

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ervebo solution injectable  
Vaccin contre Ebola Zaïre (rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivant)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (1 mL) contient :

Vaccin Ebola Zaïre (rVSVΔG-ZEBOV-GP<sup>1,2</sup>, vivant, atténué)  $\geq 72$  millions d'ufp<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Virus de la stomatite vésiculaire recombinant (rVSV) souche Indiana avec une délétion de la glycoprotéine (G) d'enveloppe du VSV remplacée par la glycoprotéine (GP) de surface du virus Ebola Zaïre (ZEBOV) souche Kikwit 1995

<sup>2</sup> Produit sur cellules Vero

<sup>3</sup> ufp = unités formant plaque

Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).  
Ce vaccin contient des traces de protéine de riz. Voir rubrique 4.3.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable  
La solution est un liquide incolore à légèrement jaune-brun.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ervebo est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 18 ans ou plus pour protéger contre la maladie à virus Ebola (MVE) due au virus Ebola Zaïre (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Ervebo doit être utilisé selon les recommandations officielles.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Ervebo doit être administré par un professionnel de santé formé.

#### Posologie

Personnes âgées de 18 ans ou plus : une dose (1 mL) (voir rubrique 5.1).

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

## *Population pédiatrique*

La tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité d'Ervebo chez les enfants âgés de 1 à 17 ans n'ont pas encore été établies (voir rubriques 4.8 et 5.1).

### Mode d'administration

Pour connaître les précautions à prendre avant d'administrer le vaccin, voir rubrique 4.4.

Pour les précautions concernant la décongélation, la manipulation et l'élimination du vaccin, voir rubrique 6.6.

Ervebo doit être administré par voie intramusculaire (IM). Le site privilégié est la région du deltoïde du bras non dominant ou la région antérolatérale supérieure de la cuisse. Ne pas injecter le vaccin par voie intravasculaire. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration par voie sous-cutanée ou intradermique.

Couvrir le site d'injection du vaccin ou l'ensemble des vésicules avec un pansement adapté (par exemple tout type de pansement adhésif ou une compresse et du ruban adhésif) qui procure une barrière physique qui protège d'un contact direct (voir rubriques 4.4 et 5.3). Le pansement peut être retiré quand il n'y a plus de perte de fluide visible.

Le vaccin ne doit être mélangé à aucun autre vaccin ou médicament dans la même seringue.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1 ou à la protéine de riz listée en rubrique 2.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Hypersensibilité

Il est recommandé de surveiller de près l'apparition de signes précoces d'anaphylaxie ou de réactions anaphylactoïdes après la vaccination. Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement et une surveillance médicale appropriés doivent toujours être disponibles immédiatement en cas d'événement anaphylactique à la suite de l'administration du vaccin.

#### Durée de protection

La vaccination avec Ervebo peut ne pas protéger toutes les personnes vaccinées. L'efficacité du vaccin a été établie sur la période  $\geq 10$  jours et  $\leq 31$  jours après la vaccination, cependant la durée de protection n'est pas connue (voir rubrique 5.1). **L'utilisation d'autres mesures de protection contre Ebola ne doivent donc pas être interrompues.**

Les contacts des cas d'Ebola doivent être vaccinés dès que possible (voir rubrique 5.1).

#### Précautions standards lors de la prise en charge des patients atteints d'une maladie Ebola connue ou suspectée

La vaccination avec Ervebo ne dispense pas de la nécessité d'appliquer les précautions standards pour la prise en charge des patients atteints d'une maladie Ebola connue ou suspectée. **Tous les**

**professionnels de santé et les personnels auxiliaires ayant été vaccinés ne doivent pas modifier leurs pratiques relatives à la sécurité des injections, l'hygiène et les équipements de protection individuelle (EPI) après vaccination.**

Les professionnels de santé dispensant des soins à des patients atteints d'une maladie Ebola suspectée ou confirmée doivent appliquer des mesures supplémentaires de contrôle de l'infection afin de prévenir les contacts avec le sang et les fluides corporels des patients et les surfaces et matériaux contaminés comme les vêtements et la literie. Les échantillons prélevés sur l'homme ou l'animal pour une investigation d'infection Ebola doivent être manipulés par du personnel formé et être traités dans des laboratoires équipés de manière appropriée.

Les personnes administrant le vaccin doivent conseiller aux personnes vaccinées de continuer à se protéger avec des mesures appropriées.

Personnes immunodéprimées

La tolérance et l'efficacité d'Ervebo n'ont pas été évaluées chez les personnes immunodéprimées. Les personnes immunodéprimées peuvent ne pas répondre à Ervebo aussi bien que les personnes immunocompétentes. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Ervebo chez les personnes ayant un déficit immunitaire connu ou recevant un traitement immunosuppresseur, y compris dans les cas suivants :

- Immunodéficiences humorales ou cellulaires (primaire ou acquise) sévères, par exemple déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie et sida ou infection VIH symptomatique. Aucune valeur seuil pour les lymphocytes T CD4+ n'a été établie pour une utilisation chez les personnes VIH-positives asymptomatiques.
- Traitement immunosuppresseur en cours, y compris de fortes doses de corticoïdes. Cela n'inclut pas les personnes qui reçoivent des corticoïdes topiques, inhalés ou par voie parentérale à faible dose (par exemple en prophylaxie de l'asthme ou en traitement substitutif).
- Maladies du sang telles que leucémie, lymphomes de tout type ou autres néoplasies malignes touchant les systèmes hématopoïétique et lymphatique.
- Antécédents familiaux d'immunodéficiences congénitales ou héréditaires, sauf si l'immunocompétence du potentiel sujet à vacciner est démontrée.

Femmes enceintes et allaitement

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Ervebo pendant la grossesse. Voir rubrique 4.6.

Transmission

Le virus vaccinal peut être présent dans les fluides biologiques comme le sang, l'urine, la salive, le sperme, les sécrétions vaginales, l'humeur aqueuse, le lait maternel, les selles, la sueur, le liquide amniotique et le placenta. L'ARN du virus vaccinal a été détecté par PCR dans le plasma de la plupart des sujets adultes. L'ARN du virus vaccinal était principalement détecté du Jour 1 au Jour 7 post-vaccination. L'excrétion du virus vaccinal a été détectée par PCR dans l'urine ou la salive chez 19 des 299 sujets adultes vaccinés et dans les vésicules cutanées chez 4 des 10 sujets adultes. L'ARN du virus vaccinal a été détecté dans une vésicule cutanée 12 jours après la vaccination chez l'un des 4 sujets concernés.

L'excrétion virale était observée plus fréquemment chez les enfants et les adolescents (28/39) que chez les adultes.

La transmission du virus vaccinal par contact personnel proche est considérée comme théoriquement possible. Les sujets vaccinés doivent éviter tout contact proche avec des personnes à haut risque et de les exposer au sang et aux fluides corporels pendant au moins 6 semaines après la vaccination. Les personnes à haut risque comprennent :

- Les personnes immunodéprimées et les personnes sous traitement immunosuppresseur (voir rubrique ci-dessus) ;
- Les femmes enceintes ou qui allaitent (voir rubrique 4.6) ;
- Les enfants âgés de moins d'un an.

Les personnes qui développent une éruption cutanée vésiculeuse après la vaccination doivent couvrir les vésicules jusqu'à leur guérison afin de réduire le risque d'une éventuelle transmission du virus vaccinal par les vésicules ouvertes. Jeter les pansements contaminés selon les directives institutionnelles ou la politique de gestion des déchets d'activité de soins de l'OMS. Voir rubrique 5.3.

Une transmission accidentelle du virus vaccinal aux animaux et au bétail est aussi théoriquement possible. Voir ci-dessous.

Les personnes vaccinées par Ervebo ne doivent pas faire de don de sang pendant au moins 6 semaines après la vaccination.

#### Transmission aux animaux et au bétail

La transmission du virus vaccinal par contact proche avec du bétail est théoriquement possible. Les personnes vaccinées doivent essayer d'éviter l'exposition du bétail au sang et aux fluides corporels pendant au moins 6 semaines après la vaccination. Les personnes qui développent une éruption cutanée vésiculeuse après avoir reçu le vaccin doivent couvrir les vésicules jusqu'à leur guérison. Jeter les pansements contaminés selon les directives institutionnelles ou la politique de gestion des déchets d'activité de soins de l'OMS. Voir rubrique 5.3.

#### Maladies concomitantes

La vaccination doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile modérée ou sévère. La présence d'une infection mineure ne doit pas retarder la vaccination.

#### Thrombocytopénie et troubles de la coagulation

Le vaccin doit être administré avec prudence aux personnes présentant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation car un saignement ou une ecchymose peut survenir après une injection intramusculaire chez ces personnes.

#### Protection contre les maladies à filovirus

Le vaccin ne préviendra pas les infections causées par les filovirus autres que le virus Ebola Zaïre.

#### Impact sur les tests sérologiques

Après la vaccination avec Ervebo, les personnes peuvent être testées positives aux acides nucléiques de la glycoprotéine (GP) Ebola, aux antigènes ou aux anticorps contre la GP Ebola, qui sont les cibles de certains tests de diagnostic d'Ebola. Par conséquent, les tests de diagnostic d'Ebola doivent cibler des parties non-GP du virus Ebola.

#### Sodium

Ce médicament contient moins d'1 mmol (23 mg) de sodium par dose, et est considéré comme essentiellement sans sodium.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

En l'absence de données disponibles sur l'administration concomitante d'Ervebo avec d'autres vaccins, l'administration concomitante d'Ervebo avec d'autres vaccins n'est pas recommandée.

Des immunoglobulines (Ig), des transfusions de sang ou de plasma ne doivent pas être administrées en même temps qu'Ervebo. L'administration d'immunoglobulines, des transfusions de sang ou de plasma 3 mois avant ou jusqu'à 1 mois après l'administration d'Ervebo peuvent interférer avec la réponse immunitaire attendue.

On ignore si l'administration concomitante de médicaments antiviraux pourrait avoir un impact sur la réplication et l'efficacité du virus vaccinal.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il y a peu de données (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation d'Ervebo chez les femmes enceintes ou chez les femmes ayant déclaré une grossesse après avoir été vaccinées. La sécurité d'emploi d'Ervebo n'a pas été établie chez les femmes enceintes.

Les données disponibles étant limitées, en particulier du fait du faible nombre de cas de grossesse, il convient de faire preuve de prudence avant d'émettre des conclusions. L'absence de données fiables sur les taux historiques de grossesse et d'issues néonatales dans les régions touchées rend également difficile l'évaluation contextuelle des données.

Les études de la toxicité de reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Ervebo pendant la grossesse. Cependant, considérant la sévérité de la maladie à virus Ebola, la vaccination ne doit pas être suspendue lorsqu'il existe un risque évident d'exposition à une infection Ebola.

Une grossesse doit être évitée pendant les 2 mois qui suivent la vaccination. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace.

##### Allaitement

On ne sait pas si le virus vaccinal est sécrété dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités par les mères vaccinées ne peut être exclu.

Une recherche du virus vaccinal dans le lait animal n'a pas été conduite. Quand Ervebo a été administré chez les rates, des anticorps contre le virus vaccinal ont été détectés dans la descendance, probablement à cause de l'acquisition d'anticorps maternels par transfert placentaire pendant la gestation et par l'allaitement. Voir rubrique 5.3.

Une décision devra être prise entre arrêter l'allaitement et s'abstenir de vacciner avec Ervebo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice de la vaccination pour la femme. Dans certaines circonstances, quand les alternatives à l'allaitement sont limitées, le besoin immédiat et les bénéfices pour la santé du nourrisson doivent être pris en considération et mis en balance avec le besoin d'Ervebo pour la mère. Les deux peuvent présenter des besoins impérieux qui doivent être considérés avant de vacciner la mère.

##### Fertilité

Il n'y a pas de données sur les effets sur la fertilité chez l'Homme.

Les études chez l'animal menées chez des rates n'indiquent pas d'effets délétères (voir rubrique 5.3).

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été conduite sur les effets d'Ervebo sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Ervebo n'a pas ou a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de tolérance

L'anaphylaxie a été rapportée très rarement (0,006%) dans les essais cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquents au site d'injection étaient douleur (70,3%), gonflement (16,7%) et érythème (13,7%) au site d'injection.

Les effets indésirables systémiques les plus fréquents signalés après vaccination par Ervebo étaient : céphalées (36,9%), fièvre (34,3%), myalgie (32,5%), fatigue (18,5%), arthralgie (17,1%), nausées (8,0%), frissons (6,3%), arthrite (3,7%), éruption cutanée (3,6%), hyperhidrose (3,2%) et douleur abdominale (1,4%). En général, ces réactions étaient rapportées dans les 7 jours suivant la vaccination, étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée (moins d'1 semaine).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences sont indiquées comme :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Résumé tabulé des effets indésirables considérés comme liés à la vaccination

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire :	Réaction anaphylactique	Très rare
Affections du système nerveux :	Céphalée	Très fréquent
Affections gastro-intestinales :	Douleurs abdominales Nausées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Éruption cutanée <sup>§</sup>	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	Arthralgie <sup>§</sup> Myalgie	Très fréquent
	Arthrite <sup>§</sup>	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	Fièvre Fatigue Douleur au site d'injection Érythème au site d'injection Gonflement au site d'injection	Très fréquent
	Frissons Hyperhidrose (sueurs)	Fréquent

<sup>§</sup> Voir description d'effets indésirables sélectionnés.

##### Description d'effets indésirables sélectionnés

### *Arthralgie et arthrite*

L'arthralgie a généralement été rapportée dans les quelques jours suivant la vaccination, était d'intensité légère à modérée et a disparu dans la semaine suivant son apparition. L'arthrite (arthrite, épanchement articulaire, gonflement articulaire, ostéoarthrite, monoarthrite ou polyarthrite) a généralement été rapportée dans les quelques semaines suivant la vaccination. Dans les études cliniques avec des cas d'arthrite rapportés, le délai d'apparition médian était compris entre 10 et 12 jours (entre 0 et 25 jours). L'arthrite a été rapportée par les sujets aux cours des essais cliniques à une fréquence de 0% dans plusieurs protocoles à 23,5% dans une étude de Phase 1. La majorité des réactions d'arthrite étaient de sévérité légère à modérée. La durée médiane de l'arthrite dans tous les essais cliniques dans lesquels des cas d'arthrite ont été rapportés était de 2 jours à 81,5 jours (incluant la durée des arthrites récurrentes) avec un maximum de 330 jours. Les raisons des différences de notifications d'arthrite parmi les études cliniques ne sont pas connues mais elles peuvent être dues aux différences dans les populations étudiées ou dans les signalements des issues des cas. Dans l'étude de Phase 1 ayant le plus haut taux d'arthrite, 6 des 24 patients (25%) qui ont rapporté des arthrites après vaccination ont eu des symptômes articulaires persistants 2 ans après la vaccination. Chez un petit nombre de sujets, le virus vaccinal a été retrouvé dans des échantillons d'épanchement articulaire, ce qui suggère un processus à médiation virale post-vaccination.

### *Eruption cutanée*

L'éruption cutanée s'est manifestée au cours des essais cliniques sous différentes formes, notamment éruption cutanée généralisée (2,3%), éruption cutanée vésiculeuse (0,5%), dermatite (0,3%) ou vasculite cutanée (0,01%). Dans les différentes études, l'éruption cutanée était rapporté avec un délai d'apparition médian de 7,5 à 10,5 jours (entre 0 et 47 jours). La durée médiane rapportée était de 6 à 18 jours. Chez 6 des 18 sujets étudiés, le virus vaccinal a été détecté dans des éruptions cutanées (décrites comme dermatite, vésicules ou lésions vasculaires cutanées), ce qui suggère un processus à médiation virale post-vaccination.

### *Diminution transitoire des globules blancs*

Des diminutions transitoires des numérations des lymphocytes, des neutrophiles et des globules blancs totaux au cours des 3 premiers jours suivant la vaccination ont été observées très fréquemment dans les études de Phase 1/2 ; ces événements disparaissent généralement dans un délai d'une semaine après la vaccination. Aucun événement indésirable d'infection n'a été observé dans les études de Phase 1/2.

### Population pédiatrique

Dans les essais de Phase 1 à 3, 234 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans ont reçu une dose d'Ervebo.

Le profil de tolérance d'Ervebo chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans était généralement similaire à celui observé chez les adultes.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, Vaccins Viraux, Code ATC : J07BX02



## Mécanisme d'action

Ervebo est un vecteur viral vivant atténué recombinant de la stomatite vésiculaire exprimant le gène de la glycoprotéine d'enveloppe du virus Ebola Zaïre (rVSVΔG-ZEBOV-GP). L'immunisation des sujets par le vaccin entraîne une réponse immunitaire et protège contre la Maladie à virus Ebola Zaïre (MVE). Les contributions respectives de l'immunité innée, humorale et cellulaire dans la protection contre le virus Ebola Zaïre ne sont pas connues.

## Immunogénicité et efficacité clinique

Le programme de développement clinique comprenait cinq études cliniques de Phase 2/3 (Protocoles 009 à 012 et 018). Tous les sujets ont reçu une dose unique de vaccin.

### *Efficacité clinique*

L'efficacité clinique du vaccin a été étudiée dans le Protocole 010.

Le protocole 010 (étude sur la vaccination en anneau) était un essai de Phase 3, randomisé par groupe, mené en ouvert utilisant la stratégie de vaccination en anneau (vaccination des contacts et des contacts des contacts [CCC] des cas index d'Ebola) qui a évalué l'efficacité et la tolérance d'Ervebo en Guinée. Dans cet essai, 9 096 sujets âgés de 18 ans et plus ayant été considérés comme des CCC d'un cas avec une MVE confirmée biologiquement ont été randomisés pour recevoir une vaccination par Ervebo soit immédiate (4 539 sujets dans 51 groupes) soit différée de 21 jours (4 557 sujets dans 47 groupes). Parmi les 9 096 sujets, 4 160 ont reçu Ervebo (2 119 sujets ont été vaccinés dans le bras vaccination immédiate et 2 041 sujets ont été vaccinés dans le bras vaccination différée). L'âge médian des CCC consentants était de 35 ans. L'analyse principale finale incluait 2 108 sujets (51 groupes) vaccinés dans le bras vaccination immédiate et 1 429 sujets (46 groupes) éligibles et consentants à Jour 0 dans le bras vaccination différée.

L'analyse principale finale a permis d'évaluer l'efficacité contre les MVE confirmées biologiquement en comparant l'incidence des cas survenant 10 à 31 jours post-randomisation chez les sujets qui étaient vaccinés dans le bras vaccination immédiate à l'incidence des cas chez ceux ayant donné leur consentement à Jour 0 dans le bras vaccination retardée. L'efficacité du vaccin était de 100% (IC à 95% non ajusté : 63,5% à 100%, IC à 95% ajusté pour les comparaisons multiples : 10,4% à 100%) (0 cas dans le bras immédiat ; 10 cas dans 4 anneaux dans le bras différé). La randomisation a été arrêtée après une analyse intermédiaire avec un  $p = 0,0036$  qui n'atteignait pas le niveau alpha prédéfini de 0,0027. Dans les 10 cas, 7 étaient des contacts et 3 des contacts de contacts. Compte tenu des limitations méthodologiques et des circonstances exceptionnelles de l'essai, des incertitudes demeurent quant au niveau, à la durée et au type de protection.

## Immunogénicité clinique

Aucun corrélat immunologique de protection n'a été défini.

Le protocole 009 Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia (Partenariat pour la Recherche sur les Vaccins Ebola au Libéria, PREVAIL) était une étude de Phase 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, qui a évalué la tolérance et l'immunogénicité de candidats vaccins contre Ebola, dont Ervebo. Cet essai a comparé Ervebo à un placebo (solution saline normale) chez 1 000 adultes âgés de 18 ans et plus au Libéria.

Le protocole 011, intitulé Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola (Essai en Sierra Leone d'Introduction d'un vaccin Ebola, STRIVE) était un essai de Phase 2/3, randomisé en ouvert qui a évalué la tolérance et l'immunogénicité d'Ervebo chez des adultes âgés de 18 ans et plus travaillant dans des établissements de santé ou menant des activités de première ligne liées à la réponse à Ebola en Sierra Leone. Dans cet essai, 8 673 sujets adultes ont été inclus et 8 651 sujets ayant des consentements valides ont été randomisés pour recevoir une vaccination immédiate (dans les 7 jours suivant l'inclusion) ou différée (18 à 24 semaines après l'inclusion) par Ervebo. Une sous-

étude d'immunogénicité a inclus 508 sujets qui ont été vaccinés et ont fourni des échantillons pour l'évaluation de l'immunogénicité.

Le protocole 012 était un essai de Phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, qui a évalué la tolérance et l'immunogénicité de trois lots de qualification et d'un lot à haute dose (environ cinq fois supérieure à la dose dans les lots de qualification et à la dose utilisée dans d'autres essais de Phase 2/3) d'Ervebo, par rapport à un placebo (solution saline normale). Un total de 1 197 sujets sains âgés de 18 à 65 ans ont été inclus aux États-Unis, au Canada et en Espagne.

Le protocole 018 était un essai en ouvert de Phase 3 mené en Guinée pour évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'Ervebo chez les travailleurs de première ligne vaccinés, âgés de 18 ans et plus, qui a été réalisé dans le cadre de la partie B de l'étude de phase 3 de vaccination en anneau du protocole 010. Dans cet essai, un total de 2 115 sujets ont été inclus et 2 016 sujets ont été vaccinés avec Ervebo. Une sous-étude d'immunogénicité a inclus 1 217 sujets qui ont été vaccinés et ont fourni des échantillons pour l'évaluation de l'immunogénicité.

Des tests d'immunogénicité ont été réalisés dans le cadre des protocoles 009, 011, 012 et 018, et comprennent l'évaluation de la liaison de l'immunoglobuline G (IgG) spécifique à la GP Kikwit ZEBOV purifiée par dosage immuno-enzymatique (GP-ELISA) validé ainsi que la neutralisation validée du virus vaccinal par un test de séroneutralisation par réduction des plaques (PRNT).

Comme indiqué dans les Tableaux 2 et 3, les moyennes géométriques des titres (MGT) mesurées par les tests GP-ELISA et PRNT en post-vaccination étaient augmentées par rapport aux MGT en pré-vaccination. Plus de 93,8% des sujets vaccinés répondaient aux critères de séroréponse, définie par une augmentation  $\geq x2$  par rapport au niveau de référence et  $\geq 200$  UE/mL à tout moment post-vaccination par le test GP-ELISA, et plus de 80,4% des sujets répondaient aux critères de séroréponse, définie par une augmentation  $\geq x4$  par rapport au niveau de référence à tout moment post-vaccination par le test PRNT. Plus de 80,1% des sujets et plus de 63,5% des sujets vaccinés répondaient toujours aux critères de séroréponse respectivement mesurées par le test GP-ELISA et par le test PRNT. La pertinence clinique des données d'immunogénicité n'est pas actuellement connue.

Les données d'immunogénicité ont été obtenues dans le cadre du Protocole 009 au Libéria, du Protocole 011 en Sierra Leone, du Protocole 012 aux États-Unis, au Canada et en Europe, et du Protocole 018 en Guinée. L'irradiation gamma des échantillons (provenant de régions touchées par des épidémies d'Ebola) a été réalisée afin de réduire les risques d'une infection par le virus Ebola sauvage chez les personnels des laboratoires, mais a augmenté les réponses immunitaires pré-vaccination mesurées par les tests GP-ELISA d'environ 20 % et a diminué les réponses immunitaires post-vaccination mesurées par les tests GP-ELISA et PRNT d'environ 20 %. L'irradiation gamma, la séropositivité de base et d'autres facteurs conduisent à une réponse immunitaire supérieure dans le Protocole 012.

Tableau 2. Résumé des Moyennes Géométriques de Titres mesurées par le test GP-ELISA dans les Protocoles d'études cliniques 009, 011, 012 et 018

Etude	Valeur de base MGT (n) [IC à 95%]	Mois 1 MGT (n) [IC à 95%]	Mois 6 MGT (n) [IC à 95%]	Mois 12* MGT (n) [IC à 95%]	Mois 24 MGT (n) [IC à 95%]
Protocole 009 <sup>§</sup>	117,9 (464) [107,9 ; 128,7]	994,7 (475) [915,0 ; 1 081,3]	712,2 (477) [659,4 ; 769,3]	661,4 (475) [613,2 ; 713,4]	Sans objet
Protocole 011 <sup>§</sup>	92,7 (503) [85,3 ; 100,9]	964,3 (443) [878,7 ; 1 058,3]	751,8 (383) [690,6 ; 818,4]	760,8 (396) [697,6 ; 829,8]	Sans objet
<b>Protocole 012</b>					
Groupe Lots de Qualification Combinés	<36,11 (696) [<36,11 ; <36,11 ]	1 262,0 (696) [1 168,9 ; 1 362,6]	1 113,4 (664) [1 029,5 ; 1 204,0]	1 078,4 (327) [960,6 ; 1 210,7]	920,3 (303) [820,4 ; 1 032,3]

Groupe Dose Elevée	<36,11 (219) [<36,11 ; <36,11 ]	1 291,9 (219) [1 126,9 ; 1 481,2]	1 189,5 (215) [1 036,7 ; 1 364,9]	1 135,5 (116) [934,8 ; 1 379,3]	1 009,1 (105) [830,0 ; 1 226,7]
Groupe Placebo	<36,11 (124) [<36,11 ; <36,11 ]	<36,11 (124) [<36,11 ; <36,11 ]	<36,11 (123) [<36,11 ; <36,11 ]	<36,11 (65) [<36,11 ; <36,11 ]	<36,11 (65) [<36,11 ; <36,11 ]
<b>Protocole 018<sup>§</sup></b>	78,3 (1 123) [74,7 ; 82,0]	1 106,5 (1 023) [1 053,4 ; 1 162,2]	1 008,8 (75) [849,8 ; 1 197,6]	Sans objet	Sans objet

La population de l'ensemble des analyses était la population principale pour les analyses d'immunogénicité des Protocoles 009, 011 et 018 et comprenait tous les sujets vaccinés pour lesquels des données sérologiques étaient disponibles et pour lesquels un échantillon de sérum avait été prélevé dans un délai acceptable.

La population d'immunogénicité per-protocole était la population principale pour les analyses d'immunogénicité du Protocole 012 et comprenait tous les sujets ayant respecté le protocole, vaccinés, séronégatifs au Jour 1 et avec un échantillon de sérum prélevé à un ou plusieurs moments donnés dans des délais acceptables.

n = Nombre de sujets ayant contribué à l'analyse.

IC = intervalle de confiance ; GP-ELISA = anti-glycoprotéine humaine par dosage d'immuno-absorption enzymatique (EU/mL) ; MGT = moyenne géométrique des titres

\*Protocole 011 à partir des Mois 9-12

<sup>§</sup>Les Protocoles 009, 011 et 018 ont traité les échantillons par irradiation gamma pour réduire le risque d'infection par le virus Ebola de type sauvage chez les personnels de laboratoire.

Tableau 3. Résumé des Moyennes Géométriques des Titres mesurées par le test PRNT dans les Protocoles d'études cliniques 009, 011, 012 et 018

Etude	Valeur de base MGT (n) [IC à 95%]	Mois 1 MGT (n) [IC à 95%]	Mois 6 MGT (n) [IC à 95%]	Mois 12* MGT (n) [IC à 95%]	Mois 24 MGT (n) [IC à 95%]
<b>Protocole 009<sup>§</sup></b>	<35 (428) [<35 ; <35]	116,8 (477) [106,0 ; 128,8]	76,8 (477) [69,9 ; 84,4]	100,4 (476) [91,4 ; 110,3]	Sans objet
<b>Protocole 011<sup>§</sup></b>	<35 (438) [<35 ; <35]	116,0 (437) [105,7 ; 127,4]	95,3 (382) [86,3 ; 105,3]	119,9 (396) [107,9 ; 133,2]	Sans objet
<b>Protocole 012</b>					
Groupe Lots de Qualification Combinés	<35 (696) [<35 ; <35]	202,1 (696) [187,9 ; 217,4]	266,5 (664) [247,4 ; 287,0]	271,4 (327) [243,4 ; 302,7]	267,6 (302) [239,4 ; 299,2]
Groupe Dose Elevée	<35 (219) [<35 ; <35]	236,1 (219) [207,4 ; 268,8]	302,1 (215) [265,2 ; 344,1]	323,7 (116) [269,5 ; 388,8]	342,5 (105) [283,4 ; 414,0]
Groupe Placebo	<35 (124) [<35 ; <35]	<35 (123) [<35 ; <35]	<35 (123) [<35 ; <35]	<35 (65) [<35 ; <35]	<35 (65) [<35 ; <35]
<b>Protocole 018<sup>§</sup></b>	< 35 (1 107) [< 35 ; < 35]	160,0 (1 024) [151,6 ; 168,9]	117,0 (75) [96,0 ; 142,6]	Sans objet	Sans objet

La population de l'ensemble des analyses était la population principale pour les analyses d'immunogénicité des Protocoles 009, 011 et 018 et comprenait tous les sujets vaccinés pour lesquels des données sérologiques étaient disponibles et pour lesquels un échantillon de sérum avait été prélevé dans un délai acceptable.

La population d'immunogénicité per-protocole était la population principale pour les analyses d'immunogénicité du Protocole 012 et comprenait tous les sujets ayant respecté le protocole, vaccinés, séronégatifs au Jour 1 et avec un échantillon de sérum prélevé à un ou plusieurs moments donnés dans des délais acceptables.

n = Nombre de sujets ayant contribué à l'analyse.

IC = intervalle de confiance ; GP-ELISA = anti-glycoprotéine humaine par dosage d'immuno-absorption enzymatique (EU/mL) ; MGT = moyenne géométrique des titres

\*Protocole 011 à partir de Mois 9-12

<sup>§</sup>Les Protocoles 009, 011 et 018 ont traité les échantillons par irradiation gamma pour réduire le risque d'infection par le virus Ebola de type sauvage chez les personnels de laboratoire.

## Population pédiatrique

L'efficacité chez les enfants n'a pas été évaluée. Dans un essai de Phase 1 mené chez des enfants âgés de 6 à 17 ans (âge médian = 10 ans), les résultats des tests de neutralisation des pseudovirus (PsVNA) et ELISA non validés au Jour 28 et au Jour 180 post-vaccination étaient similaires à ceux observés chez les adultes dans le même essai (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ervebo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en prévention de la maladie Ebola (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non-cliniques basées sur des études conventionnelles de toxicité à doses répétées et de toxicité de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Quand Ervebo a été administré chez les rates, des anticorps contre le virus vaccinal ont été détectés chez les fœtus et la descendance, probablement suite à un transfert transplacentaire pendant la gestation et l'acquisition d'anticorps maternels pendant l'allaitement, respectivement (voir rubrique 4.6).

Administré à des rates, Ervebo n'a eu aucun effet sur la propension à l'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire/fœtal.

Administré à des rates, Ervebo n'a eu aucun effet sur le développement ou le comportement de la progéniture.

## Évaluation du risque environnemental (ERE)

Le virus vaccinal est un organisme génétiquement modifié (OGM). Une ERE a été menée afin de déterminer l'impact potentiel de ce vaccin sur la santé humaine et l'environnement. Ce vaccin contenant du VSV, virus pathogène connu du bétail (par exemple chevaux, bovins, porcs), l'évaluation du risque a porté sur les espèces pouvant être affectées par le VSV de type sauvage.

Dans une étude de biodistribution menée chez des primates non-humains, l'ARN du virus vaccinal a été détecté dans les organes lymphoïdes jusqu'à 112 jours après vaccination. Cependant, le virus infectieux a été détecté au Jour 1 et la persistance du virus infectieux n'a pas été détectée lors des dosages ultérieurs (Jours 56, 84 et 112).

Considérant l'excrétion limitée du virus vaccinal chez les adultes, les résultats d'une étude de toxicité chez les primates non-humains et l'absence de transmission horizontale chez les porcs, le risque global d'Ervebo pour la santé humaine et l'environnement est considéré comme négligeable. Toutefois, par mesure de précaution, les personnes vaccinées doivent éviter d'exposer le bétail à leur sang et fluides corporels pendant au moins 6 semaines après la vaccination afin d'éviter le risque théorique de propagation du virus vaccinal au bétail.

Les personnes qui présentent une éruption cutanée vésiculeuse après la vaccination doivent couvrir leurs vésicules jusqu'à leur guérison. Couvrir le site d'injection ou l'ensemble des vésicules avec un pansement adapté (par exemple tout type de pansement adhésif ou une compresse et un ruban adhésif). Le pansement procure une barrière physique pour protéger du contact direct avec le contenu des

vésicules (voir rubrique 4.2). Le pansement peut être retiré quand il n'y a plus de perte de fluide visible. Afin d'éviter toute exposition non intentionnelle du bétail, veiller à ce que les déchets médicaux et autres matériels de nettoyage des vésicules n'entrent pas en contact avec le bétail.

Voir rubriques 4.4 et 6.6 pour plus d'informations.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Albumine sérique humaine recombinante  
Tampon trométamol  
Eau pour préparations injectables  
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver et transporter congelé entre -80°C et -60°C.

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ; toutefois, les données de stabilité en cours d'utilisation ont montré qu'une fois décongelé, le vaccin peut être conservé avant utilisation pendant une durée maximale de 14 jours entre 2°C et 8°C. À l'issue des 14 jours, le vaccin doit être utilisé ou jeté. Lors de la sortie du congélateur, la date de sortie du congélateur et la nouvelle date d'expiration (remplaçant la date d'expiration mentionnée sur l'emballage) devront être indiquées sur le produit. Une fois décongelé, le vaccin ne peut pas être recongelé.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Solution pour 1 dose dans un flacon (verre de type I) avec un bouchon (chlorobutyle) et un capuchon amovible en plastique avec un opercule en aluminium.

Conditionnement de 10 flacons.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

- Le vaccin se conserve congelé entre -80°C et -60°C et doit être sorti du congélateur et décongelé en moins de 4 heures jusqu'à ce qu'aucune particule de glace ne soit visible. Ne pas décongeler le flacon au réfrigérateur car cela ne garantit pas que le flacon soit décongelé en moins de 4 heures. Le flacon décongelé doit ensuite être délicatement retourné à plusieurs reprises avant prélèvement avec la seringue. Le vaccin doit avoir l'aspect d'un liquide incolore à légèrement jaune-brun, sans aucune particule visible. Jeter le vaccin si des particules sont présentes.
- Prélever la totalité du contenu du flacon de vaccin à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles.

Si possible, les déchets liquides des lavages oculaires doivent être collectés et décontaminés avant d'être jetés dans les égouts.

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux directives institutionnelles applicables pour les organismes génétiquement modifiés ou les déchets biologiques.

En cas de bris de verre ou d'éclaboussure, des désinfectants tels que les aldéhydes, les alcools et des détergents se sont avérés efficaces pour réduire le risque d'infection virale au bout de seulement quelques minutes.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1392/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 11 novembre 2019  
Date du dernier renouvellement : 15 septembre 2020

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Burgwedel Biotech GmbH  
Im Langen Felde 5  
30938 Burgwedel  
Allemagne

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Burgwedel Biotech GmbH  
Im Langen Felde 5  
30938 Burgwedel  
Allemagne

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :



- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**SOLUTION INJECTABLE EN FLACON - BOITE DE 10**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ervebo solution injectable  
Vaccin contre Ebola Zaïre (rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivant)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une dose (1 mL) :  
Vaccin contre Ebola Zaïre (rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivant atténué) ≥ 72 millions d'ufp

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Albumine sérique humaine recombinante, tampon trométamol, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
10 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver et transporter congelé entre -80°C et -60°C.  
Ne pas décongeler le flacon au réfrigérateur. Ne pas recongeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés.  
Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux directives institutionnelles applicables pour les organismes génétiquement modifiés ou les déchets biologiques.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1392/001 - boîte de 10

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ervebo solution injectable  
rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivant  
IM

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 dose

**6. AUTRE**

Ce produit contient un OGM.

**B. NOTICE**

## Notice : Informations de l'utilisateur

### Ervebo Solution injectable

Vaccin contre Ebola Zaïre (rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivant)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de vous faire vacciner car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre professionnel de santé.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre professionnel de santé. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Ervebo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ervebo
3. Comment Ervebo est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ervebo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Ervebo et dans quels cas est-il utilisé

- Ervebo est un vaccin pour les adultes âgés de 18 ans et plus.
- Ervebo est administré pour vous protéger pour que vous ne contractiez pas la maladie à virus Ebola qui est provoquée par le virus Ebola Zaïre, un des types de virus Ebola. Ce vaccin ne vous protégera pas contre d'autres types de virus Ebola.
- Comme Ervebo ne contient pas le virus Ebola entier, il ne peut pas vous transmettre la maladie à virus Ebola.

Votre professionnel de santé peut recommander que vous receviez ce vaccin en situation d'urgence liée la propagation de la maladie à virus Ebola.

#### Qu'est-ce qu'Ebola ?

- Ebola est une maladie grave provoquée par un virus. Si vous contractez Ebola, cela peut vous tuer. La maladie se contracte par contact avec des personnes ou des animaux infectés par Ebola ou décédés d'Ebola.
- Vous pouvez contracter Ebola par le sang et les fluides corporels comme l'urine, les selles, la salive, les vomissements, la sueur, le lait maternel, le sperme et les sécrétions vaginales des personnes infectées par le virus Ebola.
- Vous pouvez également contracter Ebola par l'intermédiaire d'objets qui ont été en contact avec du sang ou des fluides corporels d'une personne ou d'un animal ayant Ebola (comme des vêtements ou des objets en contact direct).
- Ebola n'est pas transmis par l'air, l'eau ou les aliments.

Votre professionnel de santé en parlera avec vous et vous pourrez décider ensemble si vous devez recevoir ce vaccin.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ervebo



**Ne recevez pas Ervebo si vous :**

- êtes allergique à Ervebo, au riz ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6).

Vous ne devez pas recevoir Ervebo si l'une des conditions ci-dessus s'applique à vous. Si vous n'êtes pas sûr, consultez votre professionnel de santé.

**Avertissements et précautions**

Ce vaccin pourrait ne pas protéger toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de votre protection contre Ebola par Ervebo n'est pas connue.

Continuez à suivre les recommandations de votre professionnel de santé pour vous protéger contre une infection Ebola après avoir été vacciné.

Lavage des mains :

Se laver les mains correctement est le moyen le plus efficace de prévenir la propagation de germes dangereux, tels que le virus Ebola. Cela réduit le nombre de germes sur les mains et limite ainsi la propagation d'une personne à l'autre.

Les bonnes méthodes de lavage des mains sont décrites ci-dessous ;

- Utilisez du savon et de l'eau lorsque vos mains sont salies ou souillées par du sang ou d'autres fluides corporels. Il n'est pas nécessaire d'utiliser des savons antimicrobiens pour se laver les mains.
- Utilisez un désinfectant pour les mains à base d'alcool lorsque vos mains ne sont pas sales. Ne pas utiliser un désinfectant pour les mains à base d'alcool lorsque les mains sont salies ou souillées par du sang ou d'autres fluides corporels.

Dans une zone touchée par Ebola :

Dans une zone touchée par Ebola, il est important d'éviter :

- Le contact avec du sang et des fluides corporels (tels que l'urine, les selles, la salive, la sueur, les vomissements, le lait maternel, le sperme et les sécrétions vaginales).
- Les objets pouvant avoir été en contact avec le sang ou les fluides corporels d'une personne infectée (tels que les vêtements, la literie, les aiguilles et le matériel médical).
- Les rituels funéraires ou d'inhumations nécessitant de manipuler le corps d'une personne décédée des suites d'Ebola.
- Le contact avec des chauves-souris et des singes ou avec du sang, des liquides et de la viande crue préparée à partir de ces animaux (viande de brousse) ou de la viande d'origine inconnue.
- Le contact avec le sperme d'un homme atteint d'Ebola. Vous devez avoir des rapports sexuels protégés jusqu'à ce que vous sachiez que le virus a disparu du sperme.

En cas d'éruption :

Si vous présentez une éruption avec des lésions cutanées après avoir reçu Ervebo, couvrez-la jusqu'à ce qu'elle guérisse. Si possible, placez les pansements et les bandages utilisés dans un récipient fermé hermétiquement et jetez-les à la poubelle afin d'être sûr que les personnes dont le système immunitaire est affaibli ou les animaux n'entrent pas en contact avec les pansements et les bandages.

Adressez-vous à votre professionnel de santé avant de recevoir Ervebo si vous :*Avez eu des réactions allergiques à des vaccins ou des médicaments*

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique à un vaccin ou un médicament, parlez-en à votre professionnel de santé avant de recevoir ce vaccin.

*Avez un système immunitaire affaibli*

Si votre système immunitaire est affaibli (ce qui signifie que votre organisme est moins apte à lutter

contre les maladies), vous ne pourrez peut-être pas être vacciné par Ervebo. Votre système immunitaire peut être affaibli si :

- vous avez une infection VIH ou le sida ;
- vous prenez certains médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que les immunosuppresseurs ou les corticoïdes ;
- vous avez un cancer ou un trouble sanguin qui affaiblit votre système immunitaire ;
- un membre de votre famille a un système immunitaire affaibli.

Si vous pensez que vous pourriez avoir un système immunitaire affaibli, demandez à votre professionnel de santé si vous pouvez être vacciné. Si vous êtes vacciné et que vous avez un système immunitaire affaibli, le vaccin peut ne pas être aussi efficace que chez une personne avec un système immunitaire normal.

#### Etes en contact avec des personnes vulnérables

Informez votre professionnel de santé si, dans les 6 semaines suivant la vaccination par Ervebo, vous pourriez être en contact proche ou sous le même toit que :

- des nourrissons de moins d'1 an ;
  - une femme qui pourrait être enceinte ou qui allaite ;
  - quelqu'un dont le système immunitaire est affaibli ;
- parce que vous pourriez leur transmettre le virus vaccinal par vos fluides corporels.

#### Prévoyez de faire un don de sang

- Ne faites pas de don de sang pendant 6 semaines après avoir été vacciné.

#### Etes en contact avec des animaux de ferme

Assurez vous que votre sang ou vos fluides corporels n'entrent pas en contact étroit avec des animaux de ferme pendant au moins 6 semaines après avoir été vacciné, parce que vous pourriez transmettre le virus vaccinal aux animaux

#### Avez de la fièvre (température élevée)

- Si vous avez de la fièvre (température élevée), parlez-en à votre professionnel de santé avant de recevoir Ervebo. La vaccination devra peut-être être différée jusqu'à disparition de la fièvre.
- Une infection mineure, comme un rhume, ne devrait pas poser de problème, mais parlez-en à votre professionnel de santé avant de recevoir Ervebo.

#### Avez un trouble hémorragique ou vous avez facilement des hématomes

- Informez votre professionnel de santé si vous avez un trouble hémorragique ou si vous avez facilement des hématomes. Ervebo pourrait vous faire saigner ou provoquer des hématomes à l'endroit où le vaccin est injecté.

#### Tests Ebola après la vaccination avec Ervebo

- Vous pourriez être testé positif pour le virus Ebola après avoir reçu Ervebo. Cela ne signifie pas que vous avez Ebola. Informez votre professionnel de santé que vous avez été vacciné par Ervebo. Votre professionnel de santé pourrait avoir besoin de faire un autre test.

#### **Enfants et adolescents**

Si vous ou votre enfant avez moins de 18 ans, parlez-en à votre professionnel de santé. L'efficacité et la sécurité du vaccin chez les enfants et les adolescents n'est pas connue.

#### **Autres médicaments et Ervebo**

Informez votre professionnel de santé si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament ou vaccin.

Aucune étude n'a évalué comment Ervebo et d'autres médicaments ou vaccins pourraient interagir entre eux.

L'utilisation d'Ervebo avec d'autres vaccins n'est pas recommandée.

### Si vous prévoyez de recevoir une transfusion de sang ou des produits sanguins

Ne pas administrer le vaccin en même temps qu'une transfusion de sang ou de produits sanguins. Ervebo pourrait ne pas être aussi efficace si vous recevez une transfusion de sang ou de produits sanguins dans les 3 mois qui précèdent ou jusqu'à 1 mois après la vaccination.

### **Grossesse et allaitement**

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre professionnel de santé avant de recevoir ce vaccin. Il vous aidera à décider si vous devez recevoir Ervebo.
- Ne tombez pas enceinte au cours des 2 mois qui suivent la vaccination par Ervebo. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. On ignore si Ervebo pourrait être nocif pour vous ou votre enfant à naître. On ignore également s'il peut être transmis à votre bébé par votre lait maternel.
- Si vous pourriez être en contact étroit avec ou vivre sous le même toit qu'une personne qui peut être enceinte ou qui allaite pendant les 6 semaines après avoir reçu Ervebo, parlez-en à votre professionnel de santé. C'est parce que vous pourriez leur transmettre le vaccin par vos fluides corporels.

### **Ervebo contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Ervebo**

Ervebo est administré par un professionnel de santé. Il est administré en une seule injection (dose de 1 mL) dans le haut du bras ou l'extérieur de la cuisse.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, demandez à votre professionnel de santé.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les vaccins, Ervebo peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves :**

Les effets indésirables graves sont rares. Consultez immédiatement un professionnel de santé si vous présentez les symptômes d'une réaction allergique, notamment :

- respiration sifflante ou des difficultés à respirer ;
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps ;
- démangeaisons généralisées, rougeurs, chaleur ou cloques sur la peau avec démangeaisons.

### **Autres effets indésirables :**

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- Maux de tête
- Douleurs articulaires
- Douleurs musculaires
- Fièvre
- Sensation de fatigue
- Douleur, gonflement ou rougeur au site d'injection

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Maux d'estomac

- Nausées
- Éruption cutanée
- Gonflement des articulations
- Frissons
- Transpiration excessive

Certains taux de globules blancs peuvent baisser en dessous de la normale après la vaccination, mais cette baisse n'a pas entraîné de maladie et les taux sont ensuite revenus à la normale.

La plupart des effets indésirables disparaissent en quelques jours. Chez certaines personnes, les douleurs et gonflements articulaires peuvent durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Chez certaines personnes, les douleurs et gonflements peuvent réapparaître après avoir initialement disparu.

Informez votre professionnel de santé si vous présentez l'un des effets indésirables listés ci-dessus.

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents**

Le vaccin a été étudié chez un petit nombre d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 17 ans. Dans l'ensemble, les effets indésirables chez les enfants et les adolescents ont été similaires à ceux chez l'adulte.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre professionnel de santé. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement [via le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Ervebo**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver et transporter congelé entre -80°C et -60°C.
- Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant, une fois décongelé, le vaccin peut être conservé pendant une durée maximale de 14 jours entre 2°C et 8°C avant l'utilisation. Jetez le vaccin s'il n'a pas été utilisé à la fin des 14 jours. Une fois décongelé, le vaccin ne peut pas être recongelé.
- Lors de la sortie du congélateur, la date de sortie du congélateur et la nouvelle date d'expiration (remplaçant la date d'expiration mentionnée sur l'emballage) devront être indiquées sur le produit.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Ne pas utiliser ce vaccin si vous remarquez des particules dans le liquide.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de santé comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Ervebo**

La substance active est un virus vivant de la stomatite vésiculaire. La protéine de surface du virus a été remplacée par celle du virus Ebola Zaïre (rVSVΔG-ZEBOV-GP).

Une dose (1 mL) contient :

Vaccin contre Ebola Zaïre (rVSVΔG-ZEBOV-GP<sup>1,2</sup>, vivant, atténué) ≥ 72 millions d'ufp<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Virus de la stomatite vésiculaire recombinant (rVSV) souche Indiana avec une délétion de la glycoprotéine (G) d'enveloppe du VSV remplacée par la glycoprotéine (GP) de surface du virus Ebola Zaïre (ZEBOV) souche Kikwit 1995

<sup>2</sup> Produit sur cellules Vero

<sup>3</sup> ufp = unités formant plaque

Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Ce vaccin contient des traces de protéine de riz.

Ce vaccin contient moins d'1 mmol (23 mg) de sodium par dose.

Les autres excipients sont : albumine sérique humaine recombinante, tampon trométamol, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

### Comment se présente Ervebo et contenu de l'emballage extérieur

- Ervebo est une solution injectable.
- Ervebo est un liquide incolore à légèrement jaune-brun.
- Ervebo est disponible en boîte de 10 flacons.

#### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

#### Fabricant

Burgwedel Biotech GmbH  
Im Langen Felde 5  
30938 Burgwedel  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370.5.2780.247  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,  
тел.: + 359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32 (0) 27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

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

#### Magyarország

MSD Pharma Hongrie Kft.  
Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

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

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Chypre Limited.  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél : +33 (0)1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371.67364.224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48.22.549.51.00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. R. O  
Tél. : +421 2 582 8 2010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA**

## Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments.

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### Précautions standards pour les soins aux patients atteints d'une maladie Ebola connue ou suspectée

La vaccination avec Ervebo ne dispense pas de la nécessité d'appliquer les précautions standards pour la prise en charge des patients atteints d'une maladie Ebola connue ou suspectée. **Tous les professionnels de santé et les personnels auxiliaires ayant été vaccinés ne doivent pas modifier leurs pratiques relatives à la sécurité des injections, l'hygiène et les équipements de protection individuelle (EPI) après vaccination.**

Les précautions standards, comme indiquées par l'OMS, incluent les mesures suivantes :

- Hygiène élémentaire des mains
- Hygiène respiratoire
- Utilisation d'EPI (pour protéger des éclaboussures et des autres contacts avec des matériaux contaminés)
- Pratiques d'injection sécurisée
- Pratiques d'inhumation sécurisée

Les professionnels de santé dispensant des soins à des patients atteints d'une maladie Ebola suspectée ou confirmée doivent appliquer des mesures de contrôle de l'infection supplémentaires pour prévenir les contacts avec le sang et les fluides corporels des patients et les surfaces et matériaux contaminés comme les vêtements et la literie. Pour les contacts étroits (moins d'un mètre) avec un patient atteint de Maladie à Virus Ebola, les professionnels de santé doivent porter une protection du visage (un écran facial ou un masque médical et des lunettes de protection), une blouse à manches longues propre non stérile et des gants (stériles pour certaines procédures).

Les personnels de laboratoire sont aussi à risque. Les échantillons prélevés sur l'Homme ou l'animal pour une investigation d'infection Ebola doivent être manipulés par du personnel formé et traités dans des laboratoires équipés de manière appropriée.

Les personnes administrant le vaccin doivent conseiller aux personnes vaccinées de continuer à se protéger avec les mesures suivantes :

- Lavage des mains
- Eviter les contacts avec du sang et les fluides corporels
- Pratiques d'inhumations sécurisées
- Rapports sexuels protégés
- Eviter les contacts avec les chauves-souris et les primates ou le sang, les fluides et les viandes crues préparées à partir de ces animaux (viande de brousse) ou de la viande d'origine inconnue.

### Instructions pour la manipulation du vaccin avant administration

- Le vaccin se conserve congelé entre -80°C et -60°C et doit être retiré du congélateur et décongelé en moins de 4 heures jusqu'à ce qu'aucune particule de glace ne soit visible. Ne pas décongeler le flacon au réfrigérateur car cela ne garantit pas que le flacon soit décongelé en moins de 4 heures. Le flacon décongelé doit ensuite être délicatement retourné à plusieurs reprises avant prélevement avec la seringue.

- Après décongélation, Ervebo doit être utilisé immédiatement ; toutefois, les données de stabilité en cours d'utilisation ont montré qu'une fois décongelé, le vaccin peut être conservé pendant une durée maximale de 14 jours entre 2°C et 8°C avant l'utilisation. À l'issue des 14 jours, le vaccin doit être utilisé ou jeté. Lors de la sortie du congélateur, la date de sortie du congélateur et la nouvelle date d'expiration (remplaçant la date d'expiration mentionnée sur l'emballage) devront être indiquées sur le produit. Une fois décongelé, le vaccin ne peut pas être recongelé.
- Ervebo est un liquide incolore à légèrement jaune-brun. Jeter le vaccin si des particules sont présentes.
- Ervebo doit être administré par voie intramusculaire. Ne pas injecter le vaccin par voie intravasculaire. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration par voie sous-cutanée ou intradermique.
- Ervebo ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.
- Prélever la totalité du contenu du flacon d'Ervebo à l'aide d'une aiguille stérile et d'une seringue. Le site d'injection privilégié est la région du deltoïde du bras non-dominant ou la région antéro-latérale supérieure de la cuisse. Couvrir le site d'injection avec une compresse ou un pansement (par exemple tout type de pansement adhésif ou une compresse et du ruban adhésif) qui procure une barrière physique pour protéger d'un contact direct avec le fluide des vésicules. Le pansement peut être retiré quand il n'y a plus de perte de fluide visible.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux directives institutionnelles applicables pour les organismes génétiquement modifiés ou les déchets biologiques. En cas de bris de verre ou d'éclaboussure, des désinfectants tels que les aldéhydes, les alcools et des détergents se sont avérés efficaces pour réduire le risque d'infection virale au bout de seulement quelques minutes. Si possible, les déchets liquides des lavages oculaires doivent être collectés et décontaminés avant d'être jetés dans les égouts.