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) ≥ 72 Millionen PBE[3]
[1] Rekombinantes 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 1 Jahr 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 Impfempfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ervebo ist durch geschultes medizinisches Fachpersonal zu verabreichen.

Dosierung

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

Auffrischimpfung
Die Notwendigkeit und der geeignete Zeitpunkt für eine/mehrere Auffrischimpfung/en sind nicht untersucht. Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.1 enthalten.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren ist dieselbe wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Ervebo ist an Kinder im Alter von unter 1 Jahr nicht zu verabreichen, da die Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit noch nicht erwiesen sind (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 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. Dadurch wird eine physische Barriere zum Schutz vor direktem Kontakt geschaffen (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, 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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

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 bei Erwachsenen 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 möglicherweise in Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin, Speichel, Samenflüssigkeit, Vaginalsekret, Kammerwasser, Muttermilch, Fäkalien, Schweiß, Fruchtwasser und der Plazenta vorkommen. In klinischen Studien wurde die RNS des Impfvirus mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) im Plasma der meisten erwachsenen Studienteilnehmer 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 Studienteilnehmern sowie in Hautvesikeln bei 4 von 10 erwachsenen Studienteilnehmern nachgewiesen. Die RNS des Impfvirus wurde in einem Hautvesikel 12 Tage nach der Impfung bei einem von diesen vier Studienteilnehmern nachgewiesen.

In einer Phase-1-Studie wurden Impfvirämie und Virusausscheidung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen häufiger (28/39) beobachtet. In einer anschließenden Phase-2-Studie schieden 31,7 % (19/60) der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, die an einer Teilstudie mit Fokus auf die Ausscheidung teilnahmen, nach der

Impfung das Impfvirus im Speichel aus. Die Virusausscheidung wurde häufiger an Tag 7 beobachtet und nahm danach ab, wobei zum Tag 56 keine Ausscheidung festgestellt wurde.

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.

Eltern und Betreuer frisch geimpfter junger Menschen sollten mindestens 6 Wochen nach der Impfung auf sorgfältige Hygiene achten, insbesondere beim Umgang mit Körperausscheidungen und Körperflüssigkeiten. Einwegwindeln können doppelt in Plastikbeuteln versiegelt und im Hausmüll 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 sollte bei Personen mit einer mittelgradigen oder schweren fieberhaften Erkrankung 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 Filoviren ausgelösten 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

Ervebo hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der unter Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ genannten Wirkungen können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In allen Altersgruppen wurde über Anaphylaxie sehr selten (< 1/10 000) in klinischen Studien berichtet.

Bei Erwachsenen ab 18 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen an der Injektionsstelle, die nach der Impfung mit Ervebo gemeldet wurden, Schmerzen an der Injektionsstelle (70,3 %), Schwellung an der Injektionsstelle (16,7 %) und Erythem an der Injektionsstelle (13,7 %). Die häufigsten systemischen Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (55,1 %), Fieber (39,2 %), Myalgie (32,5 %), Somnolenz, verminderte Aktivität, Ermüdung (25,5 %), Arthralgie (18,6 %), Schüttelfrost (16,7 %), verminderter Appetit (15,2 %), Abdominalschmerzen (13,0 %), Übelkeit (9,5 %), Arthritis (3,7 %), Ausschlag (3,6 %), Hyperhidrosis (3,2 %) und Mundulzeration (2,2 %). 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).

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen an der Injektionsstelle, die nach der Impfung mit Ervebo gemeldet wurden, Schmerzen an der Injektionsstelle (41,6 %), Juckreiz an der Injektionsstelle (4,1 %), Schwellung an der Injektionsstelle (3,0 %) und Erythem an der Injektionsstelle (0,5 %). Die häufigsten systemischen Nebenwirkungen waren Fieber (62,2 %), Kopfschmerzen (45,7 %), Somnolenz, verminderte Aktivität, Ermüdung (23,5 %), verminderter Appetit (23,4 %), Myalgie (15,8 %), Schwindel (9,9 %), Weinen (6,4 %) und Mundulzeration (2,5 %). Im Allgemeinen wurden diese Reaktionen innerhalb von 7 Tagen nach Impfung berichtet, sie waren schwach bis mäßig ausgeprägt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:
Sehr häufig (≥ 1/10),
Häufig (≥ 1/100, < 1/10),
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100),
Selten (≥ 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.

Personen im Alter ab 1 Jahr
Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die bei mit Ervebo Geimpften beobachtet wurden.

Bei Erwachsenen basieren die aufgeführten Häufigkeiten auf der höheren Häufigkeit, die in den placebokontrollierten, randomisierten Studien der Phase 2/3, Protokoll 009, Protokoll 012 und Protokoll 016, berichtet wurden. Diese umfassten insgesamt 2 143 Personen.

Bei Kindern und Jugendlichen entsprechen die aufgeführten Häufigkeiten denen, die in Protokoll 016, einer placebokontrollierten randomisierten Phase-2-Studie mit insgesamt 609 Personen, beobachtet wurden (einschließlich 95 Kinder im Alter von 1 bis 3 Jahren, 310 Kinder im Alter von 3 bis 11 Jahren und 204 Kinder im Alter von 12 bis 17 Jahren).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei Personen ab 1 Jahr

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Kinder und Jugendliche[¶]	Erwachsene*
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	Sehr selten	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	Sehr häufig	Sehr häufig
	Verminderter Appetit	Sehr häufig	Sehr häufig
	Übelkeit	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Mundulzeration	Häufig	Häufig
	Ausschlag[§]	Keine	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie[§]	Häufig	Sehr häufig
	Myalgie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Arthritis[§]	NA	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig	Sehr häufig
	Somnolenz[†]	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schüttelfrost	Sehr häufig	Sehr häufig
	Weinen	Häufig	NA[‡]
	Schmerzen an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
	Erythem an der Injektionsstelle	Gelegentlich	Sehr häufig
	Juckreiz an der Injektionsstelle	Häufig	Häufig
	Schwellung an der Injektionsstelle	Häufig	Sehr häufig
	Hyperhidrosis (Übermäßige Schweißbildung)	Häufig	Häufig

[§] Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.
[†] Umfasst: Somnolenz, verminderte Aktivität und Ermüdung.
[‡] NA (nicht eingeschlossen): für diese Population nicht bewertet.
[¶] Die Nebenwirkungen Abdominalschmerz, Übelkeit, Ausschlag, Arthralgie, Schüttelfrost und Hyperhidrosis traten mit einem Unterschied von < 5 % zwischen den Gruppen mit Impfstoff und Placebo auf.
* Die Nebenwirkungen Schwindel und Juckreiz an der Injektionsstelle traten mit einem Unterschied von < 5 % zwischen den Gruppen mit Impfstoff und Placebo auf.

Fieber wurde häufiger bei jüngeren Kindern im Alter von 1 bis < 3 Jahren (83,2 %) im Vergleich zu Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren (64,8 %), Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren (48,3 %) und Erwachsenen (39,2 %) berichtet. Darüber hinaus ähnelte das Sicherheitsprofil von Ervebo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren im Allgemeinen dem bei Erwachsenen.

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 Studienteilnehmer 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 sind unbekannt, könnten 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 Studienteilnehmern 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 Studienteilnehmern 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 Nebenwirkungen 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.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Im Falle einer Überdosierung wird eine Überwachung der Vitalfunktionen und gegebenenfalls eine symptomatische Behandlung empfohlen.

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 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 Immunogenität und Wirksamkeit

Das klinische Entwicklungsprogramm umfasste sechs klinische Studien der Phase 2/3 (Protokolle 009, 012, 016 und 018). Alle Studienteilnehmer erhielten eine Dosis des Impfstoffs, mit Ausnahme einer Untergruppe von Studienteilnehmern in Protokoll 002 (n = 30) und Protokoll 016 (n = 399), die zwei Dosen erhielten.

Klinische Wirksamkeit
Die klinische Wirksamkeit von Ervebo bei Erwachsenen 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 Studienteilnehmer im Alter von ≥ 18 Jahren, die als CCCs eines Ebola-Indexfalls mit labordiagnostisch bestätigter EVD betrachtet wurden, einer unverzüglichen (4 539 Studienteilnehmer in 51 Clustern) oder einer um 21 Tage verzögerten (4 557 Studienteilnehmer in 47 Clustern) Impfung mit Ervebo randomisiert zugeteilt. Von diesen 9 096 Studienteilnehmern erhielten 4 160 Ervebo (2 119 Studienteilnehmer des Studienarmes mit unverzüglicher und 2 041 Studienteilnehmer des Studienarmes mit verzögerter Impfung). Das mediane Alter von CCCs, die ihre Einwilligung gegeben hatten, betrug 35 Jahre. Die finale Primäranalyse umfasste 2 108 Studienteilnehmer (51 Cluster), die im unverzüglichen Studienarm geimpft wurden, und 1 429 geeignete Studienteilnehmer (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 Studienteilnehmern 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

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

Protokoll 009, genannt 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 Studienteilnehmer 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 Studienteilnehmer 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 Studienteilnehmer im Alter von 18 bis 65 Jahren in den USA, Kanada und Spanien eingeschlossen.

Protokoll 016, genannt „Partnership for Research on Ebola VACcination (PREVAC)", war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-2-Studie, die die Sicherheit und Immunogenität von Ervebo bei Studienteilnehmern untersuchte, die wie folgt dosiert wurden: Eine Einzeldosis Ervebo und Placebo mit normaler Kochsalzlösung im Abstand von 56 Tagen, zwei Dosen Ervebo im Abstand von 56 Tagen oder zwei Dosen Placebo mit normaler Kochsalzlösung. In dieser Studie wurden 998 Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren und 1 004 Erwachsene ab 18 Jahren in Guinea, Liberia, Mali und Sierra Leone eingeschlossen.

Protokoll 018 war eine offene Phase-3-Studie, die in Guinea durchgeführt wurde, um die Sicherheit und Immunogenität von Ervebo bei geimpften Frontline-Arbeitern ab einem Alter von 18 Jahren zu untersuchen, und die Teil B der Phase-3-Ringimpfstudie für Protokoll 010 darstellte. In diese Studie wurden insgesamt 2 115 Studienteilnehmer eingeschlossen und 2 016 Studienteilnehmer mit Ervebo geimpft. Eine Teilstudie zur Immunogenität umfasste 1 217 Studienteilnehmer, die geimpft wurden und Proben zur Beurteilung der Immunogenität lieferten.

Immunogenitätsdaten wurden in Protokoll 009 in Liberia, Protokoll 011 in Sierra Leone, Protokoll 012 in den Vereinigten Staaten, Kanada und Europa, Protokoll 016 in Guinea, Liberia, Mali und Sierra Leone und Protokoll 018 in Guinea erhoben. Die Gammabestrahlung von Proben (aus Regionen, die von Ebola-Ausbrüchen betroffen waren) wurde durchgeführt, um das Risiko einer Wildtyp-Ebola-Virusinfektion der Labormitarbeiter zu verringern, erhöhte jedoch die Immunantworten im Glycoprotein-Enzyme-linked Immunosorbent Assay (GP-ELISA) vor der Impfung um etwa 20 % und verminderte Immunantworten im GP-ELISA und Plaque-Reduktions-Neutralisationstest (PRNT) um etwa 20 % nach der Impfung. Proben aus Protokoll 012 wurden nicht mit Gamma bestrahlt. Das Fehlen einer Gammabestrahlung, eine niedrigere Ausgangsseropositivität und andere Faktoren führten zu einer stärkeren Immunantwort in Protokoll 012.

Klinische Immunogenität bei Erwachsenen ab 18 Jahren
Immunogenitätstests wurden in den Protokollen 009, 011, 012, 016 und 018 durchgeführt und beinhalten die Beurteilung der spezifischen Bindung von gegen gereinigtes Kikwit ZEBOV GP gerichtetem Immunglobulin G (IgG) durch validierte GP-ELISA, sowie die validierte Neutralisation von Impfvirus durch einen PRNT.

Wie in Tabelle 2 und 3 dargestellt, stiegen die geometrischen mittleren Titer (Geometric mean titres [GMT]) des GP-ELISA und PRNT im Vergleich von vor der Impfung zu nach der Impfung.

Über 93,8 % der Geimpften aus den Protokollen 009, 011, 012, 016 und 018 erfüllten die Kriterien einer serologischen Reaktion, definiert als ein ≥ 2-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert und ≥ 200 EU/ml zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Impfung, bestimmt durch GP-ELISA, und über 80,0 % der Studienteilnehmer erfüllten die Kriterien einer serologischen Reaktion, definiert als ein ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Impfung, bestimmt durch PRNT. Nach 12 Monaten erfüllten über 80,3 % der Studienteilnehmer die Kriterien einer serologischen Reaktion bezüglich GP-ELISA und über 63,8 % der Geimpften erfüllten die Kriterien einer serologischen Reaktion bezüglich PRNT. Die klinische Relevanz der Immunogenitätsdaten ist derzeit nicht bekannt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der geometrischen mittleren Titer (Geometric Mean Titres) der GP-ELISAs bei Erwachsenen ab 18 Jahren aus den klinischen Studien 009, 011, 012, 016 und 018

Zeitpunkt	GMT (n) [95 % KI]				
	Protokoll 009†	Protokoll 011†	Protokoll 012‡	Protokoll 016†	Protokoll 018†
Ausgangswert	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]

Zeitpunkt	GMT (n) [95 % KI]				
	Protokoll 009†	Protokoll 011†	Protokoll 012‡	Protokoll 016†	Protokoll 018†
Monat 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]
Monat 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]
Monat 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
Monat 24	766,3 (441) [705,0; 832,9]	NA	920,3 (303) [820,4; 1 032,3]	NA	NA
Monat 36	755,7 (434) [691,6; 825,7]	NA	NA	NA	NA
Monat 48	835,4 (400) [769,3; 907,2]	NA	NA	NA	NA
Monat 60	785,9 (397) [722,3; 855,2]	NA	NA	NA	NA

Die Full-Analysis-Set-Population war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalyse in den Protokollen 009, 011 und 018 und umfasst alle geimpften Studienteilnehmer mit serologischen Daten, von denen eine Serumprobe in einem akzeptablen Zeitraum abgenommen wurde.
Die Pro-Protokoll-Immunogenitätspopulation war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalyse in Protokoll 012 und umfasst alle Studienteilnehmer, 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.
Die Pro-Protokoll-Immunogenitätspopulation war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalyse in Protokoll 016 und umfasst alle geimpften Studienteilnehmer mit serologischen Daten, die das Protokoll einhielten und denen innerhalb eines akzeptablen Tagesbereichs eine Serumprobe entnommen wurde.
n = Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmer.
KI = Konfidenzintervall; GP-ELISA = Glycoprotein-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (EU/ml); GMT = geometrischer mittlerer Titer
§ Protokoll 011 von Monat 9 – 12
† Protokolle 009, 011, 016 und 018 verwendeten eine Gamma-Bestrahlung der Proben, um das Risiko einer Infektion des Laborpersonals mit dem Wildtyp-Ebolavirus zu verringern
‡ Gruppe mit kombinierten Konsistenzchargen

Tabelle 3: Zusammenfassung der geometrischen mittleren Titer der PRNTs bei Erwachsenen ab 18 Jahren aus den klinischen Studienprotokollen 009, 011, 012, 016 und 018

Zeitpunkt	GMT (n) [95 % KI]				
	Protocol 009†	Protocol 011†	Protocol 012‡	Protocol 016†	Protocol 018†
Ausgangswert	< 35 (451) [< 35; < 35]	< 35 (438) [< 35; < 35]	< 35 (696) [< 35; < 35]	17,5 (92) [16,7; 18,4]	< 35 (1 107) [< 35; < 35]
Monat 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]
Monat 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]
Monat 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
Monat 24	NA	NA	267,6 (302) [239,4; 299,2]	NA	NA

Die Full-Analysis-Set-Population war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalysen in den Protokollen 009, 011 und 018 und umfasst alle geimpften Studienteilnehmer mit serologischen Daten, von denen eine Serumprobe in einem akzeptablen Zeitraum abgenommen wurde.
Die Pro-Protokoll-Immunogenitätspopulation war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalysen in Protokoll 012 und umfasst alle Studienteilnehmer, 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.
Die Pro-Protokoll-Immunogenitätspopulation war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalysen in Protokoll 016 und umfasst alle geimpften Studienteilnehmer mit serologischen Daten, die das Protokoll einhielten und denen innerhalb eines akzeptablen Tagesbereichs eine Serumprobe entnommen wurde.
n = Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmer.
KI = Konfidenzintervall; GMT=Geometrischer mittlerer Titer; PRNT = Plaque-Reduktions-Neutralisations-Test
§ Protokoll 011 von Monat 9 – 12
† In Protokoll 009, 011, 016 und 018 wurde eine Gamma-Bestrahlung der Proben durchgeführt, um das Risiko einer Infektion des Laborpersonals mit dem Wildtyp-Ebolavirus zu verringern
‡ Gruppe mit kombinierten Konsistenzchargen

Kinder und Jugendliche

Klinische Immunogenität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren

Wie in den Tabellen 4 und 5 dargestellt, stiegen die geometrischen mittleren Titer (GMTs) des GP-ELISA und PRNT im Vergleich von vor der Impfung zu nach der Impfung. In Protokoll 016 erfüllten 95,7 % der Studienteilnehmer die Kriterien einer serologischen Reaktion, definiert als ≥ 2-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert und ≥ 200 EU/ml zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Impfung, bestimmt durch GP-ELISA, und 95,8 % der Studienteilnehmer erfüllten die Kriterien einer serologischen Reaktion, definiert als ≥ 4-facher Anstieg gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt nach der Impfung, bestimmt durch PRNT. 12 Monate nach der Impfung erfüllten 93,2 % der Studienteilnehmer weiterhin die Kriterien einer serologischen Reaktion für GP-ELISA und 95,3 % erfüllten weiterhin die Kriterien einer serologischen Reaktion für PRNT. Die Tabellen 4 und 5 bieten eine Zusammenfassung der geometrischen mittleren Titer für den GP-ELISA bzw. für den PRNT nach Altersbereich.

Die Immunantworten nach Impfung mit Ervebo bei Kindern und Jugendlichen waren 1 Monat nach der Impfung denen von Erwachsenen nicht unterlegen. Die klinische Relevanz der Immunogenitätsdaten ist derzeit nicht bekannt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der geometrischen mittleren Titer für den GP-ELISA bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren aus der klinischen Studie 016

Alter	Ausgangswert GMT (n) [95 % KI]	Monat 1 GMT (n) [95 % KI]	Monat 12 GMT (n) [95 % KI]
1 bis < 3 Jahre	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]
3 bis < 12 Jahre	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]
12 bis 17 Jahre	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]

Die Pro-Protokoll-Immunogenitätspopulation war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalysen in Protokoll 016 und umfasst alle geimpften Studienteilnehmer mit serologischen Daten, die das Protokoll einhielten und denen innerhalb eines akzeptablen Tagesbereichs eine Serumprobe entnommen wurde.
n = Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmer.
KI = Konfidenzintervall; GMT = geometrischer mittlerer Titer; GP-ELISA = Glycoprotein Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (EU/ml).
Protokoll 016 verwendete Gammabestrahlung von Proben, um das Risiko einer Wildtyp-Ebola-Virusinfektion von Labormitarbeitern zu verringern.

Tabelle 5: Zusammenfassung der geometrischen mittleren Titer für den PRNT bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren aus der klinischen Studie 016

Alter	Ausgangswert GMT (n) [95 % KI]	Monat 1 GMT (n) [95 % KI]	Monat 12 GMT (n) [95 % KI]
1 bis <3 Jahre	17,5 (39) [< 0; < 0]	321,0 (33) [231,1; 445,7]	494,7 (32) [386,5; 633,3]
3 bis <12 Jahre	17,9 (134) [16,9; 18,8]	280,4 (114) [241,3; 325,7]	312,7 (88) [271,0; 360,8]
12 bis 17 Jahre	17,5 (111) [17,4; 17,6]	273,3 (119) [237,5; 314,6]	251,7 (85) [215,7; 293,7]

Die Pro-Protokoll-Immunogenitätspopulation war die Primärpopulation für die Immunogenitätsanalysen in Protokoll 016 und umfasst alle geimpften Studienteilnehmer mit serologischen Daten, die das Protokoll einhielten und denen innerhalb eines akzeptablen Tagesbereichs eine Serumprobe entnommen wurde.
n = Anzahl ausgewerteter Studienteilnehmer.
KI = Konfidenzintervall; GMT = geometrischer mittlerer Titer; PRNT = Plaque-Reduktions-Neutralisationstest
Protokoll 016 verwendete Gammabestrahlung von Proben, um das Risiko einer Wildtyp-Ebola-Virusinfektion von Labormitarbeitern zu verringern.

Klinische Immunogenität bei Studienteilnehmern, die eine zweite Dosis erhalten

Obwohl bei Kindern und Jugendlichen (n = 195) und Erwachsenen (n = 194) nach einer zweiten Dosis Ervebo am Tag 56 (Protokoll 016) eine Zunahme der Antikörperreaktionen beobachtet wurde, hielt die Zunahme der Antikörpertiter 12 Monate nach der Impfung nicht über das Einzeldosisschema (n = 386 Kinder und Jugendliche, n = 386 Erwachsene) hinaus an.

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 Stillens 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 Daten zur zeitlich begrenzten Ausscheidung bei Erwachsenen und Kindern im Alter ab 1 Jahr (n = 5 für Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren), 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 und das Pflegepersonal jedoch versuchen, die Exposition von Viehbeständen mit Blut und Körperflüssigkeiten von Geimpften für mindestens 6 Wochen nach der Impfung zu vermeiden, um dem theoretischen Risiko einer Verbreitung des Impfvirus auszuweichen. Bei jungen Geimpften können verschmutzte Windeln, wenn möglich, mit geeigneten Reinigungs- oder Desinfektionsmitteln gereinigt werden; Einwegwindeln können mindestens sechs Wochen lang nach der Impfung doppelt in Plastikbeuteln versiegelt und im Hausmüll entsorgt werden. 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. Dadurch wird eine physische Barriere zum Schutz vor direktem Kontakt mit der Vesikelflüssigkeit geschaffen (siehe Abschnitt 4.2). Das Verbandsmaterial kann entfernt werden, wenn kein sichtbarer Flüssigkeitsaustritt mehr besteht. Medizinische Abfälle und andere Reinigungsmaterialien dürfen nicht mit den Viehbeständen in Kontakt kommen, um eine unbeabsichtigte Exposition gegenüber Viehbeständen zu vermeiden.

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

5 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 der Impfstoff sowohl mit dem Datum, an dem es aus dem Gefrierschrank entnommen wurde, als auch mit dem neuen Entsorgungsdatum (anstelle des aufgedruckten Verfalldatums [EXP]) 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

1 ml 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

EU/1/19/1392/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. November 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. September 2025

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
E-Mail: medinfo@msd.de

13. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Name, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.stiko.de.

RCN: 000028566-DE
FACH-9000317-0007