio di vaccinazione ritardata.

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

Immunogenicità clinica

Non sono stati definiti correlati immunologici di protezione.

Il Protocollo 009, denominato *Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia* (PREVAIL), è stato uno studio di Fase 2 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, in cui sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di vaccini candidati anti Ebola, tra cui Ervebo. In questo studio Ervebo è stato confrontato con un placebo di soluzione salina in 1.000 adulti di età ≥ 18 anni in Liberia.

Il Protocollo 011, denominato *Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola* (STRIVE), è stato uno studio di Fase 2/3 randomizzato, in aperto in cui sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di Ervebo in adulti di età ≥ 18 anni che lavoravano presso strutture sanitarie o svolgevano attività in prima linea correlate alla risposta a Ebola in Sierra Leone. In questo studio sono stati arruolati 8.673 partecipanti adulti e 8.651 con consensi validi sono stati randomizzati alla vaccinazione immediata (entro 7 giorni dall'arruolamento) o ritardata (18-24 settimane dopo l'arruolamento) con Ervebo. Un sotto-studio di immunogenicità comprendeva 508 partecipanti vaccinati e ha fornito campioni per la valutazione dell'immunogenicità.

Il Protocollo 012 è stato uno studio di Fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in cui sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di tre lotti uniformi e di un lotto ad alta dose di Ervebo (circa cinque volte più alta rispetto alla dose dei lotti uniformi e alla dose usata negli studi di Fase 2/3) rispetto a un placebo di soluzione salina. Un totale di 1.197 partecipanti sani di età compresa tra 18 e 65 anni sono stati arruolati negli Stati Uniti, Canada e Spagna.

Il Protocollo 016, denominato *Partnership for Research on Ebola VACcination* (PREVAC), è stato uno studio di Fase 2 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in cui sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di Ervebo nei partecipanti che hanno ricevuto: una singola dose di Ervebo e placebo come normale soluzione salina somministrati a distanza di 56 giorni, due dosi di

Ervebo somministrate a distanza di 56 giorni o due dosi di placebo come soluzione salina normale. In questo studio sono stati arruolati 998 bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni e 1.004 adulti di età pari o superiore a 18 anni in Guinea, Liberia, Mali e Sierra Leone.

Il Protocollo 018 è stato uno studio di Fase 3 in aperto condotto in Guinea, implementato come Parte B dello studio di Fase 3 del Protocollo 010 sulla vaccinazione ad anello, per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di Ervebo in operatori in prima linea vaccinati di età pari o superiore a 18 anni. In questo studio, sono stati arruolati un totale di 2.115 partecipanti e 2.016 partecipanti sono stati vaccinati con Ervebo. Un sotto studio di immunogenicità su 1.217 partecipanti vaccinati ha fornito campioni per la valutazione dell'immunogenicità.

I dati di immunogenicità sono stati ottenuti dal Protocollo 009 in Liberia, dal Protocollo 011 in Sierra Leone, dal Protocollo 012 negli Stati Uniti, in Canada e in Europa, dal Protocollo 016 in Guinea, in Liberia, Mali e in Sierra Leone e dal Protocollo 018 in Guinea. È stata eseguita l'irradiazione gamma dei campioni (provenienti dalle regioni coinvolte da epidemie di Ebola) per ridurre il rischio di infezione da virus Ebola *wild-type* degli operatori di laboratorio, ma ha incrementato le risposte immunitarie del saggio di immunoassorbimento enzimatico della glicoproteina (*glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay*, GP-ELISA) pre-vaccinazione di circa il 20 % e diminuito le risposte immunitarie GP-ELISA e del test di neutralizzazione con riduzione delle placche (*plaque reduction neutralization test*, PRNT) post-vaccinazione di circa il 20 %. Sui campioni provenienti dal Protocollo 012 non è stata eseguita l'irradiazione gamma. L'assenza dell'irradiazione gamma, la sieropositività al basale più bassa e altri fattori hanno determinato una risposta immunitaria più alta nel Protocollo 012.

Immunogenicità clinica negli adulti di età pari o superiore a 18 anni

Nei Protocolli 009, 011, 012, 016 e 018 sono stati eseguiti test di immunogenicità, che comprendono la valutazione del legame specifico dell'immunoglobulina G (IgG) alla GP di ZEBOV-Kikwit purificata, mediante GP-ELISA validato e neutralizzazione validata del virus vaccinico mediante PRNT.

Come mostrato nelle Tabelle 2 e 3, la media geometrica dei titoli (GMT) di GP-ELISA e di PRNT è aumentata dalla pre-vaccinazione alla post-vaccinazione.

Più del 93,8 % dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino nei Protocolli 009, 011, 012, 016 e 018 rispondeva ai criteri di risposta sierologica definita come un aumento ≥ 2 volte rispetto al basale e ≥ 200 EU/mL in qualsiasi momento successivo alla vaccinazione mediante GP-ELISA, e più dell'80,0 % dei partecipanti rispondeva ai criteri di risposta sierologica definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale in un qualsiasi momento successivo alla vaccinazione mediante PRNT. Oltre l'80,3 % dei partecipanti ha continuato a rispondere ai criteri di risposta sierologica di GP-ELISA e più del 63,8 % dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino ha continuato a rispondere ai criteri di risposta sierologica per il test PRNT a 12 mesi. La rilevanza clinica dei dati di immunogenicità non è attualmente nota.

Tabella 2: Riassunto della media geometrica dei titoli di GP-ELISA negli adulti di età pari o superiore a 18 anni dai Protocolli 009, 011, 012, 016 e 018 degli studi clinici

Punto temporale	GMT (n) [IC 95 %]				
	Protocollo 009 [†]	Protocollo 011 [†]	Protocollo 012 [‡]	Protocollo 016 [†]	Protocollo 018 [†]
Basale	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 (1 123) [74,7; 82,0]
Mese 1	999,7 (489) [920,1; 1.086,1]	964,3 (443) [878,7; 1.058,3]	1.262,0 (696) [1.168,9; 1.362,6]	1.241,2 (343) [1.116,4; 1.380,0]	1.106,5 (1,023) [1.053,4; 1.162,2]
Mese 6	713,8 (485) [661,4; 770,3]	751,8 (383) [690,6; 818,4]	1.113,4 (664) [1.029,5; 1.204,0]	NA	1.008,8 (75) [849,8; 1.197,6]

Mese 12[§]	664,3 (484) [616,5; 715,8]	760,8 (396) [697,6; 829,8]	1.078,4 (327) [960,6; 1.210,7]	1.088,4 (292) [983,5; 1.204,6]	NA
Mese 24	766,3 (441) [705,0; 832,9]	NA	920,3 (303) [820,4; 1.032,3]	NA	NA
Mese 36	755,7 (434) [691,6; 825,7]	NA	NA	NA	NA
Mese 48	835,4 (400) [769,3; 907,2]	NA	NA	NA	NA
Mese 60	785,9 (397) [722,3; 855,2]	NA	NA	NA	NA

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

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

La popolazione di immunogenicità per protocollo era la popolazione primaria per le analisi di immunogenicità del Protocollo 016 e comprendeva tutti i partecipanti vaccinati con dati sierologici che erano conformi al protocollo e che avevano un campione di siero raccolto entro un intervallo di giorni accettabile.

n=Numero di partecipanti che contribuiscono all'analisi.

IC=Intervallo di confidenza; GP-ELISA=Saggio di immunoassorbimento enzimatico della glicoproteina (EU/mL); GMT=Media geometrica dei titoli.

[§]Protocollo 011 dal Mese 9-12.

[†]Protocolli 009, 011, 016 e 018 hanno utilizzato l'irradiazione gamma dei campioni per ridurre il rischio di infezione da virus Ebola *wild-type* degli operatori di laboratorio.

[‡]Gruppo lotti uniformi combinati.

Tabella 3: Riassunto della media geometrica dei titoli di PRNT negli adulti di età pari o superiore a 18 anni dai Protocolli 009, 011, 012, 016 e 018 degli studi clinici

Punto temporale	GMT (n) [IC 95 %]				
	Protocollo 009[†]	Protocollo 011[†]	Protocollo 012[‡]	Protocollo 016[†]	Protocollo 018[†]
Basale	<35 (451) [<35; <35]	<35 (438) [<35; <35]	<35 (696) [<35; <35]	17,5 (92) [16,7; 18,4]	<35 (1.107) [<35; <35]
Mese 1	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 (1.024) [151,6; 168,9]
Mese 6	76,7 (485) [69,8; 84,2]	95,3 (382) [86,3; 105,3]	266,5 (664) [247,4; 287,0]	NA	117,0 (75) [96,0; 142,6]
Mese 12[§]	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]	NA
Mese 24	NA	NA	267,6 (302) [239,4; 299,2]	NA	NA

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

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

La popolazione di immunogenicità per protocollo era la popolazione primaria per le analisi di immunogenicità del Protocollo 016 e comprendeva tutti i partecipanti vaccinati con dati sierologici che erano conformi al protocollo e che avevano un campione di siero raccolto entro un intervallo di giorni accettabile.

n=Numero di partecipanti che contribuiscono all'analisi.

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

[§]Protocollo 011 dal Mese 9-12.

[†]Protocolli 009, 011, 016 e 018 hanno utilizzato l'irradiazione gamma dei campioni per ridurre il rischio di infezione da virus Ebola *wild-type* degli operatori di laboratorio.

^{*}Gruppo lotti uniformi combinati.

Popolazione pediatrica

Immunogenicità clinica nei bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni

Come mostrato nelle Tabelle 4 e 5, le GMT di GP-ELISA e di PRNT sono aumentate dalla pre-vaccinazione alla post-vaccinazione. Nel Protocollo 016, il 95,7 % dei partecipanti rispondeva ai criteri di risposta sierologica definita come un aumento ≥ 2 volte rispetto al basale e ≥ 200 EU/mL in qualsiasi momento successivo alla vaccinazione mediante GP-ELISA e il 95,8 % dei partecipanti rispondeva ai criteri di risposta sierologica definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale in un qualsiasi momento successivo alla vaccinazione mediante PRNT. A 12 mesi dalla vaccinazione il 93,2 % dei partecipanti ha continuato a rispondere ai criteri di risposta sierologica di GP-ELISA e il 95,3 % ha continuato a rispondere ai criteri di risposta sierologica per il PRNT. Le Tabelle 4 e 5 forniscono un riepilogo della GMT per GP-ELISA e per PRNT, rispettivamente, per fascia di età.

Le risposte immunitarie dopo la vaccinazione con Ervebo nei bambini e negli adolescenti non sono state inferiori a quelle degli adulti a 1 mese dalla vaccinazione. La rilevanza clinica dei dati di immunogenicità non è attualmente nota.

Tabella 4: Riassunto della media geometrica dei titoli di GP-ELISA nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni dal Protocollo 016 dello studio clinico

Età	GMT al basale (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 1 (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 12 (n) [IC 95 %]
da 1 a <3 anni	50,2 (43) [40,2; 62,7]	1.192,1 (45) [827,6; 1.717,1]	1.719,3 (45) [1.245,7; 2.373,1]
da 3 a <12 anni	93,3 (180) [80,6; 108,1]	1.845,1 (171) [1.552,1; 2.193,4]	1.368,4 (153) [1.189,3; 1.574,5]
da 12 a 17 anni	140,0 (128) [120,9; 162,2]	2.103,3 (120) [1.772,2; 2.496,4]	1.451,6 (86) [1.188,6; 1.772,8]
La popolazione di immunogenicità per protocollo era la popolazione primaria per le analisi di immunogenicità del Protocollo 016 e comprendeva tutti i partecipanti vaccinati con dati sierologici che erano conformi al protocollo e che avevano un campione di siero raccolto entro un intervallo di giorni accettabile. n=Numero di partecipanti che contribuiscono all'analisi. IC=Intervallo di confidenza; GMT=Media geometrica dei titoli; GP-ELISA=Saggio di			

immunoassorbimento enzimatico della glicoproteina (EU/mL).
Il Protocollo 016 ha utilizzato l'irradiazione gamma dei campioni per ridurre il rischio di infezione da virus Ebola *wild-type* degli operatori di laboratorio.

Tabella 5: Riassunto della media geometrica dei titoli di PRNT nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni dal Protocollo 016 dello studio clinico

Età	GMT al basale (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 1 (n) [IC 95 %]	GMT al Mese 12 (n) [IC 95 %]
da 1 a <3 anni	17,5 (39) [<0; <0]	321,0 (33) [231,1; 445,7]	494,7 (32) [386,5; 633,3]
da 3 a <12 anni	17,9 (134) [16,9; 18,8]	280,4 (114) [241,3; 325,7]	312,7 (88) [271,0; 360,8]
da 12 a 17 anni	17,5 (111) [17,4; 17,6]	273,3 (119) [237,5; 314,6]	251,7 (85) [215,7; 293,7]
La popolazione di immunogenicità per protocollo era la popolazione primaria per le analisi di immunogenicità del Protocollo 016 e comprendeva tutti i partecipanti vaccinati con dati sierologici che erano conformi al protocollo e che avevano un campione di siero raccolto entro un intervallo di giorni accettabile. n=Numero di partecipanti che contribuiscono all'analisi. IC=Intervallo di confidenza; GMT=Media geometrica dei titoli; PRNT=Test di neutralizzazione con riduzione delle placche. Il Protocollo 016 ha utilizzato l'irradiazione gamma dei campioni per ridurre il rischio di infezione da virus Ebola <i>wild-type</i> degli operatori di laboratorio.			

Immunogenicità clinica nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo

Sebbene sia stato osservato un aumento delle risposte anticorpali nei bambini e negli adolescenti (n=195) e negli adulti (n=194) dopo una seconda dose di Ervebo somministrata il Giorno 56 (Protocollo 016), l'aumento dei titoli anticorpali non è stato mantenuto al di sopra del regime a dose singola (n=386 bambini e adolescenti, n=386 adulti) a 12 mesi dalla vaccinazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

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

Sulla base dei dati di diffusione transitoria negli adulti e nei bambini da 1 anno di età (n=5 per i bambini da 1 a < 3 anni di età), dei risultati di uno studio di tossicità nei primati non umani e dell'assenza di trasmissione orizzontale nei suini, il rischio complessivo di Ervebo per la salute umana e l'ambiente è considerato trascurabile. Tuttavia, come misura precauzionale, l'esposizione del bestiame a sangue e fluidi corporei dei soggetti vaccinati deve essere evitata dai soggetti vaccinati e da coloro che se ne prendono cura per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione, per impedire il rischio teorico di diffusione del virus vaccinico. Per i giovani vaccinati, se possibile, i pannolini sporchi possono essere puliti con detergenti o disinfettanti appropriati; i pannolini monouso possono essere sigillati in doppi sacchetti di plastica e smaltiti nei rifiuti domestici per almeno 6 settimane dopo la vaccinazione. Le persone che sviluppano una eruzione cutanea vescicolare dopo la vaccinazione devono coprire le vescicole fino a quando non siano guarite. La sede di iniezione del vaccino o qualsiasi vescicola deve essere coperta con un bendaggio adeguato (ad es., bendaggio adesivo o garza e nastro adesivo). Ciò fornisce una barriera fisica di protezione contro un contatto diretto con il fluido vescicolare (vedere paragrafo 4.2). Il bendaggio può essere rimosso in assenza di perdite visibili di fluido. I rifiuti medici e altri materiali di pulizia non devono entrare in contatto con il bestiame al fine di evitare l'esposizione non intenzionale al bestiame.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.4 e 6.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Dopo lo scongelamento, il vaccino deve essere usato immediatamente; tuttavia, i dati di stabilità in uso hanno dimostrato che, una volta scongelato, il vaccino può essere conservato fino a 14 giorni da 2 °C a

8 °C prima dell'uso. Al termine dei 14 giorni, il vaccino deve essere usato o eliminato. Dopo la rimozione dal congelatore, sul vaccino devono essere annotate sia la data di rimozione dal congelatore che la nuova data di eliminazione [al posto della data di scadenza dell'etichetta (EXP)]. Una volta scongelato, il vaccino non può essere ricongelato.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/19/1392/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

17 settembre 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.