

PACKAGE INSERT

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ervebo solution for injection
Ebola Zaire Vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP, live)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One dose (1 mL) contains:

Ebola Zaire Vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2} live, attenuated) ≥ 72 million pfu³

¹Recombinant Vesicular Stomatitis Virus (rVSV) strain Indiana with a deletion of the VSV envelope glycoprotein (G) replaced with the Zaire Ebola Virus (ZEBOV) Kikwit 1995 strain surface glycoprotein (GP)

²Produced in Vero cells

³pfu= plaque-forming units

This product contains genetically modified organisms (GMOs).
This vaccine contains a trace amount of rice protein. See section 4.3.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection
The solution is a colourless to slightly brownish-yellow liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ervebo is indicated for active immunisation of individuals 1 year of age or older to protect against Ebola Virus Disease (EVD) caused by Zaire Ebola virus (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

The use of Ervebo should be in accordance with official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Ervebo should be administered by a trained healthcare worker.

Posology

Individuals 1 year of age or older: one dose (1 mL) (see section 5.1).

Booster dose

The need and appropriate timing for booster dose(s) have not been established. Current available data are included in section 5.1.

Paediatric population

The posology in children 1 to 17 years of age is the same as in adults. Safety, immunogenicity and efficacy of Ervebo in children less than 1 year of age have not been established (see sections 4.8 and 5.1).

Method of administration

For precautions to be taken before administering the vaccine, see section 4.4.

For precautions regarding thawing, handling and disposal of the vaccine, see section 6.6.

Ervebo should be administered by the intramuscular (IM) route. The preferred site is the deltoid area of the non-dominant arm or in the higher anterolateral area of the thigh. Do not inject the vaccine intravascularly. No data are available for administration via the subcutaneous or intradermal routes.

Cover the vaccination injection site or any vesicles with an adequate bandage (e.g., any adhesive bandage or gauze and tape) that provides a physical barrier to protect against direct contact (see sections 4.4 and 5.3). The bandage may be removed when there is no visible fluid leakage.

The vaccine should not be mixed in the same syringe with any other vaccines or medicinal products.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1 or to rice protein listed in section 2.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity

Close monitoring is recommended following vaccination for the early signs of anaphylaxis or anaphylactoid reactions. As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of an anaphylactic event following the administration of the vaccine.

Duration of protection

Vaccination with Ervebo may not result in protection in all vaccinees. Vaccine efficacy in adults has been established in the period ≥ 10 to ≤ 31 days after vaccination, however the duration of protection is not known (see section 5.1). **The use of other Ebola control measures should therefore not be interrupted.**

Vaccination of contacts of Ebola cases should occur as soon as possible (see section 5.1).

Standard precautions when caring for patients with known or suspected Ebola disease

Vaccination with Ervebo does not eliminate the necessity of standard precautions when caring for patients with known or suspected Ebola disease. **All healthcare workers and other ancillary providers who have been vaccinated should not alter their practices with regard to safe injection, hygiene, and personal protective equipment (PPE) after vaccination.**

Healthcare workers caring for patients with suspected or confirmed Ebola virus should apply extra infection control measures to prevent contact with the patient's blood and body fluids and contaminated surfaces or materials such as clothing and bedding. Samples taken from humans and animals for investigation of Ebola infection should be handled by trained staff and processed in suitably equipped laboratories.

Vaccine administrators should counsel vaccinees to continue to protect themselves with adequate measures.

Immunocompromised individuals

Safety and efficacy of Ervebo have not been assessed in immunocompromised individuals. Immunocompromised individuals may not respond as well as immunocompetent individuals to Ervebo. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Ervebo in individuals with known immunocompromised conditions or receiving immunosuppressive therapy, including the following conditions:

- Severe humoral or cellular (primary or acquired) immunodeficiency, e.g., severe combined immunodeficiency, agammaglobulinemia, and AIDS or symptomatic HIV infection. A CD4+ T-lymphocyte count threshold for use in asymptomatic HIV-positive individuals has not been established.
- Current immunosuppressive therapy, including high doses of corticosteroid. This does not include individuals who are receiving topical, inhaled or low-dose parenteral corticosteroids (e.g., for asthma prophylaxis or replacement therapy).
- Diseases of the blood such as leukaemia, lymphomas of any type, or other malignant neoplasms affecting the haematopoietic and lymphatic systems.
- Family history of congenital or hereditary immunodeficiency, unless the immune competence of the potential vaccine recipient is demonstrated.

Pregnant and breast-feeding women

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Ervebo during pregnancy. See section 4.6.

Transmission

Vaccine virus might be present in biological fluids such as blood, urine, saliva, semen, vaginal fluids, aqueous humor, breast milk, faeces, sweat, amniotic fluid, and placenta. In clinical trials, vaccine virus RNA has been detected by PCR in the plasma of most of the adult participants. Vaccine virus RNA was mainly detected from Day 1 to Day 7. Shedding of vaccine virus has been detected by PCR in urine or saliva in 19 out of 299 adult participants and in skin vesicles in 4 out of 10 adult participants. The vaccine virus RNA was detected in a skin vesicle at 12 days post-vaccination in one of the four participants.

In a Phase 1 study, vaccine viremia and viral shedding were observed more frequently (28/39) in children and adolescents 6 to 17 years of age compared to adults. In a subsequent Phase 2 study, 31.7% (19/60) of children and adolescents 1 to 17 years of age enrolled in a shedding sub-study shed vaccine virus in saliva following vaccination. Viral shedding was observed more frequently on Day 7 and declined thereafter, with no shedding detected at Day 56.

Transmission of vaccine virus through close personal contact is accepted as a theoretical possibility. Vaccine recipients should avoid close contact with and exposure of high-risk individuals to blood and bodily fluids for at least 6 weeks following vaccination. High-risk individuals include:

- Immunocompromised individuals and individuals receiving immunosuppressive therapy (see section above),
- Pregnant or breast-feeding women (see section 4.6),

- Children <1 year of age.

Individuals who develop vesicular rash after receiving the vaccine should cover the vesicles until they heal to minimise the risk of possible transmission of vaccine virus through open vesicles. Dispose of contaminated bandages following institutional guidelines or WHO healthcare waste management policy. See section 5.3.

Parents and caregivers of young vaccinees should observe careful hygiene especially when handling bodily waste and fluids for a minimum of 6 weeks after vaccination. Disposable nappies can be sealed in double plastic bags and disposed of in household waste. See section 5.3.

Inadvertent transmission of vaccine virus to animals and livestock is also theoretically possible, see below.

Individuals administered Ervebo should not donate blood for at least 6 weeks post-vaccination.

Transmission to animals and livestock

Transmission of vaccine virus through close contact with livestock is accepted as a theoretical possibility. Vaccine recipients should attempt to avoid exposure of livestock to blood and bodily fluids for at least 6 weeks following vaccination. Individuals who develop vesicular rash after receiving the vaccine should cover the vesicles until they heal. Dispose of contaminated bandages following institutional guidelines or WHO healthcare waste management policy. See section 5.3.

Concurrent illness

Vaccination should be postponed in individuals experiencing moderate or severe febrile illness. The presence of a minor infection should not result in deferral of vaccination.

Thrombocytopenia and coagulation disorders

The vaccine should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder because bleeding or bruising may occur following an intramuscular administration in these individuals.

Protection against filovirus disease

The vaccine will not prevent disease caused by Filoviruses other than Zaire Ebola virus.

Impact to serological testing

Following vaccination with Ervebo, individuals may test positive for Ebola glycoprotein (GP) nucleic acids, antigens, or antibodies against Ebola GP, which are targets for certain Ebola diagnostic tests. Therefore, diagnostic testing for Ebola should target non-GP sections of the Ebola virus.

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, and is considered to be essentially sodium-free.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

As there are no data on co-administration of Ervebo with other vaccines, the concomitant use of Ervebo with other vaccines is not recommended.

Immune globulin (IG), blood or plasma transfusions should not be given concomitantly with Ervebo. Administration of immune globulins, blood or plasma transfusions administered 3 months before or up to 1 month after Ervebo administration may interfere with the expected immune response.

It is unknown whether concurrent administration of antiviral medication including interferons could impact vaccine virus replication and efficacy.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of Ervebo in pregnant women, or women who became pregnant after receiving the vaccine. The safety of Ervebo has not been established in pregnant women.

As there are limitations to available data, including the small number of cases, caution should be exercised in drawing conclusions. Lack of reliable data on background rates of pregnancy and neonatal outcomes in the affected regions also makes a contextual assessment of the data challenging.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Ervebo during pregnancy. Nevertheless, considering the severity of EVD, vaccination should not be withheld when there is a clear risk of exposure to Ebola infection.

Pregnancy should be avoided for 2 months following vaccination. Women of child-bearing potential should use an effective contraceptive method.

Breast-feeding

It is unknown whether the vaccine virus is secreted in human milk.

A risk to the newborns/infants from breast-feeding by vaccinated mothers cannot be excluded.

Evaluation of the vaccine virus in animal milk has not been conducted. When Ervebo is administered to female rats, antibodies against the vaccine virus were detected in offspring, likely due to acquisition of maternal antibodies via placental transfer during gestation and via lactation. See section 5.3.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to abstain from Ervebo taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. In certain circumstances, where alternatives to breast-feeding are limited, the immediate need and health benefits to the infant should be taken into consideration and balanced with the mother's need for Ervebo. Both may present compelling needs that should be considered before vaccination of the mother.

Fertility

There are no data on fertility effects in humans.

Animal studies in female rats do not indicate harmful effects (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of Ervebo on the ability to drive and use machines have been performed.

Ervebo has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

For all age groups, anaphylaxis was reported very rarely ($<1/10,000$) in clinical trials.

In adults 18 years of age and older, the most common injection-site adverse reactions reported following vaccination with Ervebo were injection-site pain (70.3%), injection-site swelling (16.7%) and injection-site erythema (13.7%). The most common systemic adverse reactions were headache (55.1%), pyrexia (39.2%), myalgia (32.5%), somnolence, reduced activity, fatigue (25.5%), arthralgia (18.6%), chills (16.7%), decreased appetite (15.2%), abdominal pain (13.0%), nausea (9.5%), arthritis (3.7%), rash (3.6%), hyperhidrosis (3.2%), and mouth ulceration (2.2%). In general, these reactions were reported within 7 days after vaccination, were mild to moderate in intensity, and had short duration (less than 1 week).

In children and adolescents 1 to 17 years of age, the most common injection-site adverse reactions reported following vaccination with Ervebo were injection-site pain (41.6%), injection-site pruritus (4.1%), injection-site swelling (3.0%) and injection-site erythema (0.5%). The most common systemic adverse reactions were pyrexia (62.2%), headache (45.7%), somnolence, reduced activity, fatigue (23.5%), decreased appetite (23.4%), myalgia (15.8%), dizziness (9.9%), crying (6.4%) and mouth ulceration (2.5%). In general, these reactions were reported within 7 days after vaccination and were mild to moderate in intensity.

Tabulated list of adverse reactions

Frequencies are reported as:

Very common ($\geq 1/10$), Common ($\geq 1/100$ to $<1/10$), Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$), Rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$), Very rare ($<1/10,000$), Not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Individuals 1 year of age and older

Table 1 shows the adverse reactions considered as being at least possibly related to vaccination and observed in recipients of Ervebo.

For adults, the frequencies listed are based on the higher frequency reported in the Phase 2/3 placebo-controlled randomised trials, Protocol 009, Protocol 012 and Protocol 016, that have included a total of 2,143 individuals.

For children and adolescents, the frequencies listed corresponds to those observed in Protocol 016, a Phase 2 placebo-controlled randomised trial, that has included a total of 609 individuals (including 95 children from 1 to 3 years old, 310 children from 3 to 11 years old, and 204 children from 12 to 17 years old).

Table 1: Tabulated summary of adverse reactions in individuals 1 year of age and older considered related to vaccination

MedDRA-System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency	
		Children and adolescents [†]	Adults*
Immune system disorders:	Anaphylactic reaction	Very rare	Very rare
Nervous system disorders:	Headache	Very common	Very common
	Dizziness	Common	Common

Gastrointestinal disorders:	Abdominal pain	Very common	Very common
	Decreased appetite	Very common	Very common
	Nausea	Common	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders:	Mouth ulceration	Common	Common
	Rash [§]	None	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders:	Arthralgia [§]	Common	Very common
	Myalgia	Very common	Very common
	Arthritis [§]	NA	Common
General disorders and administration site conditions:	Pyrexia	Very common	Very common
	Somnolence [†]	Very common	Very common
	Chills	Very common	Very common
	Crying	Common	NA [‡]
	Injection-site pain	Very common	Very common
	Injection-site erythema	Uncommon	Very common
	Injection-site pruritus	Common	Common
	Injection-site swelling	Common	Very common
	Hyperhidrosis (sweats)	Common	Common

[§]See description of selected adverse reactions.

[†]Includes: somnolence, reduced activity and fatigue.

[‡]NA (not applicable): not assessed for this population.

*The adverse reactions of abdominal pain, nausea, rash, arthralgia, chills, and hyperhidrosis occurred with a difference of <5% between vaccine and placebo groups.

*The adverse reactions of dizziness and injection-site pruritus occurred with a difference of <5% between vaccine and placebo groups.

Pyrexia was reported more frequently in younger children 1 to <3 years of age (83.2%), compared to children 3 to <12 years of age (64.8%), adolescents 12 to 17 years of age (48.3%) and adults (39.2%). Otherwise, the safety profile of Ervebo in children and adolescents 1 to 17 years of age was generally similar to that observed in adults.

Description of selected adverse reactions

Arthralgia and arthritis

Arthralgia was generally reported in the first few days following vaccination, was mild to moderate in intensity, and resolved within one week after onset. Arthritis (arthritis, joint effusion, joint swelling, osteoarthritis, monoarthritis or polyarthritis) was generally reported within the first few weeks following vaccination. In clinical trials with reports of arthritis, the median onsets were between 10 and 12 days (range from 0 to 25 days). Arthritis has been reported by participants in clinical trials at a frequency that ranged from 0% in several protocols to 23.5% in one Phase 1 study. The majority of arthritis reactions were mild to moderate in severity. The median duration of arthritis across clinical trials in which arthritis was reported ranged from 2 days to 81.5 days (including duration of recurrent arthritis) with a maximum of 330 days. The reasons for differences in arthritis reporting across trials are not known but may be due to differences in study populations or outcome reporting. In the Phase 1 study with the highest rate of arthritis, 6 of 24 patients (25%) who reported arthritis after vaccination had persistent joint symptoms two years after vaccination. In a small number of participants, the vaccine virus was recovered from joint effusion samples, suggestive of a virally-mediated process post-vaccination.

Rash

Rash was characterised in a variety of ways including generalised rash (2.3%), vesicular rash (0.5%), dermatitis (0.3%), or cutaneous vasculitis (0.01%) in clinical trials. In different trials, rash was reported with median onsets of 7.5 to 10.5 days (range from 0 to 47 days). The median durations reported were between 6 to 18 days. In 6 out of 18 participants tested, the vaccine virus was detected in rashes (described as dermatitis, vesicles or cutaneous vasculitis lesions) suggesting a virally mediated process post-vaccination.

Transient decrease in white blood cells

Transient decreases in counts of lymphocytes, neutrophils and total white blood cells in the first 3 days following vaccination have been observed very commonly in Phase 1/2 studies; these events generally

resolved after the first week post-vaccination. No adverse events of infections were observed in Phase 1/2 trials.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

4.9 Overdose

No cases of overdose have been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vaccines, Viral Vaccine, ATC code: J07BX02

Mechanism of action

Ervebo consists of a live, attenuated recombinant vesicular stomatitis virus-based vector expressing the envelope glycoprotein gene of Zaire Ebola virus (rVSVΔG-ZEBOV-GP). Immunisation with the vaccine results in an immune response and protection from Zaire Ebola Virus Disease (EVD). The relative contributions of innate, humoral and cell-mediated immunity to protection from Zaire Ebola virus are unknown.

Clinical immunogenicity and efficacy

The clinical development program included six Phase 2/3 clinical trials (Protocols 009-012, 016 and 018). All participants received a single dose of vaccine except for a subset of participants in Protocol 002 (n=30) and Protocol 016 (n=399) who received two doses.

Clinical efficacy

Clinical efficacy of Ervebo in adults was assessed in Protocol 010.

Protocol 010 (Ring vaccination study) was a Phase 3 open-label cluster-randomised trial of ring vaccination (vaccinating contacts and contacts of contacts [CCCs] of index Ebola cases) which evaluated efficacy and safety of Ervebo in Guinea. In this trial, 9,096 participants ≥ 18 years of age who were considered CCCs of an index case with laboratory-confirmed EVD were randomised to immediate (4,539 participants in 51 clusters) or 21 days delayed (4,557 participants in 47 clusters) vaccination with Ervebo. Of those 9,096 participants, 4,160 received Ervebo (2,119 participants were vaccinated in the immediate arm and 2,041 participants were vaccinated in the delayed arm). The median age of consenting CCCs was 35 years old. The final primary analysis included 2,108 participants (51 clusters) vaccinated in the immediate arm and 1,429 participants (46 clusters) eligible and consented on Day 0 in the delayed arm.

The final primary analysis was to assess efficacy against laboratory confirmed EVD by comparing incidence of cases occurring 10 to 31 days post-randomisation for those vaccinated in the immediate vaccination rings versus incidence of cases for participants who consented on Day 0 in the delayed vaccination rings. Vaccine efficacy was 100% (unadjusted 95% CI: 63.5% to 100%; 95% CI adjusted for multiplicity: 14.4% to 100%) (0 cases in the immediate arm; 10 cases in 4 rings in the delayed arm). Randomisation was stopped after an interim analysis with a $p=0.0036$ that did not meet the pre-specified alpha level of 0.0027. Of the 10 cases, 7 were in contacts, and 3 in contacts-of-contacts. Uncertainties remain as to the level, duration and type of protection given the methodological limitations and the exceptional circumstances experienced during the trial.

Clinical immunogenicity

No immune correlates of protection have been defined.

Protocol 009, named Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia (PREVAIL) was a Phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial which evaluated the safety and immunogenicity of Ebola vaccine candidates including Ervebo. This trial compared Ervebo to normal saline placebo in 1,000 adults ≥ 18 years of age in Liberia.

Protocol 011, named Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola (STRIVE) was a Phase 2/3 randomised open-label trial which evaluated safety and immunogenicity of Ervebo in adults ≥ 18 years of age working in healthcare facilities or on frontline activities related to the Ebola response in Sierra Leone. In this trial, 8,673 adult participants were enrolled and 8,651 with valid consents randomised to immediate (within 7 days of enrolment) or deferred (18 to 24 weeks after enrolment) vaccination with Ervebo. An immunogenicity sub-study included 508 participants who were vaccinated and provided samples for the assessment of immunogenicity.

Protocol 012 was a Phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial which evaluated the safety and immunogenicity of three consistency lots and a high dose lot (approximately five times higher than the dose in consistency lots and dose used in other Phase 2/3 trials) of Ervebo compared to normal saline placebo. A total of 1,197 healthy participants 18 to 65 years of age were enrolled in the US, Canada, and Spain.

Protocol 016, named Partnership for Research on Ebola VACCination (PREVAC), was a Phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial which evaluated the safety and immunogenicity of Ervebo in participants who received: a single dose of Ervebo and normal saline placebo administered 56 days apart, two doses of Ervebo administered 56 days apart, or two doses of normal saline placebo. In this trial, 998 children and adolescents 1 to 17 years of age and 1,004 adults 18 years of age and older were enrolled in Guinea, Liberia, Mali and Sierra Leone.

Protocol 018 was a Phase 3 open-label trial conducted in Guinea to evaluate the safety and immunogenicity of Ervebo in vaccinated frontline workers 18 years of age and older that was implemented as Part B of the Phase 3 ring vaccination study for Protocol 010. In this trial, a total of 2,115 participants were enrolled and 2,016 participants were vaccinated with Ervebo. An immunogenicity sub-study included 1,217 participants who were vaccinated and provided samples for the assessment of immunogenicity.

Immunogenicity data were obtained in Protocol 009 in Liberia, Protocol 011 in Sierra Leone, Protocol 012 in the United States, Canada, and Europe, Protocol 016 in Guinea, Liberia, Mali, and Sierra Leone, and Protocol 018 in Guinea. Gamma irradiation of specimens (from regions involved in Ebola outbreaks) was performed to reduce risk of wild-type Ebola virus infection of laboratory workers, but increased pre-vaccination glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay (GP-ELISA) immune responses by approximately 20% and decreased post-vaccination GP-ELISA and plaque reduction neutralisation test (PRNT) immune responses by approximately 20%. Samples from Protocol 012 were not gamma irradiated. Absence of gamma irradiation, lower baseline seropositivity and other factors resulted in a higher immune response in Protocol 012.

Clinical immunogenicity in adults 18 years of age and older

Immunogenicity testing has been performed in Protocol 009, Protocol 011, Protocol 012, Protocol 016 and Protocol 018, and includes the assessment of binding immunoglobulin G (IgG) specific to purified Kikwit ZEBOV GP by validated GP-ELISA as well as validated neutralisation of vaccine virus by a PRNT.

As shown in Tables 2 and 3, the geometric mean titres (GMT) of GP-ELISA and PRNT increased from pre-vaccination to post-vaccination.

Over 93.8% of vaccine recipients from Protocols 009, 011, 012, 016 and 018 met seroresponse criteria defined as a ≥ 2 -fold increase from baseline and ≥ 200 EU/mL at any time post-vaccination by GP-ELISA and over 80.0% of participants met seroresponse criteria defined as a ≥ 4 -fold increase from baseline at any time post-vaccination by PRNT. Over 80.3% of participants continued to meet the seroresponse criteria for GP-ELISA and over 63.8% of vaccine recipients continued to meet seroresponse criteria for PRNT at 12 months. The clinical relevance of the immunogenicity data is currently not known.

Table 2: Summary of geometric mean titres for the GP-ELISA in adults 18 years of age and older from Protocols 009, 011, 012, 016 and 018 clinical trials

Time point	GMT (n) [95% CI]				
	Protocol 009 [†]	Protocol 011 [†]	Protocol 012 [‡]	Protocol 016 [†]	Protocol 018 [†]
Baseline	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]
Month 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]
Month 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]
Month 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
Month 24	766.3 (441) [705.0, 832.9]	NA	920.3 (303) [820.4, 1,032.3]	NA	NA
Month 36	755.7 (434) [691.6, 825.7]	NA	NA	NA	NA
Month 48	835.4 (400) [769.3, 907.2]	NA	NA	NA	NA
Month 60	785.9 (397) [722.3, 855.2]	NA	NA	NA	NA
The Full Analysis Set population was the primary population for the immunogenicity analyses in Protocols 009, 011 and 018 and consists of all vaccinated participants with serology data and had a serum sample collected within an acceptable day range. The Per-Protocol Immunogenicity Population was the primary population for the immunogenicity analyses in Protocol 012 and includes all participants who were compliant with the protocol, received vaccination, were seronegative at Day 1, and had a serum sample at one or more timepoints collected within an acceptable day range. The Per-Protocol Immunogenicity Population was the primary population for the immunogenicity analyses in Protocol 016 and includes all vaccinated participants with serology data who were compliant with the protocol and had a serum sample collected within an acceptable day range. n=Number of participants contributing to the analysis. CI=Confidence interval; GP-ELISA=Glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay (EU/mL); GMT=Geometric mean titre [§]Protocol 011 from Month 9-12 [†]Protocols 009, 011, 016 and 018 used gamma irradiation of specimens to reduce risk of wild-type Ebola virus infection of laboratory workers. [‡]Combined consistency lots group					

Table 3: Summary of geometric mean titres for the PRNT in adults 18 years of age and older from Protocols 009, 011, 012, 016 and 018 clinical trials

Time point	GMT (n) [95% CI]				
	Protocol 009 [†]	Protocol 011 [†]	Protocol 012 [‡]	Protocol 016 [†]	Protocol 018 [†]
Baseline	<35 (451) [<35, <35]	<35 (438) [<35, <35]	<35 (696) [<35, <35]	17.5 (92) [16.7, 18.4]	<35 (1,107) [<35, <35]
Month 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]
Month 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]
Month 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

Month 24	NA	NA	267.6 (302) [239.4, 299.2]	NA	NA
The Full Analysis Set population was the primary population for the immunogenicity analyses in Protocols 009, 011 and 018 and consists of all vaccinated participants with serology data and had a serum sample collected within an acceptable day range. The Per-Protocol Immunogenicity Population was the primary population for the immunogenicity analyses in Protocol 012 and includes all participants who were compliant with the protocol, received vaccination, were seronegative at Day 1, and had a serum sample at one or more timepoints collected within an acceptable day range. The Per-Protocol Immunogenicity Population was the primary population for the immunogenicity analyses in Protocol 016 and includes all vaccinated participants with serology data who were compliant with the protocol and had a serum sample collected within an acceptable day range. n=Number of participants contributing to the analysis. CI=Confidence interval; GMT=Geometric mean titre; PRNT=Plaque Reduction Neutralisation Test [§]Protocol 011 from Month 9-12 [†]Protocols 009, 011, 016 and 018 used gamma irradiation of specimens to reduce risk of wild-type Ebola virus infection of laboratory workers. [‡]Combined consistency lots group					

Paediatric population

Clinical immunogenicity in children and adolescents 1 to 17 years of age

As shown in Tables 4 and 5, the GMTs of GP-ELISA and PRNT increased from pre-vaccination to post-vaccination. In Protocol 016, 95.7% of participants met seroresponse criteria defined as a ≥ 2 -fold increase from baseline and ≥ 200 EU/mL at any time post-vaccination by GP-ELISA and 95.8% of participants met seroresponse criteria defined as a ≥ 4 -fold increase from baseline at any time post-vaccination by PRNT. At 12 months following vaccination, 93.2% of participants continued to meet the seroresponse criteria for GP-ELISA and 95.3% continued to meet seroresponse criteria for PRNT. Tables 4 and 5 provide a summary of GMTs for the GP-ELISA and for the PRNT, respectively, by age range.

Immune responses after vaccination with Ervebo in children and adolescents were non-inferior to those in adults at 1 month post-vaccination. The clinical relevance of the immunogenicity data is currently not known.

Table 4: Summary of geometric mean titres for the GP-ELISA in children and adolescents 1 to 17 years of age from Protocol 016 clinical trial

Age	Baseline GMT (n) [95% CI]	Month 1 GMT (n) [95% CI]	Month 12 GMT (n) [95% CI]
1 to <3 Years	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 to <12 Years	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 to 17 Years	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]
The Per-Protocol Immunogenicity Population was the primary population for the immunogenicity analyses in Protocol 016 and includes all vaccinated participants with serology data who were compliant with the protocol and had a serum sample collected within an acceptable day range. n=Number of participants contributing to the analysis. CI=Confidence interval; GMT=Geometric mean titre; GP-ELISA=Glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay (EU/mL). Protocol 016 used gamma irradiation of specimens to reduce risk of wild-type Ebola virus infection of laboratory workers.			

Table 5: Summary of geometric mean titres for the PRNT in children and adolescents 1 to 17 years of age from Protocol 016 clinical trial

Age	Baseline GMT (n) [95% CI]	Month 1 GMT (n) [95% CI]	Month 12 GMT (n) [95% CI]
1 to <3 Years	17.5 (39) [<0, <0]	321.0 (33) [231.1, 445.7]	494.7 (32) [386.5, 633.3]
3 to <12 Years	17.9 (134) [16.9, 18.8]	280.4 (114) [241.3, 325.7]	312.7 (88) [271.0, 360.8]

12 to 17 Years	17.5 (111) [17.4, 17.6]	273.3 (119) [237.5, 314.6]	251.7 (85) [215.7, 293.7]
The Per-Protocol Immunogenicity Population was the primary population for the immunogenicity analyses in Protocol 016 and includes all vaccinated participants with serology data who were compliant with the protocol and had a serum sample collected within an acceptable day range. n=Number of participants contributing to the analysis. CI=Confidence interval; GMT=Geometric mean titre; PRNT=Plaque Reduction Neutralisation Test Protocol 016 used gamma irradiation of specimens to reduce risk of wild-type Ebola virus infection of laboratory workers.			

Clinical Immunogenicity in Participants Receiving a Booster Dose

Although an increase in antibody responses was observed in children and adolescents (n=195), and adults (n=194) after a second dose of Ervebo administered on Day 56 (Protocol 016), the increase in antibody titres was not maintained above the single dose regimen (n=386 children and adolescents, n=386 adults) at 12 months post-vaccination.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity and toxicity to reproduction and development.

When Ervebo was administered to female rats, antibodies against the vaccine virus were detected in foetuses and offspring, likely due to trans-placental transfer during gestation and with the acquisition of maternal antibodies during lactation, respectively (see section 4.6).

Ervebo administered to female rats had no effects on mating performance, fertility, or embryonic/foetal development.

Ervebo administered to female rats had no effects on development or behaviour of the offspring.

Environmental Risk Assessment (ERA)

The vaccine virus is a Genetically Modified Organism (GMO). An ERA was conducted to determine the potential impact of this vaccine on human health and the environment. Because this vaccine is based on VSV, a known pathogen in livestock (e.g., horses, cattle, pigs), the risk assessment included species that are relevant for the wild type (wt) VSV backbone of this vaccine.

In a biodistribution study conducted in non-human primates, vaccine virus RNA was detected in lymphoid organs up to 112 days post-vaccination. However, infectious virus was detected at Day 1 and persistent infectious virus was not detected at any subsequent timepoints measured (Days 56, 84 and 112).

Based on transient shedding data in adults and children from 1 year of age (n=5 for children from 1 to <3 years of age), the results of a toxicity study in non-human primates, and lack of horizontal transmission in pigs, the overall risk of Ervebo to human health and the environment is considered negligible. However, as a precaution, vaccinees and caregivers should attempt to avoid exposure of livestock to blood and bodily fluids from vaccinees for at least 6 weeks following vaccination to avoid the theoretical risk of spread of the vaccine virus. For young vaccinees, if possible, soiled nappies can be cleaned with appropriate detergents or disinfectants; disposable nappies can be sealed in double plastic bags and disposed of in household waste for at least 6 weeks following vaccination. People who develop vesicular rash after receiving the vaccine should cover the vesicles until they heal. Cover the vaccination site or any vesicles with an adequate bandage (e.g., adhesive bandage or gauze and tape) that provides a physical barrier to protect against direct contact with vesicle fluid (see section 4.2). The bandage may be removed when there is no visible fluid leakage. To avoid unintended

exposure to livestock, ensure medical waste and other cleaning materials do not come in contact with livestock.

See sections 4.4 and 6.6 for further information.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Recombinant human serum albumin
Trometamol buffer
Water for injections
Hydrochloric acid (for pH-adjustment)
Sodium hydroxide (for pH-adjustment)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store and transport frozen at -80°C to -60°C.

After thawing, the vaccine should be used immediately; however, in-use stability data have demonstrated that once thawed, the vaccine can be stored for up to 14 days at 2°C to 8°C prior to use. At the end of 14 days, the vaccine should be used or discarded. Upon removal from the freezer, the product should be marked with both the date that it was taken out of the freezer and also a new discard date (in place of the labelled expiry date). Once thawed, the vaccine cannot be re-frozen.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Solution for 1 dose in a vial (type I glass) with a stopper (chlorobutyl) and a flip-off plastic cap with aluminium seal.

Pack size of 10 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

- The vaccine is stored frozen at -80°C to -60°C and should be removed from the freezer and thawed in less than 4 hours until no visible ice is present. Do not thaw the vial in a refrigerator as it is not guaranteed that the vial will thaw in less than 4 hours. The thawed vial should then be gently inverted several times prior to withdrawal with the syringe. The vaccine should appear as a colourless to slightly brownish-yellow liquid with no particulates visible. Discard the vaccine if particulates are present.
- Withdraw the entire content of the vaccine from the vial using a sterile needle and syringe.

If feasible, the waste liquid from eye washes should be collected and decontaminated before discarding into the drain.

Any unused vaccine or waste material should be disposed in compliance with the institutional guidelines for genetically modified organisms or biohazardous waste, as appropriate.

If breakage/spillage were to occur, disinfectants such as aldehydes, alcohols and detergents are proven to reduce viral infection potential after only a few minutes.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

Package leaflet: Information for the user

Ervebo Solution for injection

Ebola Zaire Vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP, live)

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you or your child is vaccinated because it contains important information for you or your child.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your healthcare worker.
- If you or your child gets any side effects, talk to your healthcare worker. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Ervebo is and what it is used for
2. What you need to know before you or your child receives Ervebo
3. How Ervebo is given
4. Possible side effects
5. How to store Ervebo
6. Contents of the pack and other information

1. What Ervebo is and what it is used for

- Ervebo is a vaccine for people who are 1 year of age and older.
- Ervebo is given to protect people from getting Ebola virus disease caused by the Zaire Ebola virus, which is a type of Ebola virus. This vaccine will not protect against the other types of Ebola virus.
- Because Ervebo does not contain the whole Ebola virus, it cannot give people Ebola virus disease.

Your healthcare worker may recommend receiving this vaccine in an emergency involving the spread of Ebola virus disease.

What is Ebola?

- Ebola is a serious disease caused by a virus. If people get Ebola, it can kill them. People catch Ebola from people or animals who are infected with Ebola or who died from Ebola.
- People can catch Ebola from blood and body fluids like urine, stools, saliva, vomit, sweat, breast milk, semen and vaginal fluids of people who are infected with Ebola virus.
- People can also catch Ebola from things that have touched the blood or body fluids of a person or animal with Ebola (like clothes or objects in direct contact).
- Ebola is not spread through the air, water or food.

Your healthcare worker will talk to you and then together you can decide if you or your child should receive this vaccine.

2. What you need to know before you or your child receives Ervebo

Do not receive Ervebo if you:

- are allergic to Ervebo, rice, or any of the other ingredients of this vaccine (listed in section 6).

You should not receive Ervebo if any of the above apply to you. If you are not sure, talk to your healthcare worker.

Warnings and precautions

This vaccine might not protect everyone who receives it and the length of time you are protected from Ebola by Ervebo is not known.

Continue to follow your healthcare worker's recommendations to protect yourself from Ebola infection after you get this vaccine.

Hand washing:

Washing your hands correctly is the most effective way to prevent the spread of dangerous germs, like Ebola virus. It reduces the number of germs on the hands and so reduces their spread from person to person.

Proper hand washing methods are described below:

- Use soap and water when hands are soiled with dirt, blood, or other body fluids. There is no need to use antimicrobial soaps for washing hands.
- Use alcohol-based hand sanitiser when hands are not dirty. Do not use alcohol-based hand sanitiser when hands are soiled with dirt, blood, or other body fluids.

In an area affected by Ebola:

While in an area affected by Ebola, it is important to avoid the following:

- Contact with blood and body fluids (such as urine, faeces, saliva, sweat, vomit, breast milk, semen, and vaginal fluids).
- Items that may have come in contact with an infected person's blood or body fluids (such as clothes, bedding, needles, and medical equipment).
- Funeral or burial rituals that require handling the body of someone who died from Ebola.
- Contact with bats, apes and monkeys or with blood, fluids and raw meat prepared from these animals (bushmeat) or meat from an unknown source.
- Contact with semen from a man who had Ebola. You should follow safe sex practices until you know the virus is gone from the semen.

In case of rash:

If you get a rash where the skin is broken after receiving Ervebo, cover it until it heals. Put the used plasters and bandages in a sealed container, if possible, and throw them in the waste bin to make sure that people with a weak immune system or animals do not come into contact with the plasters and bandages.

Taking care of children that have received Ervebo:

For at least 6 weeks after children receive this vaccine, it is important that you wash your hands thoroughly after you have been in contact with blood or body fluids of vaccinated children. If possible clean soiled nappies with appropriate detergents/disinfectants or if using disposable nappies, seal them in double plastic bag and dispose of them in the household waste.

Talk to your healthcare worker before you receive Ervebo if you:

Have had allergic reactions to vaccines or medicines

- If you have ever had an allergic reaction to a vaccine or medicine, talk to your healthcare worker before you receive this vaccine.

Have a weak immune system

If your immune system is weak (which means your body is less able to fight off diseases), you might not be able to receive Ervebo. You might have a weak immune system if:

- you have HIV infection or AIDS,
- you are taking certain medicines that make your immune system weak such as immunosuppressants or corticosteroids,
- you have cancer or a blood problem that makes your immune system weak,
- a member of your family has a weak immune system.

If you think you might have a weak immune system, ask your healthcare worker if you should receive this vaccine. If you do get the vaccine and have a weak immune system, the vaccine may not work as well as in people with a normal immune system.

Are in contact with vulnerable individuals

Tell your healthcare worker if in the 6 weeks after you receive Ervebo you might be in close contact with or in the same household as:

- babies who are less than 1 year old,
- someone who may be pregnant or breast-feeding,
- someone who has a weak immune system.

This is because you could pass on the virus in the vaccine to them through your body fluids.

Plan to donate blood

- Do not donate blood for at least 6 weeks after you receive this vaccine.

Are in contact with farm animals

- Make sure your blood or body fluids do not come into close contact with farm animals for at least 6 weeks after you receive this vaccine. This is because of a possibility that you could pass on the virus in the vaccine to the animals.

Have a fever (high temperature)

- If you have a fever (high temperature), you should talk to your healthcare worker before receiving Ervebo. The vaccination may have to be delayed until your fever is gone.
- A minor infection such as a cold should not be a problem but talk to your healthcare worker before receiving Ervebo.

Have a bleeding disorder or bruise easily

- Tell your healthcare worker if you have a problem with bleeding or you bruise easily. Ervebo might make you bleed or bruise where the vaccine is injected.

Testing for Ebola after you receive Ervebo

- You may test positive for Ebola virus after you receive Ervebo. This does not mean that you have Ebola. Tell your healthcare worker that you have received Ervebo. Your healthcare worker might need to do another test.

Children younger than 1 year of age

If your child is under 1 year old, talk to your healthcare worker. It is not known if this medicine is safe and works in children under 1 year old.

Other medicines and Ervebo

Tell your healthcare worker if you are taking, have recently taken or might take any other medicines or vaccines.

No studies have looked at how other medicines or vaccines and Ervebo might interact with each other. Use of Ervebo with other vaccines is not recommended.

If you plan to receive blood or blood products

Do not receive this vaccine at the same time that you get blood or blood products. Ervebo might not work as well if you get blood or blood products 3 months before or up to 1 month after vaccination.

Pregnancy and breast-feeding

- If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your healthcare worker for advice before you receive this vaccine. They will help you decide if you should receive Ervebo.
- Do not become pregnant for 2 months after you receive Ervebo. Women who are able to become pregnant should use an effective method of birth control. It is not known if Ervebo will harm the mother or the unborn baby. It is also not known if it can pass to the baby through breast milk.
- If you might be in close contact with, or in the same household as someone who may be pregnant or breast-feeding during the 6 weeks after you receive Ervebo, tell your healthcare worker. This is because you could pass the vaccine to them through your body fluids.

Ervebo contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How Ervebo is given

Ervebo is given by a healthcare worker. It is given as a single injection (dose of 1 mL) in the top of the arm or the outside of the thigh.

If you have any further questions on the use of this vaccine, ask your healthcare worker.

4. Possible side effects

Like all vaccines, Ervebo can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects:

Serious side effects are rare. Get medical care right away if you or your child has symptoms of an allergic reaction, which may include:

- wheezing or trouble breathing,
- swelling of the face, lips, tongue, or other parts of the body,
- generalised itching, redness, flushing or itchy bumps on the skin.

Other side effects in adults 18 years and older:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Headache,
- Joint pain,
- Muscle aches,
- Fever,
- Feeling tired,
- Chills,
- Pain, swelling, or redness at the injection-site,
- Eating less than usual,
- Stomach pain.

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Nausea,
- Skin rash,

- Joint swelling,
- Excessive sweating,
- Feeling dizzy,
- Mouth sores,
- Itching at the injection site.

Certain white blood cell counts can decrease below normal after vaccination but this decrease has not resulted in illness and the counts return to normal.

Most side effects go away within a few days. Joint pain and swelling may last for weeks or months in some people. In some people joint pain and swelling may come back after initially going away.

Side effects in children and adolescents 1 to 17 years of age:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Headache,
- Eating less than usual,
- Muscle aches,
- Fever,
- Feeling tired,
- Chills,
- Pain where your child got this vaccine,
- Stomach pain.

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Joint pain,
- Nausea,
- Feeling dizzy,
- Excessive sweating,
- Mouth sores,
- Crying,
- Swelling or itching where your child got this vaccine.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- Redness where your child got this vaccine.

Tell your healthcare worker if you or your child gets any of the side effects listed above.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your healthcare worker. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Ervebo

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial label and the outer carton after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store and transport frozen at -80°C to -60°C.
- After thawing, the vaccine should be used immediately. However, once thawed, the vaccine can be stored for up to 14 days at 2°C to 8°C before use. Discard the vaccine if it is not used by the end of 14 days. Once thawed, the vaccine cannot be re-frozen.
- Upon removal from the freezer, the product should be marked with both the date that it was taken out of the freezer and also a new discard date (in place of the labelled expiry date).
- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

- Do not use this vaccine if you notice particles in the liquid.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your healthcare worker how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Ervebo contains

The active substance is a living Vesicular Stomatitis Virus. The surface protein of the virus has been replaced with that of Zaire Ebola Virus (rVSVΔG-ZEBOV-GP).

One dose (1 mL) contains:

Ebola Zaire Vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2} live, attenuated) ≥ 72 million pfu³

¹Recombinant Vesicular Stomatitis Virus (rVSV) strain Indiana with a deletion of the VSV envelope glycoprotein (G) replaced with the Zaire Ebola Virus (ZEBOV) Kikwit 1995 strain surface glycoprotein (GP)

²Produced in Vero cells

³pfu= plaque-forming units

This product contains genetically modified organisms (GMOs).

This vaccine contains a trace amount of rice protein.

This vaccine contains less than 1 mmol (23 mg) of sodium per dose.

The other excipients are recombinant human serum albumin, trometamol buffer, water for injections, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

What Ervebo looks like and contents of the pack

- Ervebo is a solution for injection.
- Ervebo is a colourless to slightly brownish-yellow liquid.
- Ervebo is available in a pack of 10 vials.

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
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@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@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.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Algeria

MSD Algeria
 Tel: +213770 886120
 dpoc.algeria@merck.com

Egypt, Libya, Sudan, Yemen

MSD Egypt
 Tel: +20 226145100
 dpoc_egypt@merck.com

**Benin, Burkina Faso, Burundi, Cameroon,
 Central African Republic, Chad, Comoros,
 Cote d'Ivoire, Democratic Republic of Congo,
 Djibouti, Gabon, Guinea, Madagascar, Mali,
 Mauritania, Mauritius, Morocco, Niger,
 Republic of Congo, Rwanda, Senegal,
 Togo, Tunisia**

MSD Morocco
 Tel: +212522423223
 dpoc_fa@merck.com

**Angola, Botswana, Cape Verde, Equatorial
 Guinea, Eritrea, Ethiopia, Gambia, Ghana,
 Guinea Bissau, Kenya, Lesotho, Liberia,
 Malawi, Mozambique, Namibia, Nigeria,
 SAO Tome, Seychelles, Sierra Leone,
 Somalia,**

**South Africa, Sudan (South), Swaziland,
 Tanzania, Uganda, Zambia, Zimbabwe**
 MSD South Africa
 Tel: +27(0)11 655 3000
 dpoc_zaf@merck.com

This leaflet was last revised in 03/2024

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

<----->

The following information is intended for healthcare professionals only:

Standard precautions when caring for patients with known or suspected Ebola disease

Vaccination with Ervebo does not eliminate the necessity of standard precautions when caring for patients with known or suspected Ebola disease. **All healthcare workers, and other ancillary providers who have been vaccinated, should not alter their practices with regard to safe injection, hygiene, and personal protective equipment (PPE) after vaccination.**

Standard precautions, as outlined by WHO, include the following:

- Basic hand hygiene
- Respiratory hygiene
- Use of PPE (to block splashes or other contact with infected materials)
- Safe injection practices
- Safe burial practices

Healthcare workers caring for patients with suspected or confirmed Ebola virus should apply extra infection control measures to prevent contact with the patient's blood and body fluids and contaminated surfaces or materials such as clothing and bedding. When in close contact (within 1 metre) of patients with Ebola Virus Disease, healthcare workers should wear face protection (a face

shield or a medical mask and goggles), a clean, non-sterile long-sleeved gown, and gloves (sterile gloves for some procedures).

Laboratory workers are also at risk. Samples taken from humans and animals for investigation of Ebola infection should be handled by trained staff and processed in suitably equipped laboratories.

Vaccine administrators should counsel vaccinees to continue to protect themselves with the following measures:

- Hand washing
- Avoid contact with blood and body fluids
- Safe burial practices
- Safe sex
- Avoid contact with bats and non-human primates or blood, fluids and raw meat prepared from these animals (bushmeat) or meat from an unknown source.

Instructions on the handling of the vaccine before administration

- Ervebo is stored frozen at -80°C to -60°C and should be removed from the freezer and thawed in less than 4 hours until no visible ice is present. Do not thaw the vial in a refrigerator as it is not guaranteed that the vial will thaw in less than 4 hours. The thawed vial should then be gently inverted several times prior to withdrawal with the syringe.
- After thawing, Ervebo should be used immediately; however, in-use stability data have demonstrated that once thawed, the vaccine can be stored for up to 14 days at 2°C to 8°C prior to use. At the end of 14 days, the vaccine should be used or discarded. Upon removal from the freezer, the product should be marked with both the date that it was taken out of the freezer and also a new discard date (in place of the labelled expiry date). Once thawed, the vaccine cannot be re-frozen.
- Ervebo is a colourless to slightly brownish-yellow liquid. Discard the vaccine if particulates are present.
- Ervebo should be administered intramuscularly. Do not inject the vaccine intravascularly. No data are available for administration via the subcutaneous or intradermal routes.
- Ervebo should not be mixed in the same syringe with any other vaccines or medicinal products.
- Withdraw the entire content of Ervebo from the vial using a sterile needle and syringe. The preferred injection-site is the deltoid area of the non-dominant arm or in the higher anterolateral area of the thigh. Cover the injection site with gauze or bandage (e.g., any adhesive bandage or gauze and tape) that provides a physical barrier to protect against direct contact with vesicle fluid. The bandage may be removed when there is no visible fluid leakage.
- Any unused vaccine or waste material should be disposed of in compliance with the institutional guidelines for genetically modified organisms or biohazardous waste, as appropriate. If breakage/spillage were to occur, disinfectants such as aldehydes, alcohols and detergents are proven to reduce viral infection potential after only a few minutes. If feasible, the waste liquid from eye washes should be collected and decontaminated before discarding into the drain.

NOTICE

▼ 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 contre Ebola Zaïre (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2}, vivant, atténué) ≥ 72 millions d'ufp³
¹Virus 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
²Produit sur cellules Vero
³ufp = 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 1 an 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 1 an ou plus : une dose (1 mL) (voir rubrique 5.1).

Dose de rappel

La nécessité et le moment approprié d'une ou plusieurs doses de rappel n'ont pas été établis. Les données disponibles actuelles sont incluses dans la rubrique 5.1.

Population pédiatrique

La posologie chez les enfants âgés de 1 à 17 ans est la même que chez les adultes. La sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité d'Ervebo chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas encore été établies (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Mode d'administration

Pour les précautions à prendre avant l'administration du 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 pour protéger du 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 mentionnés à la rubrique 6.1 ou à la protéine de riz mentionnée à la 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 anaphylactiques après la vaccination. Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement et une surveillance médicale appropriés doivent toujours être facilement disponibles en cas de réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.

Durée de la protection

La vaccination par Ervebo peut ne pas protéger toutes les personnes vaccinées. L'efficacité du vaccin chez les adultes a été établie sur la période ≥ 10 jours et ≤ 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 doit donc pas être interrompue.**

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 fièvre d'Ebola connue ou suspectée

La vaccination par Ervebo ne dispense pas de la nécessité d'appliquer les précautions standards pour la prise en charge des patients atteints d'une fièvre d'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, à l'hygiène et aux équipements de protection individuelle (EPI) après la vaccination.**

Les professionnels de santé dispensant des soins à des patients atteints d'une infection au virus 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 ou 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 sécurité 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 immunodéprimées ou recevant un traitement immunosuppresseur, y compris dans les cas suivants :

- Déficit immunitaire humoral ou cellulaire (primaire ou acquis) sévère, par exemple déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie et SIDA ou infection à VIH symptomatique. Aucune valeur seuil pour la numération des 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 corticostéroïdes. Cela n'inclut pas les personnes qui reçoivent des corticostéroïdes 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 la leucémie, les lymphomes de tout type ou autres tumeurs malignes touchant les systèmes hématopoïétique et lymphatique.
- Antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale ou héréditaire, sauf si l'immunocompétence du potentiel sujet à vacciner est démontrée.

Femmes enceintes et allaitement

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'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. Lors d'essais cliniques, l'ARN du virus vaccinal a été détecté par amplification en chaîne par polymérase dans le plasma de la plupart des participants adultes. L'ARN du virus vaccinal a été principalement détecté du Jour 1 au Jour 7. L'excrétion du virus vaccinal a été détectée par amplification en chaîne par polymérase dans l'urine ou la salive chez 19 des 299 participants adultes et dans les vésicules cutanées chez 4 des 10 participants adultes. L'ARN du virus vaccinal a été détecté dans une vésicule cutanée 12 jours après la vaccination chez l'un des quatre participants.

Dans une étude de phase 1, la virémie liée au vaccin et l'excrétion virale ont été observées plus fréquemment (28/39) chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans que chez les adultes. Dans une étude de phase 2 ultérieure, 31,7 % (19/60) des enfants et adolescents de 1 à 17 ans participant à une sous-étude sur l'excrétion ont excrété le virus vaccinal dans la salive après vaccination. L'excrétion virale a été observée plus fréquemment au Jour 7 et a diminué par la suite. Aucune excrétion n'a été détectée au Jour 56.

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 incluent :

- 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 un rash vésiculeux 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.

Les parents et les aidants des jeunes vaccinés doivent observer une hygiène rigoureuse, en particulier lorsqu'ils manipulent des déchets et des fluides corporels, pendant au moins 6 semaines après la vaccination. Les couches jetables peuvent être placées dans des doubles sacs en plastique et jetées avec les ordures ménagères. 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 donner 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 considérée comme théoriquement possible. Les sujets vaccinés 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 un rash vésiculeux 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.

Maladie concomitante

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

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Le vaccin doit être administré avec prudence aux personnes atteintes de thrombopénie ou de tout trouble de la coagulation, car des saignements ou des bleus peuvent survenir à la suite d'une administration intramusculaire chez ces personnes.

Protection contre les maladies à filovirus

Le vaccin ne préviendra pas les maladies provoquées par les filovirus autres que le virus Ebola Zaïre.

Impact sur les tests sérologiques

Après la vaccination par 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 de 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 d’Ervebo avec d’autres vaccins, l’utilisation 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 concomitance avec Ervebo. L’administration d’immunoglobulines, de transfusions de sang ou de plasma 3 mois avant ou jusqu’à 1 mois après l’administration d’Ervebo peut interférer avec la réponse immunitaire attendue.

On ignore si l’administration concomitante de médicaments antiviraux, y compris les interférons, pourrait avoir un impact sur la réplication et l’efficacité du virus vaccinal.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l’utilisation d’Ervebo chez la femme enceinte ou chez les femmes ayant déclaré une grossesse après avoir été vaccinées. La sécurité d’Ervebo n’a pas été établie chez la femme enceinte.

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 effectuées chez l’animal n’ont pas mis en évidence d’effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (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 MVE, 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 à des 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 doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit de s'abstenir du traitement avec Ervebo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement 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 concernant les effets sur la fertilité chez l'Homme.

Les études effectuées chez l'animal, menée chez des rates, n'ont pas mis en évidence 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 menée concernant les effets d'Ervebo sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Ervebo n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Pour tous les groupes d'âge, l'anaphylaxie a été déclarée très rarement (<1/10 000) lors d'essais cliniques.

Chez les adultes de 18 ans et plus, les réactions indésirables les plus fréquentes au site d'injection déclarées après la vaccination par Ervebo étaient : douleur au site d'injection (70,3 %), tuméfaction au site d'injection (16,7 %) et érythème au site d'injection (13,7 %). Les réactions indésirables systémiques les plus fréquentes étaient : céphalée (55,1 %), fièvre (39,2 %), myalgie (32,5 %), somnolence, diminution de l'activité, fatigue (25,5 %), arthralgie (18,6 %), frissons (16,7 %), appétit diminué (15,2 %), douleur abdominale (13,0 %), nausée (9,5 %), arthrite (3,7 %), rash (3,6 %), hyperhidrose (3,2 %) et ulcération buccale (2,2 %). En général, ces réactions étaient déclarées dans les 7 jours suivant la vaccination, d'intensité légère à modérée et de courte durée (moins d'1 semaine).

Chez les enfants et les adolescents de 1 à 17 ans, les réactions indésirables les plus fréquentes au site d'injection déclarées après la vaccination par Ervebo étaient : douleur au site d'injection (41,6 %), prurit au site d'injection (4,1 %), tuméfaction au site d'injection (3,0 %) et érythème au site d'injection (0,5 %). Les réactions indésirables systémiques les plus fréquentes étaient : fièvre (62,2 %), céphalée (45,7 %), somnolence, diminution de l'activité, fatigue (23,5 %), appétit diminué (23,4 %), myalgie (15,8 %), sensation vertigineuse (9,9 %), pleurs (6,4 %) et ulcération buccale (2,5 %). En général, ces réactions étaient déclarées dans les 7 jours suivant la vaccination et étaient d'intensité légère à modérée.

Liste tabulée des réactions indésirables

Les fréquences sont indiquées comme suit :

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

Personnes de 1 an et plus

Le tableau 1 présente les réactions indésirables considérées comme étant au moins possiblement liées à la vaccination et observées chez les sujets ayant reçu Ervebo.

Pour les adultes, les fréquences indiquées sont basées sur la fréquence plus élevée déclarée lors des essais randomisés de phase 2/3 contrôlés contre placebo, protocole 009, protocole 012 et protocole 016, comprenant un total de 2 143 personnes.

Pour les enfants et les adolescents, les fréquences indiquées correspondent à celles observées dans le protocole 016, un essai randomisé de phase 2 contrôlé contre placebo, comprenant un total de 609 personnes (dont 95 enfants de 1 à 3 ans, 310 enfants de 3 à 11 ans et 204 enfants de 12 à 17 ans).

Tableau 1 : résumé tabulé des réactions indésirables chez les personnes de 1 an et plus considérées comme liées à la vaccination

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Réactions indésirables	Fréquence	
		Enfants et adolescents [†]	Adultes*
Affections du système immunitaire :	Réaction anaphylactique	Très rare	Très rare
Affections du système nerveux :	Céphalée	Très fréquent	Très fréquent
	Sensation vertigineuse	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales :	Douleur abdominale	Très fréquent	Très fréquent
	Appétit diminué	Très fréquent	Très fréquent
	Nausée	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Ulcération buccale	Fréquent	Fréquent
	Rash [§]	Aucun	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	Arthralgie [§]	Fréquent	Très fréquent
	Myalgie	Très fréquent	Très fréquent
	Arthrite [§]	SO	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	Fièvre	Très fréquent	Très fréquent
	Somnolence [†]	Très fréquent	Très fréquent
	Frissons	Très fréquent	Très fréquent
	Pleurs	Fréquent	SO [‡]
	Douleur au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent
	Érythème au site d'injection	Peu fréquent	Très fréquent
	Prurit au site d'injection	Fréquent	Fréquent
	Tuméfaction au site d'injection	Fréquent	Très fréquent
	Hyperhidrose (sueurs)	Fréquent	Fréquent

[§]Voir description des réactions indésirables sélectionnées.

[†]Inclut : somnolence, diminution de l'activité et fatigue.

[‡]SO (sans objet) : absence d'évaluation pour cette population.

*Les réactions indésirables telles que douleur abdominale, nausée, rash, arthralgie, frissons et hyperhidrose sont survenues avec une différence de <5 % entre le groupe vacciné et le groupe placebo.

*Les réactions indésirables telles que les sensations vertigineuses et le prurit au site d'injection sont survenues avec une différence de <5 % entre le groupe vacciné et le groupe placebo.

La fièvre a été déclarée plus fréquemment chez les jeunes enfants de 1 à <3 ans (83,2 %) que chez les enfants de 3 à <12 ans (64,8 %), les adolescents de 12 à 17 ans (48,3 %) et les adultes (39,2 %). Par ailleurs, le profil de tolérance d'Ervebo chez les enfants et les adolescents de 1 à 17 ans était généralement similaire à celui observé chez les adultes.

Description de réactions indésirables sélectionnées

Arthralgie et arthrite

L'arthralgie a généralement été déclarée dans les premiers jours suivant la vaccination, était d'intensité légère à modérée et a disparu dans la semaine suivant son apparition. L'arthrite (arthrite, épanchement articulaire, tuméfaction articulaire, arthrose, monoarthrite ou polyarthrite) a généralement été déclarée dans les premières semaines suivant la vaccination. Dans les études cliniques avec des cas d'arthrite déclarés, le délai d'apparition médian était compris entre 10 et 12 jours (fourchette de 0 à 25 jours). L'arthrite a été rapportée par les participants 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 déclarés était de 2 jours à 81,5 jours (dont la durée des arthrites récurrentes) avec un maximum de 330 jours. Les raisons des différences de déclarations d'arthrite parmi les études cliniques ne sont pas connues, mais elles peuvent s'expliquer par les 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 déclaré des arthrites après vaccination ont présenté des symptômes articulaires persistants deux ans après la vaccination. Chez un petit nombre de participants, le virus vaccinal a été retrouvé dans des échantillons d'épanchement articulaire, ce qui suggère un processus à médiation virale après la vaccination.

Rash

Le rash s'est manifesté sous différentes formes au cours des essais cliniques, notamment rash généralisé (2,3 %), rash vésiculeux (0,5 %), dermatite (0,3 %) ou vasculite cutanée (0,01 %). Dans les différents essais, le rash était déclaré avec un délai d'apparition médian de 7,5 à 10,5 jours (fourchette de 0 à 47 jours). La durée médiane déclarée était comprise entre 6 et 18 jours. Chez 6 des 18 participants étudiés, le virus vaccinal a été détecté dans des rash (décrits comme dermatite, vésicules ou lésions de vasculite cutanée), ce qui suggère un processus à médiation virale après la 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 disparaissaient 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.

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.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été déclaré.

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 par le vaccin entraîne une réponse immunitaire et protège contre la maladie à virus Ebola Zaïre (MVE). Les contributions relatives de l'immunité innée, humorale et à médiation cellulaire dans la protection contre le virus Ebola Zaïre sont inconnues.

Immunogénicité et efficacité cliniques

Le programme de développement clinique comprenait six essais cliniques de phase 2/3 (protocoles 009 à 012, 016 et 018). Tous les participants ont reçu une dose unique de vaccin, à l'exception d'un sous-ensemble de participants du protocole 002 (n = 30) et du protocole 016 (n = 399), qui ont reçu deux doses.

Efficacité clinique

L'efficacité clinique d'Ervebo chez l'adulte 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 de contacts [CCC] des cas index d'Ebola) qui a évalué l'efficacité et la sécurité d'Ervebo en Guinée. Dans cet essai, 9 096 participants âgés de 18 ans et plus ayant été considérés comme des CCC d'un cas index avec une MVE confirmée biologiquement ont été randomisés pour une vaccination par Ervebo soit immédiate (4 539 participants dans 51 groupes), soit différée de 21 jours (4 557 participants dans 47 groupes). Parmi les 9 096 participants, 4 160 ont reçu Ervebo (2 119 participants ont été vaccinés dans le bras vaccination immédiate et 2 041 participants dans le bras vaccination différée). L'âge médian des CCC consentants était de 35 ans. L'analyse principale finale incluait 2 108 participants (51 groupes) vaccinés dans le bras vaccination immédiate et 1 429 participants (46 groupes) éligibles et consentants au 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 participants qui étaient vaccinés dans les anneaux de vaccination immédiate à l'incidence des cas chez ceux ayant donné leur consentement au Jour 0 dans les anneaux de vaccination différée. L'efficacité du vaccin était de 100 % (IC à 95 % non ajusté : 63,5 % à 100 %, IC à 95 % ajusté pour la multiplicité : 14,4 % 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 pré-spécifié de 0,0027. Parmi les 10 cas, 7 étaient des contacts et 3 des contacts de contacts. Des incertitudes demeurent quant au niveau, à la durée et au type de protection, en raison des limitations méthodologiques et des circonstances exceptionnelles de l'essai.

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 un essai de phase 2 randomisé, en double aveugle, contrôlé 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 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 participants adultes ont été inclus et 8 651 participants 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 participants 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 participants sains âgés de 18 à 65 ans ont été inclus aux États-Unis, au Canada et en Espagne.

Le protocole 016, intitulé Partnership for Research on Ebola VACCination (Partenariat pour la recherche sur la vaccination contre Ebola, PREVAC), était un essai de phase 2, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo qui a évalué la tolérance et l'immunogénicité d'Ervebo chez les participants ayant reçu : une dose unique d'Ervebo et un placebo (solution saline normale) administrés à 56 jours d'intervalle, deux doses d'Ervebo administrées à 56 jours d'intervalle, ou deux doses de placebo (solution saline normale). Dans cet essai, 998 enfants et adolescents de 1 à 17 ans et 1 004 adultes de 18 ans et plus ont été inclus en Guinée, au Libéria, au Mali et en Sierra Leone.

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

Les données d'immunogénicité ont été obtenues au cours du protocole 009 au Libéria, du protocole 011 en Sierra Leone, du protocole 012 aux États-Unis, au Canada et en Europe, du protocole 016 en Guinée, au Libéria, au Mali et en Sierra Leone, et du protocole 018 en Guinée. L'irradiation gamma des échantillons (provenant de régions impliquées dans des épidémies d'Ebola) a été effectuée afin de réduire le risque d'infection au virus Ebola sauvage chez les personnels des laboratoires, mais elle a augmenté d'environ 20 % les réponses immunitaires selon le dosage d'immunoabsorption par enzyme liée des glycoprotéines (GP-ELISA) avant la vaccination et diminué d'environ 20 % les réponses immunitaires selon le test GP-ELISA et le test de séroneutralisation par réduction des plages (PRNT) après la vaccination. Les échantillons du protocole 012 n'ont pas été irradiés aux rayons gamma. L'absence d'irradiation gamma, une séropositivité de base plus faible et d'autres facteurs ont entraîné une réponse immunitaire plus élevée dans le protocole 012.

Immunogénicité clinique chez les adultes de 18 ans et plus

Des tests d'immunogénicité ont été réalisés au cours des protocoles 009, 011, 012, 016 et 018 et comprennent l'évaluation de la liaison de l'immunoglobuline G (IgG) spécifique à la GP Kikwit ZEBOV purifiée par test GP-ELISA validé ainsi que la neutralisation validée du virus vaccinal par test PRNT.

Comme indiqué dans les tableaux 2 et 3, les moyennes géométriques des titres (MGT) mesurées par les tests GP-ELISA et PRNT après la vaccination ont augmenté par rapport aux MGT avant la vaccination.

Plus de 93,8 % des sujets vaccinés des protocoles 009, 011, 012, 016 et 018 répondaient aux critères de séroréponse, définie par une augmentation ≥ 2 fois par rapport au niveau de référence et ≥ 200 UE/mL à tout moment après la vaccination par le test GP-ELISA, et plus de 80,0 % des

participants répondaient aux critères de séroréponse, définie par une augmentation ≥ 4 fois par rapport au niveau de référence à tout moment après la vaccination par le test PRNT. Plus de 80,3 % des participants répondaient toujours aux critères de séroréponse à 12 mois pour le test GP-ELISA. Pour le test PRNT, ce pourcentage était de plus de 63,8 %. La pertinence clinique des données d'immunogénicité est actuellement inconnue.

Tableau 2 : résumé des moyennes géométriques des titres mesurées par le test GP-ELISA chez les adultes de 18 ans et plus au cours des essais cliniques des protocoles 009, 011, 012, 016 et 018

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

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 participants vaccinés pour lesquels des données sérologiques étaient disponibles et chez qui 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 participants ayant respecté le protocole, vaccinés, séronégatifs au Jour 1 et chez qui un échantillon de sérum avait été prélevé à un ou plusieurs moments donnés dans un délai acceptable.
La population d'immunogénicité « per-protocole » était la population principale pour les analyses d'immunogénicité du protocole 016 et comprenait tous les participants ayant respecté le protocole, vaccinés, pour lesquels des données sérologiques étaient disponibles et chez qui un échantillon de sérum avait été prélevé dans un délai acceptable.
n = nombre de participants ayant contribué à l'analyse.
IC = intervalle de confiance ; GP-ELISA = dosage d'immunoabsorption par enzyme liée anti-glycoprotéine humaine (EU/mL) ;
MGT = moyenne géométrique des titres
[§]Protocole 011 à partir des Mois 9 à 12
[†]Les protocoles 009, 011, 016 et 018 ont traité les échantillons par irradiation gamma pour réduire le risque d'infection au virus Ebola sauvage chez les personnels de laboratoire.
[‡]Groupes Lots de qualification combinés

Tableau 3 : résumé des moyennes géométriques des titres mesurées par le PRNT chez les adultes de 18 ans et plus au cours des essais cliniques des protocoles 009, 011, 012, 016 et 018

Moment	MGT (n) [IC à 95 %]				
	Protocole 009 [†]	Protocole 011 [†]	Protocole 012 [‡]	Protocole 016 [†]	Protocole 018 [†]
Inclusion	< 35 (451) [< 35, < 35]	< 35 (438) [< 35, < 35]	< 35 (696) [< 35, < 35]	17,5 (92) [16,7 ; 18,4]	< 35 (1 107) [< 35, < 35]
Mois 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]
Mois 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]
Mois 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

Mois 24	NA	NA	267,6 (302) [239,4 ; 299,2]	NA	NA
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 participants vaccinés pour lesquels des données sérologiques étaient disponibles et chez qui 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 participants ayant respecté le protocole, vaccinés, séronégatifs au Jour 1 et chez qui un échantillon de sérum avait été prélevé à un ou plusieurs moments donnés dans un délai acceptable. La population d'immunogénicité « per-protocole » était la population principale pour les analyses d'immunogénicité du protocole 016 et comprenait tous les participants ayant respecté le protocole, vaccinés, pour lesquels des données sérologiques étaient disponibles et chez qui un échantillon de sérum avait été prélevé dans un délai acceptable. n = nombre de participants ayant contribué à l'analyse. IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; PRNT = test de séroneutralisation par réduction des plaques. [§]Protocole 011 à partir des Mois 9 à 12 [†]Les protocoles 009, 011, 016 et 018 ont traité les échantillons par irradiation gamma pour réduire le risque d'infection au virus Ebola sauvage chez les personnels de laboratoire. [*]Groupes Lots de qualification combinés					

Population pédiatrique

Immunogénicité clinique chez les enfants et adolescents de 1 à 17 ans

Comme indiqué dans les tableaux 4 et 5, les MGT de test GP-ELISA et PRNT après la vaccination ont augmenté par rapport aux MGT avant la vaccination. Dans le protocole 016, 95,7 % des participants répondaient aux critères de séroréponse, définie par une augmentation ≥ 2 fois par rapport au niveau de référence et ≥ 200 UE/mL à tout moment après la vaccination selon le test GP-ELISA, et 95,8 % des participants répondaient aux critères de séroréponse, définie par une augmentation ≥ 4 fois par rapport au niveau de référence à tout moment après la vaccination selon le test PRNT. Douze mois après la vaccination, 93,2 % des participants continuaient à répondre aux critères de séroréponse pour le test GP-ELISA et 95,3 % aux critères de séroréponse pour le test PRNT. Les tableaux 4 et 5 présentent un résumé des MGT pour le test GP-ELISA et pour le test PRNT, respectivement, par groupe d'âge.

Les réponses immunitaires après la vaccination par Ervebo chez les enfants et les adolescents étaient non inférieures à celles des adultes un mois après la vaccination. La pertinence clinique des données d'immunogénicité est actuellement inconnue.

Tableau 4 : résumé des moyennes géométriques des titres mesurées par le test GP-ELISA chez les enfants et adolescents de 1 à 17 ans au cours de l'essai clinique du protocole 016

Âge	Valeur de base MGT (n) [IC à 95 %]	Mois 1 MGT (n) [IC à 95 %]	Mois 12 MGT (n) [IC à 95 %]
1 à < 3 ans	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 à < 12 ans	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 à 17 ans	140,0 (128) [120,9 ; 162,2]	2 103,3 (120) [1 772,2 ; 2 496,4]	1 451,6 (86) [1 188,6 ; 1 772,8]
La population d'immunogénicité « per-protocole » était la population principale pour les analyses d'immunogénicité du protocole 016 et comprenait tous les participants ayant respecté le protocole, vaccinés, pour lesquels des données sérologiques étaient disponibles et chez qui un échantillon de sérum avait été prélevé dans un délai acceptable. n = nombre de participants ayant contribué à l'analyse. IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; GP-ELISA = dosage d'immunoabsorption par enzyme liée anti-glycoprotéine humaine (EU/mL) Le protocole 016 a traité les échantillons par irradiation gamma pour réduire le risque d'infection au virus Ebola sauvage chez les personnels de laboratoire.			

Tableau 5 : résumé des moyennes géométriques des titres mesurées par le test PRNT chez les enfants et adolescents de 1 à 17 ans au cours de l'essai clinique du protocole 016

Âge	Valeur de base MGT (n) [IC à 95 %]	Mois 1 MGT (n) [IC à 95 %]	Mois 12 MGT (n) [IC à 95 %]
-----	---------------------------------------	-------------------------------	--------------------------------

1 à < 3 ans	17,5 (39) [< 0 ; < 0]	321,0 (33) [231,1 ; 445,7]	494,7 (32) [386,5 ; 633,3]
3 à < 12 ans	17,9 (134) [16,9 ; 18,8]	280,4 (114) [241,3 ; 325,7]	312,7 (88) [271,0 ; 360,8]
12 à 17 ans	17,5 (111) [17,4 ; 17,6]	273,3 (119) [237,5 ; 314,6]	251,7 (85) [215,7 ; 293,7]
La population d'immunogénicité « per-protocole » était la population principale pour les analyses d'immunogénicité du protocole 016 et comprenait tous les participants ayant respecté le protocole, vaccinés, pour lesquels des données sérologiques étaient disponibles et chez qui un échantillon de sérum avait été prélevé dans un délai acceptable. n = nombre de participants ayant contribué à l'analyse. IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; PRNT = test de séroneutralisation par réduction des plaques Le protocole 016 a traité les échantillons par irradiation gamma afin de réduire le risque d'infection au virus Ebola sauvage chez les personnels de laboratoire.			

Immunogénicité clinique chez les participants ayant reçu une dose de rappel

Même si une augmentation des réponses en anticorps a été observée chez les enfants et les adolescents (n = 195), ainsi que chez les adultes (n = 194) après l'administration d'une seconde dose d'Ervebo au Jour 56 (protocole 016), l'augmentation des titres d'anticorps ne s'est pas maintenue au-dessus du schéma à dose unique (n = 386 enfants et adolescents, n = 386 adultes) 12 mois après la vaccination.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et des fonctions 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 les performances d'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

Le virus vaccinal est un organisme génétiquement modifié (OGM). Une évaluation du risque environnemental 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 la vaccination. Cependant, le virus infectieux a été détecté au Jour 1 et la persistance du virus infectieux n'a pas été détectée lors des mesures ultérieures (Jours 56, 84 et 112).

Considérant les données transitoires d'excrétion chez les adultes et les enfants d'au moins 1 an (n = 5 pour les enfants de 1 à < 3 ans), 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 et les aidants 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. Pour les jeunes vaccinés, si possible, les couches souillées peuvent être nettoyées avec des détergents ou des désinfectants appropriés ; les couches jetables peuvent être placées dans des doubles sacs en plastique et jetées avec les ordures ménagères pendant au moins 6 semaines après la vaccination. Les personnes qui développent un rash vésiculeux après avoir reçu le vaccin doivent couvrir les vésicules jusqu'à leur guérison. 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 pour protéger du contact direct avec le liquide vésiculaire (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 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

Sérum-albumine 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

À 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 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.

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 opercule amovible en plastique avec une capsule en aluminium.

Emballage 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 l'intégralité 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 à l'égout.

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

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

Notice : Information 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 ou de faire vacciner votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous ou votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre professionnel de santé.
- Si vous ou votre enfant 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 que vous ou votre enfant ne receviez Ervebo
3. Comment Ervebo est administré
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 personnes âgées de 1 an et plus.
- Ervebo est administré pour protéger les personnes contre la maladie à virus Ebola provoquée par le virus Ebola Zaïre, un type de virus Ebola. Ce vaccin ne protège pas contre les autres types de virus Ebola.
- Comme Ervebo ne contient pas le virus Ebola entier, il ne peut pas transmettre la maladie à virus Ebola.

Votre professionnel de santé peut recommander de recevoir 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. Contracter Ebola peut entraîner la mort. La maladie se contracte par contact avec des personnes ou des animaux infectés par Ebola ou décédés d'Ebola.
- On peut contracter Ebola par le sang et les fluides corporels comme l'urine, les selles, la salive, les vomissures, la sueur, le lait maternel, le sperme et les sécrétions vaginales des personnes infectées par le virus Ebola.
- On peut 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 infecté par 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 discutera avec vous et vous pourrez décider ensemble si vous ou votre enfant devez recevoir ce vaccin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant ne receviez Ervebo

Ne recevez jamais 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. En cas de doute, consultez votre professionnel de santé.

Avertissements et précautions

Ce vaccin peut ne pas protéger toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de 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 par 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 souillées de saletés, de 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. N'utilisez pas un désinfectant pour les mains à base d'alcool lorsque vos mains sont souillées de saletés, de sang ou d'autres fluides corporels.

Dans une zone touchée par Ebola :

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

- Le contact avec du sang et des fluides corporels (tels que l'urine, les selles, la salive, la sueur, les vomissures, 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'inhumation nécessitant de manipuler le corps d'une personne décédée d'Ebola.
- Le contact avec des chauves-souris et des singes ou avec du sang, des liquides et des viandes crues préparées à partir de ces animaux (viande de brousse) ou des viandes 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 de rash :

Si vous présentez un rash avec des lésions cutanées après avoir reçu Ervebo, couvrez-le jusqu'à ce qu'il guérisse. Si possible, placez les pansements et les bandages utilisés dans un récipient hermétique et jetez-les à la poubelle afin de s'assurer que les personnes dont le système immunitaire est affaibli ou les animaux n'entrent pas en contact avec eux.

Prise en charge des enfants ayant reçu Ervebo :

Pendant au moins 6 semaines après que les enfants ont reçu ce vaccin, il est important que vous vous laviez bien les mains après avoir été en contact avec du sang ou des fluides corporels d'enfants vaccinés. Si possible, nettoyez les couches souillées avec des détergents/désinfectants appropriés ou, si

vous utilisez des couches jetables, placez-les dans un double sac en plastique et jetez-les avec les ordures ménagères.

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 recevoir Ervebo. Votre système immunitaire peut être affaibli si :

- vous avez une infection à VIH ou le SIDA ;
- vous prenez certains médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, tels que des immunosuppresseurs ou des corticostéroïdes ;
- vous avez un cancer ou un trouble sanguin qui affaiblit votre système immunitaire ;
- le système immunitaire d'un membre de votre famille est affaibli.

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

Êtes 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 étroit avec ou dans le même foyer que :

- des nourrissons de moins d'1 an ;
- une femme qui pourrait être enceinte ou qui allaite ;
- une personne dont le système immunitaire est affaibli.

Vous pourriez en effet leur transmettre le virus vaccinal par vos fluides corporels.

Prévoyez d'effectuer un don de sang

- Ne donnez pas de sang pendant au moins 6 semaines après avoir reçu ce vaccin.

Êtes en contact avec des animaux de ferme

- Veillez à ce 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 reçu ce vaccin. Vous pourriez en effet 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 de saignement ou avez facilement des bleus

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

Tests Ebola après la vaccination par Ervebo

- Vous pourriez être testé positif au virus Ebola après avoir reçu Ervebo. Cela ne signifie pas que vous avez Ebola. Informez votre professionnel de santé que vous avez reçu Ervebo. Il doit peut-être réaliser un autre test.

Enfants de moins d'1 an

Si votre enfant est âgé de moins d'1 an, parlez-en à votre professionnel de santé. L'efficacité et la sécurité de ce médicament chez les enfants de moins d'1 an 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 du sang ou des produits sanguins

Ne recevez pas ce vaccin en même temps que du sang ou des produits sanguins. Ervebo pourrait ne pas être aussi efficace si vous recevez du sang ou des produits sanguins dans les 3 mois avant 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 après avoir reçu Ervebo. Les femmes susceptibles de devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace. On ignore si Ervebo pourrait être nocif pour la mère ou l'enfant à naître. On ignore également s'il peut être transmis au bébé par le lait maternel.
- Si vous pourriez être en contact étroit avec ou vivre dans le même foyer 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. Vous pourriez en effet leur transmettre le virus vaccinal par vos fluides corporels.

Ervebo contient du sodium

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

3. Comment Ervebo est administré

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 plus d'informations 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 ou votre enfant présentez les symptômes d'une réaction allergique, notamment :

- sibilances ou difficultés à respirer ;
- tuméfaction du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps ;
- démangeaison généralisée, rougeur, bouffée congestive ou bosses sur la peau avec démangeaisons.

Autres effets indésirables chez les adultes de 18 ans et plus :**Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :**

- Céphalée ;
- Douleur articulaire ;
- Douleurs musculaires ;
- Fièvre ;
- Sensation de fatigue ;
- Frissons ;
- Douleur, tuméfaction ou rougeur au site d'injection ;
- Appétit diminué ;
- Douleur à l'estomac.

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

- Nausée ;
- Rash cutané ;
- Gonflement des articulations ;
- Transpiration excessive ;
- Sentiment d'étourdissement ;
- Plaies dans la bouche ;
- Démangeaisons au site d'injection.

Certaines numérations de globules blancs peuvent diminuer en dessous de la normale après la vaccination, mais cette baisse n'a pas entraîné de maladie et les numérations sont ensuite revenues à la normale.

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

Effets indésirables chez les enfants et les adolescents de 1 à 17 ans :**Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :**

- Céphalée ;
- Appétit diminué ;
- Douleurs musculaires ;
- Fièvre ;
- Sensation de fatigue ;
- Frissons ;
- Douleur à l'endroit où votre enfant a reçu ce vaccin ;
- Douleur à l'estomac.

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

- Douleur articulaire ;
- Nausée ;
- Sentiment d'étourdissement ;
- Transpiration excessive ;
- Plaies dans la bouche ;
- Pleurs ;
- Tuméfaction ou démangeaisons à l'endroit où votre enfant a reçu ce vaccin.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Rougeur à l'endroit où votre enfant a reçu ce vaccin.

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

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. 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 extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À 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 l'issue 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.
- N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez des particules dans le liquide.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de santé d'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^{1,2}, vivant, atténué) ≥ 72 millions d'ufp³

¹Virus 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

²Produit sur cellules Vero

³ufp = 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 composants sont : sérum-albumine 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 dans un emballage 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@msd.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@msd.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

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@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Algeria

MSD Algeria
Tel: +213770 886120
dpoc.algeria@merck.com

Benin, Burkina Faso, Burundi, Cameroon, Central African Republic, Chad, Comoros, Cote d'Ivoire, Democratic Republic of Congo, Djibouti, Gabon, Guinea, Madagascar, Mali, Mauritania, Mauritius, Morocco, Niger, Republic of Congo, Rwanda, Senegal, Togo, Tunisia

MSD Morocco
Tel: +212522423223
dpoc_fa@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.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland 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

Egypt, Libya, Sudan, Yemen

MSD Egypt
Tel: +20 226145100
dpoc_egypt@merck.com

Angola, Botswana, Cape Verde, Equatorial Guinea, Eritrea, Ethiopia, Gambia, Ghana, Guinea Bissau, Kenya, Lesotho, Liberia, Malawi, Mozambique, Namibia, Nigeria, SAO Tome, Seychelles, Sierra Leone, Somalia, South Africa, Sudan (South), Swaziland, Tanzania, Uganda, Zambia, Zimbabwe
MSD South Africa
Tel: +27(0)11 655 3000
dpoc_zaf@merck.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 03/2024

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 lors de la prise en charge des patients atteints d'une fièvre d'Ebola connue ou suspectée

La vaccination par Ervebo ne dispense pas de la nécessité d'appliquer les précautions standards pour la prise en charge des patients atteints d'une fièvre d'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, à l'hygiène et aux équipements de protection individuelle (EPI) après la 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 infection au virus 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 ou 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 également 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 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 les mesures suivantes :

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

Instructions pour la manipulation du vaccin avant administration

- Ervebo 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.
- 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 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.
- 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 être mélangé à aucun autre vaccin ou médicament dans la même seringue.
- Prélever l'intégralité du contenu du flacon d'Ervebo à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles. Le site d'injection privilégié est la région du deltoïde du bras non dominant ou la région antérolatérale 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 du contact direct avec le liquide vésiculaire. Le pansement peut être retiré quand il n'y a plus de perte de fluide visible.
- Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux directives institutionnelles applicables pour les organismes génétiquement modifiés ou les déchets biologiques dangereux. 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 à l'égout.

FOLHETO INFORMATIVO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ervebo solução injetável

Vacina contra o Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP, viva)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (1 ml) contém:

Vacina contra o Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2} viva, atenuada) ≥ 72 milhões de UFP³

¹Vírus da estomatite vesicular recombinante (rVSV) estirpe Indiana com uma supressão da glicoproteína (G) do envelope de VSV substituída pela glicoproteína (GP) de superfície da estirpe Kikwit 1995 do Vírus Ébola Zaire (ZEBOV)

²Produzida em células Vero

³UFP = unidades formadoras de placas

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (OGM).

Esta vacina contém vestígios de proteína de arroz. Ver secção 4.3.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

A solução é um líquido incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ervebo é indicado para a imunização ativa de indivíduos com 1 ou mais anos de idade para proteção contra a Doença por Vírus Ébola (DVE) causada pelo vírus Ébola Zaire (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

A utilização de Ervebo deve ser de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Ervebo deve ser administrado por um profissional de saúde formado.

Posologia

Indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano: uma dose (1 ml) (ver secção 5.1).

Dose de reforço da vacina

A necessidade e momento apropriado para a(s) dose(s) de reforço da vacina não foram estabelecidos. Os dados atualmente disponíveis estão incluídos na secção 5.1.

População pediátrica

A posologia em crianças de 1 a 17 anos de idade é a mesma que nos adultos. A segurança, imunogenicidade e eficácia de Ervebo em crianças com menos de 1 ano de idade não foram estabelecidas (ver secções 4.8 e 5.1).

Modo de administração

Para precauções a ter em conta antes de administrar a vacina, ver secção 4.4.

Para precauções sobre descongelação, manuseamento e eliminação da vacina, ver secção 6.6.

Ervebo deve ser administrado por via intramuscular (IM). O local preferencial de administração é a região deltoide do braço não dominante ou na região ântero-lateral superior da coxa. Não administrar a vacina por via intravascular. Não existem dados disponíveis sobre a administração por via subcutânea ou via intradérmica.

Proteger o local de injeção da vacina ou quaisquer vesículas com um penso apropriado (por ex., um penso adesivo ou gaze e adesivo) que confira uma barreira física protetora contra o contacto direto (ver secções 4.4 e 5.3). O penso pode ser removido quando não for visível perda de fluido.

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou à proteína de arroz mencionada na secção 2.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

É recomendada uma monitorização apertada após a vacinação para sinais precoces de anafilaxia ou reações anafilatóides. Tal como acontece com todas as vacinas injetáveis, deverão estar sempre prontamente disponíveis tratamento médico apropriado e monitorização em caso de uma reação anafilática após a administração da vacina.

Duração da proteção

A vacinação com Ervebo poderá não resultar na proteção de todos os vacinados. A eficácia da vacina em adultos foi estabelecida para o período ≥ 10 a ≤ 31 dias após a vacinação, contudo a duração da proteção não é conhecida (ver secção 5.1). **A utilização de outras medidas de controlo de Ébola não deverá, portanto, ser interrompida.**

A vacinação de contactos de casos de Ébola deve ser realizada o mais rapidamente possível (ver secção 5.1).

Precauções gerais ao cuidar de doentes com suspeita ou confirmação de doença de Ébola

A vacinação com Ervebo não elimina a necessidade de precauções gerais ao cuidar de doentes com doença de Ébola suspeita ou confirmada. **Todos os profissionais de saúde e outros profissionais auxiliares que tenham sido vacinados não devem alterar as suas práticas no que respeita à injeção segura, higiene e equipamento de proteção individual (EPI) após a vacinação.**

Os profissionais de saúde a tratar de doentes com infeção pelo vírus Ébola suspeita ou confirmada devem aplicar medidas adicionais de controlo da infeção para evitar o contacto com o sangue ou fluidos corporais dos doentes e superfícies ou materiais contaminados, tais como vestuário e roupa de cama. As amostras animais ou humanas para exames de infeção por vírus de Ébola devem ser manuseadas por pessoal formado e processadas em laboratórios adequadamente equipados.

Os profissionais que administram a vacina devem aconselhar os vacinados a manter a proteção com medidas adequadas.

Indivíduos imunocomprometidos

A segurança e eficácia de Ervebo não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos. Os indivíduos imunocomprometidos podem não responder tão bem a Ervebo como os indivíduos imunocompetentes. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Ervebo em indivíduos com o sistema imunitário comprometido ou a receber terapêutica imunossupressora, incluindo as seguintes situações:

- Imunodeficiência humoral ou celular grave (primária ou adquirida), por exemplo, imunodeficiência combinada grave, agamaglobulinemia e SIDA ou infeção sintomática pelo HIV. Não foi estabelecido um limite para a contagem de linfócitos T CD4+ para utilização em indivíduos HIV positivos assintomáticos.
- Terapêutica imunossupressora atual, incluindo doses elevadas de corticosteroides. Não inclui indivíduos que estão a receber corticosteroides tópicos, inalados ou parentéricos de baixa dosagem (por exemplo, para a profilaxia da asma ou terapêutica de substituição).
- Doenças do sangue, tais como leucemia, linfomas de qualquer tipo ou outras neoplasias malignas que afetem os sistemas hematopoiético e linfático.
- História familiar de imunodeficiência congénita ou hereditária, exceto se for demonstrada a competência imunitária do potencial recetor da vacina.

Mulheres grávidas e a amamentar

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Ervebo durante a gravidez. Ver secção 4.6.

Transmissão

O vírus da vacina pode estar presente em fluidos biológicos, tais como sangue, urina, saliva, sémen, fluidos vaginais, humor aquoso, leite materno, fezes, suor, líquido amniótico e placenta. Nos ensaios clínicos, o ARN do vírus da vacina foi detetado por reação em cadeia da polimerase (PCR) no plasma da maioria dos participantes adultos. O ARN do vírus da vacina foi detetado principalmente do Dia 1 ao Dia 7. A excreção do vírus da vacina foi detetada por PCR na urina ou saliva em 19 de 299 participantes adultos e em vesículas cutâneas em 4 de 10 participantes adultos. O ARN do vírus da vacina foi detetado numa vesícula cutânea 12 dias após a vacinação em um dos quatro participantes.

Num estudo de Fase 1, a viremia da vacina e a excreção viral foram observadas mais frequentemente (28/39) em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade em comparação com os adultos. Num estudo de Fase 2 subsequente, 31,7% (19/60) das crianças e adolescentes de 1 a 17 anos de idade incluídos num subestudo de excreção excretaram o vírus da vacina na saliva após a vacinação. A excreção viral foi observada com maior frequência no Dia 7 e diminuiu a partir daí, não tendo sido detetada qualquer excreção no Dia 56.

A transmissão do vírus da vacina através de contacto pessoal próximo é aceite como uma possibilidade teórica. Os indivíduos vacinados devem evitar contacto próximo e exposição de

indivíduos de alto risco a sangue e fluidos corporais durante pelo menos 6 semanas após a vacinação. Os indivíduos de alto risco incluem:

- Indivíduos imunocomprometidos e indivíduos a receber terapêutica imunossupressora (ver secção acima);
- Mulheres grávidas ou a amamentar (ver secção 4.6);
- Crianças <1 ano de idade.

Os indivíduos que desenvolvam exantema vesicular após a administração da vacina devem tapar as vesículas até à sua cicatrização para minimizar o risco de transmissão possível do vírus da vacina através das vesículas abertas. Eliminar pensos contaminados de acordo com as orientações institucionais ou com a política de gestão de resíduos de saúde da OMS. Ver secção 5.3.

Os pais e os prestadores de cuidados dos indivíduos mais novos vacinados devem garantir uma higiene cuidadosa, especialmente quando manuseiam resíduos e fluidos corporais, durante um período mínimo de 6 semanas após a vacinação. As fraldas descartáveis podem ser fechadas em sacos de plástico duplos e eliminadas no lixo doméstico. Ver secção 5.3.

A transmissão inadvertida do vírus da vacina a animais e gado é também teoricamente possível, ver abaixo.

Os indivíduos que foram vacinados com Ervebo não devem doar sangue durante pelo menos 6 semanas após a vacinação.

Transmissão a animais e gado

A transmissão do vírus da vacina através de contacto próximo com gado é aceite como uma possibilidade teórica. Os indivíduos vacinados devem tentar evitar a exposição de gado a sangue e fluidos corporais durante pelo menos 6 semanas após a vacinação. Os indivíduos que desenvolvam exantema vesicular após a administração da vacina devem tapar as vesículas até à sua cicatrização. Eliminar pensos contaminados de acordo com as orientações institucionais ou com a política de gestão de resíduos de saúde da OMS. Ver secção 5.3.

Doenças concomitantes

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença febril moderada ou grave. A presença de uma infeção ligeira não deve originar um adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

A vacina deve ser administrada com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, uma vez que pode ocorrer hemorragia ou contusão após a administração intramuscular nestes indivíduos.

Proteção contra doenças causadas por filovírus

A vacina não irá prevenir doenças causadas por filovírus para além do vírus Ébola Zaire.

Impacto nos testes serológicos

Após a vacinação com Ervebo, os indivíduos poderão ter um resultado positivo para os ácidos nucleicos da glicoproteína (GP) do Ébola, antígenos ou anticorpos contra a GP do Ébola, que são alvo de determinados testes de diagnóstico de Ébola. Por conseguinte, os testes de diagnóstico de Ébola devem ter como alvo secções não GP do vírus Ébola.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose e é considerado praticamente isento de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Uma vez que não há dados sobre a coadministração de Ervebo com outras vacinas, a utilização concomitante de Ervebo com outras vacinas não é recomendada.

Não devem ser administradas transfusões de imunoglobulina (IG), sangue ou plasma concomitantemente com Ervebo. A administração de transfusões de imunoglobulinas, sangue ou plasma 3 meses antes ou até 1 mês após a administração de Ervebo pode interferir com a resposta imunitária esperada.

Desconhece-se se a administração concomitante de medicação antiviral incluindo interferões pode influenciar a replicação e a eficácia do vírus da vacina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de Ervebo em mulheres grávidas ou mulheres que engravidaram depois de serem vacinadas (menos de 300 gravidezes expostas). A segurança de Ervebo não foi estabelecida em mulheres grávidas.

Uma vez que há limitações nos dados disponíveis, incluindo o número reduzido de casos, deve ter-se cuidado a tirar conclusões. A falta de dados fidedignos relativos às taxas históricas de desfecho de gravidez e neonatal nas regiões afetadas torna também desafiante uma avaliação contextual dos dados.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Ervebo durante a gravidez. Contudo, considerando a gravidade da DVE, a vacinação não deve ser suspensa quando existir um risco evidente de exposição a infecção por Ébola.

A gravidez deve ser evitada durante 2 meses após a vacinação. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz.

Amamentação

Desconhece-se se o vírus da vacina é excretado no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes amamentados por mães vacinadas.

A avaliação do vírus da vacina no leite animal não foi realizada. Quando Ervebo foi administrado a ratos fêmea, os anticorpos contra o vírus da vacina foram detetados na descendência, provavelmente devido à aquisição de anticorpos maternos via transferência placentária durante a gestação e via lactação. Ver secção 5.3.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com Ervebo tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher. Em determinadas circunstâncias, em que as alternativas à amamentação são

limitadas, a necessidade imediata e os benefícios para a saúde do lactente devem ser considerados e avaliados com a necessidade de vacinar a mãe com Ervebo. Ambos podem apresentar necessidades prementes que devem ser consideradas antes da vacinação da mãe.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos na fertilidade em seres humanos.

Os estudos em animais (ratos fêmea) não indicam efeitos nefastos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Ervebo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os efeitos de Ervebo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Para todos os grupos etários, foi notificada anafilaxia muito raramente ($<1/10\ 000$) nos ensaios clínicos.

Em adultos com idade igual ou superior a 18 anos, as reações adversas no local de injeção mais frequentemente notificadas após a vacinação com Ervebo foram dor no local de injeção (70,3%), tumefação no local de injeção (16,7%) e eritema no local de injeção (13,7%). As reações adversas sistêmicas mais frequentes foram cefaleia (55,1%), pirexia (39,2%), mialgia (32,5%), sonolência, atividade reduzida, fadiga (25,5%), artralgia (18,6%), arrepios (16,7%), apetite diminuído (15,2%), dor abdominal (13,0%), náuseas (9,5%), artrite (3,7%), erupção cutânea (3,6%), hiperidrose (3,2%) e ulceração da boca (2,2%). Em termos gerais, estas reações foram notificadas nos 7 dias após a vacinação, foram de intensidade ligeira a moderada e de curta duração (menos de 1 semana).

Em crianças e adolescentes de 1 a 17 anos de idade, as reações adversas no local de injeção mais frequentemente notificadas após a vacinação com Ervebo foram dor no local de injeção (41,6%), prurido no local de injeção (4,1%), tumefação no local de injeção (3,0%) e eritema no local de injeção (0,5%). As reações adversas sistêmicas mais frequentes foram pirexia (62,2%), cefaleia (45,7%), sonolência, atividade reduzida, fadiga (23,5%), apetite diminuído (23,4%), mialgia (15,8%), tonturas (9,9%), choro (6,4%) e ulceração da boca (2,5%). Em termos gerais, estas reações foram notificadas nos 7 dias após a vacinação e foram de intensidade ligeira a moderada.

Lista tabelada das reações adversas

As frequências são apresentadas como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); Raros ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$); Muito raros ($<1/10\ 000$); Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas foram apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano

A Tabela 1 apresenta as reações adversas consideradas, pelo menos, possivelmente relacionadas com a vacinação e observadas em indivíduos que receberam Ervebo.

Para os adultos, as frequências indicadas baseiam-se na frequência mais elevada notificada nos ensaios de Fase 2/3, aleatorizados, controlados por placebo, Protocolo 009, Protocolo 012 e Protocolo 016, que incluíram um total de 2143 indivíduos.

Para as crianças e adolescentes, as frequências indicadas correspondem às observadas no Protocolo 016, um ensaio de Fase 2, aleatorizado, controlado por placebo, que incluiu um total de 609 indivíduos (incluindo 95 crianças de 1 a 3 anos de idade, 310 crianças de 3 a 11 anos de idade e 204 crianças de 12 a 17 anos de idade).

Tabela 1: Resumo tabelado das reações adversas em indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano consideradas relacionadas com a vacinação

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência	
		Crianças e adolescentes [†]	Adultos*
Doenças do sistema imunitário:	Reação anafilática	Muito raros	Muito raros
Doenças do sistema nervoso:	Cefaleia	Muito frequentes	Muito frequentes
	Tonturas	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais:	Dor abdominal	Muito frequentes	Muito frequentes
	Apetite diminuído	Muito frequentes	Muito frequentes
	Náuseas	Frequentes	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	Ulceração da boca	Frequentes	Frequentes
	Erupção cutânea [§]	Nenhum	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	Artralgia [§]	Frequentes	Muito frequentes
	Mialgia	Muito frequentes	Muito frequentes
	Artrite [§]	NA	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	Pirexia	Muito frequentes	Muito frequentes
	Sonolência [†]	Muito frequentes	Muito frequentes
	Arrepios	Muito frequentes	Muito frequentes
	Choro	Frequentes	NA [‡]
	Dor no local de injeção	Muito frequentes	Muito frequentes
	Eritema no local de injeção	Pouco frequentes	Muito frequentes
	Prurido no local de injeção	Frequentes	Frequentes
	Tumefação no local de injeção	Frequentes	Muito frequentes
	Hiperidrose (suores)	Frequentes	Frequentes

[§]Ver descrição das reações adversas selecionadas.

[†]Inclui: sonolência, atividade reduzida e fadiga.

[‡]NA (não aplicável): não avaliado para esta população.

*As reações adversas de dor abdominal, náuseas, erupção cutânea, artralgia, arrepios e hiperidrose ocorreram com uma diferença de <5% entre os grupos da vacina e do placebo.

*As reações adversas de tonturas e prurido no local de injeção ocorreram com uma diferença de <5% entre os grupos da vacina e do placebo.

A pirexia foi notificada com maior frequência em crianças mais jovens dos 1 a <3 anos de idade (83,2%), em comparação com crianças dos 3 a <12 anos de idade (64,8%), adolescentes dos 12 a 17 anos de idade (48,3%) e adultos (39,2%). Fora isso, o perfil de segurança de Ervebo em crianças e adolescentes dos 1 aos 17 anos de idade foi, de modo geral, semelhante ao observado em adultos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Artralgia e artrite

Geralmente, a artralgia foi notificada nos primeiros dias após a vacinação, com uma intensidade ligeira a moderada e resolução numa semana após o seu aparecimento. Geralmente, a artrite (artrite, derrame articular, tumefação articular, osteoartrite, monoartrite ou poliartrite) foi notificada nas primeiras semanas após a vacinação. Nos ensaios clínicos com notificações de artrite, a mediana de aparecimento esteve entre os dias 10 e 12 (intervalo de 0 a 25 dias). A artrite foi notificada por

participantes em ensaios clínicos com uma frequência que variou entre 0% em vários protocolos a 23,5% num estudo de Fase 1. A maioria das reações de artrite foram de gravidade ligeira a moderada. A duração mediana da artrite nos ensaios clínicos nos quais a artrite foi notificada variou entre 2 dias e 81,5 dias (incluindo duração da artrite recorrente) com um máximo de 330 dias. Os motivos para as diferentes taxas de notificação de artrite entre ensaios são desconhecidas, mas podem dever-se a diferenças das populações em estudo ou notificação de resultados. No estudo de Fase 1 com a taxa mais elevada de artrite, 6 dos 24 doentes (25%) que notificaram artrite após a vacinação tiveram sintomas articulares persistentes dois anos após a vacinação. Num pequeno número de participantes, o vírus da vacina foi recolhido de amostras de derrame articular, sugestivo de um processo viral após a vacinação.

Erupção cutânea

Nos ensaios clínicos, a erupção cutânea foi caracterizada de várias formas incluindo erupção cutânea generalizada (2,3%), exantema vesicular (0,5%), dermatite (0,3%) ou vasculite cutânea (0,01%). Em diferentes ensaios clínicos, foi notificada erupção cutânea com mediana de aparecimento que variou entre 7,5 e 10,5 dias (intervalo de 0 a 47 dias). A mediana de duração variou entre 6 e 18 dias. Em 6 de 18 participantes testados, o vírus da vacina foi detetado em erupções cutâneas (descritas como dermatite, vesículas ou lesões de vasculite cutânea), o que sugere um processo viral após a vacinação.

Diminuição transitória na contagem de leucócitos

Foi observada muito frequentemente em ensaios de Fase 1/2 diminuição transitória na contagem de linfócitos, neutrófilos e leucócitos totais nos primeiros 3 dias após a vacinação; geralmente, estes acontecimentos resolveram-se na primeira semana após a vacinação. Não foram observados acontecimentos adversos de infeções nos ensaios de Fase 1/2.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacina viral, código ATC: J07BX02

Mecanismo de ação

Ervebo consiste num vetor baseado no vírus da estomatite vesicular recombinante vivo, atenuado, que expressa o gene da glicoproteína do envelope do vírus Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP). A imunização com a vacina resulta numa resposta imunitária e proteção contra a Doença por Vírus Ébola Zaire (DVE). As contribuições relativas da imunidade celular, humoral e inata para a proteção contra o vírus Ébola Zaire são desconhecidas.

Imunogenicidade e eficácia clínica

O programa de desenvolvimento clínico incluiu seis ensaios clínicos de Fase 2/3 (Protocolos 009-012, 016 e 018). Todos os participantes receberam uma dose única da vacina, exceto um subgrupo de participantes no Protocolo 002 (n=30) e no Protocolo 016 (n=399) que receberam duas doses.

Eficácia clínica

A eficácia clínica de Ervebo em adultos foi avaliada no Protocolo 010.

O Protocolo 010 (ensaio de vacinação em anel) foi um ensaio de Fase 3 aberto, de aleatorização estratificada de vacinação em anel (vacinação de contactos e contactos de contactos [CCC] de casos índice de Ébola) que avaliou a eficácia e segurança de Ervebo na Guiné. Neste ensaio, 9096 participantes de ≥ 18 anos de idade considerados CCC de um caso índice com confirmação laboratorial de DVE foram aleatorizados para vacinação imediata (4539 participantes em 51 grupos) ou vacinação 21 dias mais tarde (4557 participantes em 47 grupos) com Ervebo. Desses 9096 participantes, 4160 receberam Ervebo (2119 participantes foram vacinados no grupo imediato e 2041 participantes foram vacinados no grupo tardio). A idade mediana de CCC com consentimento foi de 35 anos. A análise primária final incluiu 2108 participantes (51 grupos) vacinados no grupo imediato e 1429 participantes (46 grupos) elegíveis e com consentimento ao Dia 0 no grupo tardio.

A análise primária final correspondeu à avaliação da eficácia contra DVE confirmada laboratorialmente por comparação com a incidência de casos ocorridos 10 a 31 dias após aleatorização para os indivíduos de vacinação imediata em anel versus a incidência de casos para os participantes com consentimento no Dia 0 no grupo de vacinação tardia em anel. A eficácia da vacina foi de 100% (IC 95% não ajustado: 63,5% a 100%; IC 95% ajustado por multiplicidade: 14,4% a 100%) (0 casos no grupo imediato; 10 casos em 4 anéis no grupo tardio). A aleatorização foi interrompida após uma análise interina com um $p=0,0036$ que não atingiu o nível alfa pré-especificado de 0,0027. Dos 10 casos, 7 foram em contactos e 3 em contactos de contactos. Mantêm-se as incertezas quanto ao nível, duração e tipo de proteção, dadas as limitações metodológicas e as circunstâncias excepcionais experienciadas durante o ensaio.

Imunogenicidade clínica

Não foram definidos correlatos imunológicos de proteção.

O Protocolo 009, denominado Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia (PREVAIL), foi um ensaio de Fase 2 aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que avaliou a segurança e imunogenicidade de vacinas candidatas contra o Ébola, incluindo Ervebo. Este ensaio comparou Ervebo com uma solução placebo de soro fisiológico em 1000 adultos de ≥ 18 anos de idade na Libéria.

O Protocolo 011, denominado Sierra Leone Trial to Introduce a Vaccine against Ebola (STRIVE), foi um ensaio de Fase 2/3, aleatorizado, aberto, que avaliou a segurança e imunogenicidade de Ervebo em adultos de ≥ 18 anos de idade a trabalhar em instituições de saúde ou em atividades na linha da frente relacionadas com a resposta ao Ébola na Serra Leoa. Neste ensaio, foram incluídos 8673 participantes adultos e 8651 com consentimentos válidos aleatorizados para vacinação com Ervebo imediata (no período de 7 dias após a inclusão no ensaio) ou tardia (18 a 24 semanas após a inclusão no ensaio). Um subestudo de imunogenicidade incluiu 508 participantes vacinados e que forneceram amostras para a avaliação de imunogenicidade.

O Protocolo 012 foi um ensaio de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que avaliou a segurança e imunogenicidade de três lotes de consistência e um lote de dose elevada (aproximadamente 5 vezes mais elevada do que a dose dos lotes de consistência e a dose utilizada noutros ensaios de Fase 2/3) de Ervebo em comparação com solução placebo de soro fisiológico. Foram incluídos um total de 1197 participantes saudáveis de 18 a 65 anos de idade dos EUA, Canadá e Espanha.

O Protocolo 016, denominado Partnership for Research on Ebola VACCination (PREVAC), foi um ensaio de Fase 2 aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que avaliou a segurança e a imunogenicidade de Ervebo em participantes que receberam: uma dose única de Ervebo e um placebo de soro fisiológico administrados com 56 dias de intervalo, duas doses de Ervebo administradas com 56 dias de intervalo, ou duas doses de placebo de soro fisiológico. Neste ensaio, 998 crianças e

adolescentes de 1 a 17 anos de idade e 1004 adultos com idade igual ou superior a 18 anos foram incluídos na Guiné, Libéria, Mali e Serra Leoa.

O Protocolo 018 foi um ensaio de Fase 3, aberto, realizado na Guiné para avaliar a segurança e imunogenicidade de Ervebo em trabalhadores na linha da frente vacinados com idade igual ou superior a 18 anos, que foi implementado como Parte B do ensaio de Fase 3 de vacinação em anel para o Protocolo 010. Neste ensaio, foram incluídos 2115 participantes e 2016 participantes foram vacinados com Ervebo. Um subestudo de imunogenicidade incluiu 1217 participantes vacinados e que forneceram amostras para a avaliação de imunogenicidade.

Os dados de imunogenicidade foram obtidos no Protocolo 009 na Libéria, no Protocolo 011 na Serra Leoa, no Protocolo 012 nos Estados Unidos da América, Canadá e Europa, no Protocolo 016 na Guiné, Libéria, Mali e Serra Leoa e no Protocolo 018 na Guiné. A irradiação gama das amostras (de regiões envolvidas em surtos de Ébola) foi realizada para reduzir o risco de infecção por vírus de Ébola do tipo selvagem de trabalhadores laboratoriais, mas aumentou as respostas imunitárias pré-vacinação do ensaio imunoabsorvente ligado às enzimas com glicoproteína (GP-ELISA) em aproximadamente 20% e diminuiu as respostas imunitárias pós-vacinação do GP-ELISA e do teste de neutralização por redução de placas (PRNT) em aproximadamente 20%. As amostras do Protocolo 012 não foram irradiadas com radiação gama. A ausência de irradiação gama, a seropositividade mais baixa no momento de inclusão e outros fatores resultaram numa maior resposta imunitária no Protocolo 012.

Imunogenicidade clínica em adultos com idade igual ou superior a 18 anos

Foram realizadas avaliações de imunogenicidade no Protocolo 009, Protocolo 011, Protocolo 012, Protocolo 016 e Protocolo 018, que incluem a avaliação da ligação da imunoglobulina G (IgG) específica à GP Kikwit ZEBOV purificada por GP-ELISA validado, bem como neutralização validada do vírus da vacina através do PRNT.

Como apresentado nas Tabelas 2 e 3, os títulos médios geométricos (GMT) de GP-ELISA e PRNT aumentaram da pré-vacinação até à pós-vacinação.

Mais de 93,8% dos indivíduos vacinados dos Protocolos 009, 011, 012, 016 e 018 cumpriram os critérios de resposta serológica definidos como aumento ≥ 2 vezes versus o momento de inclusão e ≥ 200 UE/ml em qualquer altura após a vacinação por GP-ELISA e mais de 80,0% dos participantes cumpriram os critérios de resposta serológica definidos como aumento ≥ 4 vezes versus o momento de inclusão em qualquer altura após a vacinação por PRNT. Mais de 80,3% dos participantes continuaram a cumprir os critérios de resposta serológica por GP-ELISA e mais de 63,8% dos indivíduos vacinados continuaram a cumprir os critérios de resposta serológica por PRNT aos 12 meses. A relevância clínica dos dados de imunogenicidade é atualmente desconhecida.

Tabela 2: Resumo dos títulos médios geométricos para o GP-ELISA em adultos com idade igual ou superior a 18 anos nos ensaios clínicos dos Protocolos 009, 011, 012, 016 e 018

Ponto temporal	GMT (n) [IC 95%]				
	Protocolo 009 [†]	Protocolo 011 [†]	Protocolo 012 [‡]	Protocolo 016 [†]	Protocolo 018 [†]
Momento de inclusão	120,7 (487) [110,8; 131,5]	92,7 (503) [85,3; 100,9]	<36,11 (696) [<36,11; <36,11]	140,2 (379) [129,0; 152,4]	78,3 (1123) [74,7; 82,0]
Mês 1	999,7 (489) [920,1; 1086,1]	964,3 (443) [878,7; 1058,3]	1262,0 (696) [1168,9; 1362,6]	1241,2 (343) [1116,4; 1380,0]	1106,5 (1023) [1053,4; 1162,2]
Mês 6	713,8 (485) [661,4; 770,3]	751,8 (383) [690,6; 818,4]	1113,4 (664) [1029,5; 1204,0]	NA	1008,8 (75) [849,8; 1197,6]
Mês 12[§]	664,3 (484) [616,5; 715,8]	760,8 (396) [697,6; 829,8]	1078,4 (327) [960,6; 1210,7]	1088,4 (292) [983,5; 1204,6]	NA
Mês 24	766,3 (441) [705,0; 832,9]	NA	920,3 (303) [820,4; 1032,3]	NA	NA

Mês 36	755,7 (434) [691,6; 825,7]	NA	NA	NA	NA
Mês 48	835,4 (400) [769,3; 907,2]	NA	NA	NA	NA
Mês 60	785,9 (397) [722,3; 855,2]	NA	NA	NA	NA

A população alvo para a análise completa foi a população primária para as análises de imunogenicidade nos Protocolos 009, 011 e 018 e consiste em todos os participantes vacinados com dados serológicos e com uma amostra de soro recolhida dentro de um intervalo de dias aceitável.

A população por protocolo de imunogenicidade foi a população primária para as análises de imunogenicidade no Protocolo 012 e inclui todos os participantes que cumpriram o protocolo, que receberam vacinação, eram seronegativos ao Dia 1 e tiveram uma amostra de soro num ou mais pontos temporais recolhida dentro de um intervalo de dias aceitável.

A população por protocolo de imunogenicidade foi a população primária para as análises de imunogenicidade no Protocolo 016 e inclui todos os participantes vacinados com dados serológicos que cumpriram o protocolo e tiveram uma amostra serológica recolhida dentro de um intervalo de dias aceitável.

n = Número de participantes que contribuíram para a análise.

IC = Intervalo de confiança; GP-ELISA = Ensaio imunoabsorvente ligado às enzimas com glicoproteína (EU/ml); GMT = Título médio geométrico

[§]Protocolo 011 desde o Mês 9-12

[†]Os Protocolos 009, 011, 016 e 018 utilizaram a irradiação gama nas amostras para reduzir o risco de infeção por vírus de Ébola do tipo selvagem de trabalhadores laboratoriais.

^{*}Grupo de lotes de consistência combinados

Tabela 3: Resumo dos títulos médios geométricos para o PRNT em adultos com idade igual ou superior a 18 anos nos ensaios clínicos dos Protocolos 009, 011, 012, 016 e 018

Ponto temporal	GMT (n) [IC 95%]				
	Protocolo 009[†]	Protocolo 011[†]	Protocolo 012[‡]	Protocolo 016[†]	Protocolo 018[†]
Momento de inclusão	<35 (451) [<35; <35]	<35 (438) [<35; <35]	<35 (696) [<35; <35]	17,5 (92) [16,7; 18,4]	<35 (1107) [<35; <35]
Mês 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 (1024) [151,6; 168,9]
Mês 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]
Mês 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
Mês 24	NA	NA	267,6 (302) [239,4; 299,2]	NA	NA

A população alvo para a análise completa foi a população primária para as análises de imunogenicidade nos Protocolos 009, 011 e 018 e consiste em todos os participantes vacinados com dados serológicos e com uma amostra de soro recolhida dentro de um intervalo de dias aceitável.

A população por protocolo de imunogenicidade foi a população primária para as análises de imunogenicidade no Protocolo 012 e inclui todos os participantes que cumpriram o protocolo, que receberam vacinação, eram seronegativos ao Dia 1 e tiveram uma amostra de soro num ou mais pontos temporais recolhida dentro de um intervalo de dias aceitável.

A população por protocolo de imunogenicidade foi a população primária para as análises de imunogenicidade no Protocolo 016 e inclui todos os participantes vacinados com dados serológicos que cumpriram o protocolo e tiveram uma amostra serológica recolhida dentro de um intervalo de dias aceitável.

n = Número de participantes que contribuíram para a análise.

IC = Intervalo de confiança; GMT = Título médio geométrico; PRNT = Teste de neutralização por redução de placas

[§]Protocolo 011 desde o Mês 9-12

[†]Os Protocolos 009, 011, 016 e 018 utilizaram a irradiação gama nas amostras para reduzir o risco de infeção por vírus de Ébola do tipo selvagem de trabalhadores laboratoriais.

^{*}Grupo de lotes de consistência combinados

População pediátrica

Imunogenicidade clínica em crianças e adolescentes de 1 a 17 anos de idade

Como apresentado nas Tabelas 4 e 5, os títulos médios geométricos (GMT) de GP-ELISA e PRNT aumentaram da pré-vacinação até à pós-vacinação. No Protocolo 016, 95,7% dos participantes cumpriram os critérios de resposta serológica definidos como um aumento ≥ 2 vezes em relação ao momento de inclusão e ≥ 200 EU/ml em qualquer altura pós-vacinação pelo GP-ELISA e 95,8% dos participantes cumpriram os critérios de resposta serológica definidos como um aumento ≥ 4 vezes em relação ao momento de inclusão em qualquer altura pós-vacinação pelo PRNT. Aos 12 meses após a vacinação, 93,2% dos participantes continuaram a cumprir os critérios de resposta serológica para o

GP-ELISA e 95,3% continuaram a cumprir os critérios de resposta serológica para o PRNT. As Tabelas 4 e 5 apresentam um resumo dos GMT para o GP-ELISA e para o PRNT, respetivamente, por faixa etária.

As respostas imunitárias após a vacinação com Ervebo em crianças e adolescentes foram não inferiores às dos adultos 1 mês pós-vacinação. A relevância clínica dos dados de imunogenicidade é atualmente desconhecida.

Tabela 4: Resumo dos títulos médios geométricos para o GP-ELISA em crianças e adolescentes de 1 a 17 anos de idade no ensaio clínico do Protocolo 016

Idade	GMT no momento de inclusão (n) [IC 95%]	GMT no Mês 1 (n) [IC 95%]	GMT no Mês 12 (n) [IC 95%]
1 a <3 anos	50,2 (43) [40,2; 62,7]	1192,1 (45) [827,6; 1717,1]	1719,3 (45) [1245,7; 2373,1]
3 a <12 anos	93,3 (180) [80,6; 108,1]	1845,1 (171) [1552,1; 2193,4]	1368,4 (153) [1189,3; 1574,5]
12 a 17 anos	140,0 (128) [120,9; 162,2]	2103,3 (120) [1772,2; 2496,4]	1451,6 (86) [1188,6; 1772,8]
A população por protocolo de imunogenicidade foi a população primária para as análises de imunogenicidade no Protocolo 016 e inclui todos os participantes vacinados com dados serológicos que cumpriram o protocolo e tiveram uma amostra serológica recolhida dentro de um intervalo de dias aceitável. n = Número de participantes que contribuíram para a análise. IC = Intervalo de confiança; GMT = Título médio geométrico; GP-ELISA = Ensaio imunoabsorvente ligado às enzimas com glicoproteína (EU/ml). O Protocolo 016 utilizou irradiação gama nas amostras para reduzir o risco de infeção por vírus de Ébola tipo selvagem de trabalhadores laboratoriais.			

Tabela 5: Resumo dos títulos médios geométricos para o PRNT em crianças e adolescentes de 1 a 17 anos de idade no ensaio clínico do Protocolo 016

Idade	GMT no momento de inclusão (n) [IC 95%]	GMT no Mês 1 (n) [IC 95%]	GMT no Mês 12 (n) [IC 95%]
1 a <3 anos	17,5 (39) [<0; <0]	321,0 (33) [231,1; 445,7]	494,7 (32) [386,5; 633,3]
3 a <12 anos	17,9 (134) [16,9; 18,8]	280,4 (114) [241,3; 325,7]	312,7 (88) [271,0; 360,8]
12 a 17 anos	17,5 (111) [17,4; 17,6]	273,3 (119) [237,5; 314,6]	251,7 (85) [215,7; 293,7]
A população por protocolo de imunogenicidade foi a população primária para as análises de imunogenicidade no Protocolo 016 e inclui todos os participantes vacinados com dados serológicos que cumpriram o protocolo e tiveram uma amostra serológica recolhida dentro de um intervalo de dias aceitável. n = Número de participantes que contribuíram para a análise. IC = Intervalo de confiança; GMT = Título médio geométrico; PRNT = Teste de neutralização por redução de placas O Protocolo 016 utilizou irradiação gama nas amostras para reduzir o risco de infeção por vírus de Ébola tipo selvagem de trabalhadores laboratoriais.			

Imunogenicidade clínica em participantes que receberam uma dose de reforço da vacina

Embora tenha sido observado um aumento nas respostas de anticorpos em crianças e adolescentes (n=195) e adultos (n=194) após uma segunda dose de Ervebo administrada no Dia 56 (Protocolo 016), o aumento nos títulos de anticorpos não foi mantido acima do regime de dose única (n=386 crianças e adolescentes, n=386 adultos) aos 12 meses após a vacinação.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Quando Ervebo foi administrado a ratos fêmea, os anticorpos contra o vírus da vacina foram detetados em fetos e na descendência, provavelmente devido a transferência transplacentária durante a gestação e com a aquisição de anticorpos maternos durante a lactação, respetivamente (ver secção 4.6).

Ervebo administrado a ratos fêmea não teve efeitos na performance de acasalamento, fertilidade ou desenvolvimento embriológico/fetal.

Ervebo administrado a ratos fêmea não teve efeitos no desenvolvimento ou comportamento da descendência.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

O vírus da vacina é um organismo geneticamente modificado (OGM). Foi realizada uma ARA para determinar o potencial impacto desta vacina na saúde humana e no ambiente. Uma vez que esta vacina é baseada no VSV, um agente patogénico conhecido no gado (por exemplo, cavalos, gado, porcos), a avaliação do risco incluiu espécies que são relevantes para o suporte viral VSV tipo selvagem (wild type, wt) desta vacina.

Num estudo de biodistribuição realizado em primatas não humanos, o ARN do vírus da vacina foi detetado em órgãos linfóides até 112 dias após a vacinação. Contudo, o vírus infeccioso foi detetado ao Dia 1 e o vírus infeccioso persistente não foi detetado em nenhum dos pontos temporais subsequentes avaliados (Dias 56, 84 e 112).

Com base nos dados da excreção transitória em adultos e crianças a partir de 1 ano de idade (n=5 para crianças de 1 a <3 anos de idade), nos resultados de um estudo de toxicidade em primatas não humanos e na ausência de transmissão horizontal em porcos, o risco global de Ervebo para a saúde humana e para o ambiente é considerado insignificante. Contudo, como precaução, os indivíduos vacinados e prestadores de cuidados devem tentar evitar exposição de gado ao sangue e fluidos corporais dos indivíduos vacinados durante pelo menos 6 semanas após a vacinação para evitar o risco teórico de disseminação do vírus da vacina. No caso dos indivíduos mais novos vacinados, se possível, as fraldas sujas podem ser limpas com detergentes ou desinfetantes adequados; as fraldas descartáveis podem ser fechadas em sacos de plástico duplos e eliminadas no lixo doméstico durante, pelo menos, 6 semanas após a vacinação. As pessoas que desenvolvam exantema vesicular após receberem a vacina devem cobrir as vesículas até à sua cicatrização. Proteger o local de vacinação ou quaisquer vesículas com um penso apropriado (por exemplo, penso adesivo ou gaze e adesivo) que confira uma barreira física protetora contra o contacto direto com o fluido da vesícula (ver secção 4.2). O penso pode ser removido quando não for visível perda de fluido. Para evitar exposição não intencional de gado, deve ser assegurado que os resíduos médicos e materiais de limpeza não entram em contacto com gado.

Ver as secções 4.4 e 6.6 para mais informação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina sérica humana recombinante
Tampão trometamol

Água para preparações injetáveis
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar congelado entre -80 °C e -60 °C

Após descongelar, a vacina deve ser utilizada imediatamente; contudo, os dados de estabilidade em uso demonstraram que, uma vez descongelada, a vacina pode ser conservada até 14 dias entre 2 °C e 8 °C antes da utilização. Ao fim de 14 dias, a vacina deve ser utilizada ou rejeitada. Após remoção do congelador, o medicamento deve ser marcado com a data em que foi retirado do congelador e também com o novo prazo de validade (em vez do prazo de validade inscrito na embalagem). Uma vez descongelada, a vacina não pode voltar a ser congelada.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução para 1 dose num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (clorobutilo) e uma cápsula de fecho de plástico com selo de alumínio.

Embalagens de 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

- A vacina é conservada congelada entre -80 °C e -60 °C e deverá ser retirada do congelador e descongelada em menos de 4 horas até não ser visível gelo. Não descongelar o frasco para injetáveis num frigorífico, uma vez que não é garantido que o frasco para injetáveis descongele em menos de 4 horas. O frasco para injetáveis descongelado deverá ser invertido cuidadosamente várias vezes antes de o seu conteúdo ser retirado com a seringa. A vacina deverá ter a aparência de um líquido incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado sem partículas visíveis. Rejeitar a vacina se estiverem presentes partículas.
- Retirar a totalidade do conteúdo da vacina do frasco para injetáveis com uma seringa e agulha estéreis.

Se possível, o líquido residual dos lava-olhos deve ser recolhido e descontaminado antes de ser eliminado na canalização.

Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as orientações institucionais para organismos geneticamente modificados ou resíduos de risco biológico, conforme apropriado.

Se ocorrer rutura/derrame, os desinfetantes, tais como aldeídos, álcoois e detergentes, reduzem comprovadamente o potencial de infeção viral após apenas alguns minutos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ervebo solução injetável

Vacina contra o Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP, viva)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de o próprio ou o seu filho serem vacinados, pois contém informação importante para si ou para o seu filho.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu profissional de saúde.
- Se o próprio ou o seu filho tiverem quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu profissional de saúde. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ervebo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de o próprio ou o seu filho receber Ervebo
3. Como é administrado Ervebo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ervebo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ervebo e para que é utilizado

- Ervebo é uma vacina para pessoas com idade igual ou superior a 1 ano.
- Ervebo é administrado para proteger as pessoas contra a doença por vírus Ébola que é causada pelo vírus Ébola Zaire, que é um tipo de vírus Ébola. Esta vacina não irá proteger contra os outros tipos de vírus Ébola.
- Uma vez que Ervebo não contém o vírus Ébola inteiro, não poderá causar às pessoas a doença por vírus Ébola.

O seu profissional de saúde pode recomendar a administração desta vacina numa situação de emergência que envolva a propagação da doença por vírus Ébola.

O que é o Ébola?

- O Ébola é uma doença grave causada por um vírus. Se as pessoas tiverem Ébola, podem morrer. As pessoas contraem Ébola a partir de pessoas ou animais que estão infetados com Ébola ou que morreram de Ébola.
- As pessoas podem contrair Ébola a partir de sangue ou fluidos corporais, tais como urina, fezes, saliva, vômito, suor, leite materno, sêmen e fluidos vaginais de pessoas infetadas pelo vírus Ébola.
- As pessoas também podem contrair Ébola a partir de coisas que tenham estado em contacto com o sangue ou fluidos corporais de uma pessoa ou animal com Ébola (tais como roupa ou objetos em contacto direto).
- O Ébola não se propaga pelo ar, água ou comida.

O seu profissional de saúde irá falar consigo e, em seguida, podem decidir em conjunto se o próprio ou o seu filho deverão receber esta vacina.

2. O que precisa de saber antes de o próprio ou o seu filho receber Ervebo

Não receba Ervebo se:

- tem alergia a Ervebo, arroz ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6).

Não deverá receber Ervebo se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, converse com o seu profissional de saúde.

Advertências e precauções

Esta vacina poderá não proteger todas as pessoas que são vacinadas e o período de proteção contra o Ébola conferido por Ervebo é desconhecido.

Continue a seguir as recomendações do seu profissional de saúde para se proteger da infeção por Ébola após receber esta vacina.

Lavar as mãos:

A lavagem correta das mãos é a forma mais eficaz de prevenir a propagação de germes perigosos, como o vírus Ébola. Diminui o número de germes nas mãos e, como tal, limita a sua propagação de pessoa para pessoa.

Abaixo estão descritos os métodos apropriados para a lavagem das mãos:

- Utilize sabão e água quando as mãos estiverem com sujidade, sangue ou outros fluidos corporais. Não há necessidade de utilizar sabonetes antimicrobianos para lavar as mãos.
- Utilize desinfetante para as mãos à base de álcool quando as mãos não estiverem sujas. Não utilize desinfetantes para as mãos à base de álcool quando as mãos estiverem com sujidade, sangue ou outros fluidos corporais.

Numa área afetada por Ébola:

Enquanto estiver numa área afetada por Ébola, é importante evitar o seguinte:

- Contacto com sangue e fluidos corporais (tais como urina, fezes, saliva, suor, vómito, leite materno, sêmen e fluidos vaginais).
- Objetos que possam ter estado em contacto com o sangue ou fluidos corporais de uma pessoa infetada (tais como vestuário, roupa de cama, agulhas e equipamento médico).
- Funerais ou rituais fúnebres que exijam o manuseamento do corpo de alguém que morreu de Ébola.
- Contacto com morcegos, símios e macacos ou com sangue, fluidos e carne crua preparada a partir destes animais (carne de animais selvagens) ou carne de origem desconhecida.
- Contacto com sêmen de um homem que teve Ébola. Deverá seguir práticas de sexo seguro até saber que o vírus foi eliminado do sêmen.

Em caso de erupção na pele:

Se surgir uma erupção na zona onde a pele foi perfurada após receber Ervebo, tape-a até que esteja cicatrizada. Coloque os pensos e gaze usados num recipiente fechado, se possível, e elimine-os nos contentores de lixo para assegurar que pessoas com um sistema imunitário enfraquecido ou animais não entram em contacto com os pensos e gaze.

Cuidados a ter com as crianças que receberam Ervebo:

Durante pelo menos 6 semanas depois de as crianças receberem esta vacina, é importante que lave bem as suas mãos depois de ter estado em contacto com sangue ou fluidos corporais de crianças vacinadas. Se possível, lave as fraldas sujas com detergentes/desinfetantes adequados ou, se utilizar fraldas descartáveis, feche-as num saco de plástico duplo e elimine-as no lixo doméstico.

Converse com o seu profissional de saúde antes de receber Ervebo se:

Teve reações alérgicas a vacinas ou medicamentos

- Se alguma vez teve uma reação alérgica a uma vacina ou medicamento, fale com o seu profissional de saúde antes de receber esta vacina.

Tem um sistema imunitário enfraquecido

Se o seu sistema imunitário está enfraquecido (o que significa que o seu corpo é menos eficaz na luta contra doenças), pode não ser possível administrar-lhe Ervebo. Poderá ter um sistema imunitário enfraquecido se:

- tem infeção pelo HIV ou SIDA,
- está a tomar determinados medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário, tais como imunossuppressores ou corticosteroides,
- tem cancro ou um problema no sangue que faça o seu sistema imunitário enfraquecer,
- um membro da sua família tem um sistema imunitário enfraquecido.

Se pensa que pode ter um sistema imunitário enfraquecido, pergunte ao seu profissional de saúde se deve receber esta vacina. Se receber a vacina e tiver um sistema imunitário enfraquecido, a vacina pode não resultar tão bem como nas pessoas com um sistema imunitário normal.

Está em contacto com indivíduos vulneráveis

Converse com o seu profissional de saúde se nas 6 semanas após receber Ervebo existir a possibilidade de estar em contacto próximo com ou na mesma casa que:

- bebés com menos de 1 ano de idade;
- alguém que possa estar grávida ou a amamentar;
- alguém que tenha um sistema imunitário enfraquecido.

Isto porque pode transmitir-lhes o vírus da vacina através dos seus fluidos corporais.

Planeia doar sangue

- Não dê sangue durante pelo menos 6 semanas após receber esta vacina.

Está em contacto com animais de quinta

- Assegure-se de que o seu sangue ou fluidos corporais não entram em contacto próximo com animais de quinta durante pelo menos 6 semanas após ter recebido esta vacina. Isto porque existe a possibilidade de transmitir o vírus da vacina aos animais.

Tem febre (temperatura alta)

- Se tem febre (temperatura alta), deverá falar com o seu profissional de saúde antes de receber Ervebo. A vacinação poderá ter de ser adiada até que a febre passe.
- Uma infeção ligeira, tal como uma constipação, não deverá ser um problema, mas converse com o seu profissional de saúde antes de receber Ervebo.

Tem uma perturbação hemorrágica ou faz nódoas negras com facilidade

- Fale com o seu profissional de saúde se tem hemorragias ou faz nódoas negras facilmente. Ervebo pode provocar hemorragias ou nódoas negras no local onde a vacina é injetada.

Teste para Ébola após receber Ervebo

- Poderá ter um resultado positivo para o vírus Ébola após receber Ervebo. Isto não quer dizer que tem Ébola. Informe o seu profissional de saúde de que recebeu Ervebo. O profissional de saúde poderá necessitar de fazer outro teste.

Crianças com menos de 1 ano de idade

Se tiver um filho com menos de 1 ano de idade, converse com o seu profissional de saúde.

Desconhece-se se este medicamento é seguro e funciona em crianças com menos de 1 ano de idade.

Outros medicamentos e Ervebo

Informe o seu profissional de saúde se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos ou vacinas.

Não foram realizados estudos sobre como outros medicamentos ou vacinas poderão interagir com Ervebo. A utilização de Ervebo com outras vacinas não é recomendada.

Se planeia receber sangue ou produtos derivados do sangue

Não receba esta vacina ao mesmo tempo que recebe sangue ou outros produtos derivados do sangue. Ervebo poderá não funcionar tão bem se receber sangue ou produtos derivados do sangue nos 3 meses antes ou até 1 mês após a vacinação.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu profissional de saúde antes de receber esta vacina. Este ajudará a decidir se deverá receber Ervebo.
- Não engravide nos 2 meses após receber Ervebo. As mulheres com capacidade de engravidar devem utilizar um método eficaz de controlo de gravidez. Desconhece-se se Ervebo será prejudicial para a mãe ou para o feto. É também desconhecido se pode passar para o bebé através do leite materno.
- Se estiver em contacto próximo ou na mesma casa com alguém que possa estar grávida ou a amamentar durante as 6 semanas após receber Ervebo, informe o seu profissional de saúde. Isto porque pode transmitir-lhes a vacina através dos seus fluidos corporais.

Ervebo contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado Ervebo

Ervebo é administrado por um profissional de saúde. É administrado como uma injeção única (dose de 1 ml) na parte superior do braço ou na zona exterior da coxa.

Fale com o seu profissional de saúde se tiver dúvidas sobre esta vacina.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Ervebo pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves:

Os efeitos indesejáveis graves são raros. Procure assistência médica imediata se o próprio ou o seu filho tiver sintomas de uma reação alérgica, que podem incluir:

- pieira ou dificuldade em respirar;
- inchaço da cara, lábios, língua ou outras partes do corpo;
- comichão generalizada, vermelhidão, afrontamento ou borbulhas com comichão na pele.

Outros efeitos indesejáveis em adultos com idade igual ou superior a 18 anos:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Dor de cabeça;
- Dor nas articulações;
- Dores musculares;
- Febre;

- Cansaço;
- Arrepios;
- Dor, inchaço ou vermelhidão no local de injeção;
- Comer menos do que o habitual;
- Dor de estômago.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Náuseas;
- Erupção na pele;
- Inchaço das articulações;
- Transpiração excessiva;
- Sensação de tonturas;
- Feridas na boca;
- Comichão no local da injeção.

A contagem de determinados glóbulos brancos pode diminuir abaixo do normal após a vacinação, mas esta diminuição não resultou em doença e as contagens normalizam.

A maioria dos efeitos indesejáveis desaparece após alguns dias. A dor e o inchaço das articulações podem durar semanas ou meses em algumas pessoas. Em algumas pessoas, a dor e o inchaço das articulações podem voltar após terem desaparecido inicialmente.

Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes dos 1 aos 17 anos de idade:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Dor de cabeça;
- Comer menos do que o habitual;
- Dores musculares;
- Febre;
- Cansaço;
- Arrepios;
- Dor no local onde a criança recebeu esta vacina;
- Dor de estômago.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dor nas articulações;
- Náuseas;
- Sensação de tonturas;
- Transpiração excessiva;
- Feridas na boca;
- Choro;
- Inchaço ou comichão no local onde a criança recebeu esta vacina.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Vermelhidão no local onde a criança recebeu esta vacina.

Informe o seu profissional de saúde se o próprio ou o seu filho tiverem algum dos efeitos indesejáveis indicados acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu profissional de saúde. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ervebo

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar e transportar congelado entre -80 °C e -60 °C.
- Após descongelar, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Contudo, uma vez descongelada, a vacina pode ser conservada até 14 dias entre 2 °C e 8 °C antes da utilização. Rejeite a vacina se não for utilizada ao fim de 14 dias. Uma vez descongelada, a vacina não pode voltar a ser congelada.
- Após remoção do congelador, o medicamento deve ser marcado com a data em que foi retirado do congelador e também com o novo prazo de validade (em vez do prazo de validade inscrito na embalagem).
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não utilize esta vacina se verificar partículas no líquido.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu profissional de saúde como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ervebo

A substância ativa é um vírus vivo da estomatite vesicular. A proteína de superfície do vírus foi substituída pelo vírus Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP).

Uma dose (1 ml) contém:

Vacina contra o Ébola Zaire (rVSVΔG-ZEBOV-GP^{1,2} viva, atenuada) ≥ 72 milhões de UFP³

¹Vírus da estomatite vesicular recombinante (rVSV) estirpe Indiana com uma supressão da glicoproteína (G) do envelope de VSV substituída pela glicoproteína (GP) de superfície da estirpe Kikwit 1995 do Vírus Ébola Zaire (ZEBOV)

²Produzida em células Vero

³UFP = unidades formadoras de placas

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (OGM).

Esta vacina contém vestígios de proteína de arroz.

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose.

Os outros excipientes são albumina sérica humana recombinante, tampão trometamol, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Qual o aspeto de Ervebo e conteúdo da embalagem

- Ervebo é uma solução injetável.
- Ervebo é um líquido incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado.
- Ervebo está disponível em embalagens de 10 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Burgwedel Biotech GmbH
Im Langen Felde 5
30938 Burgwedel
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Algeria

MSD Algeria
Tel: +213770 886120
dpoc.algeria@merck.com

Benin, Burkina Faso, Burundi, Cameroon, Central African Republic, Chad, Comoros, Cote d'Ivoire, Democratic Republic of Congo, Djibouti, Gabon, Guinea, Madagascar, Mali, Mauritania, Mauritius, Morocco, Niger, Republic of Congo, Rwanda, Senegal, Togo, Tunisia

MSD Morocco
Tel: +212522423223
dpoc_fa@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.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland 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

Egypt, Libya, Sudan, Yemen

MSD Egypt
Tel: +20 226145100
dpoc_egypt@merck.com

Angola, Botswana, Cape Verde, Equatorial Guinea, Eritrea, Ethiopia, Gambia, Ghana, Guinea Bissau, Kenya, Lesotho, Liberia, Malawi, Mozambique, Namibia, Nigeria, SAO Tome, Seychelles, Sierra Leone, Somalia, South Africa, Sudan (South), Swaziland, Tanzania, Uganda, Zambia, Zimbabwe
MSD South Africa
Tel: +27(0)11 655 3000
dpoc_zaf@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em 03/2024

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Precauções gerais ao cuidar de doentes com suspeita ou confirmação de doença de Ébola

A vacinação com Ervebo não elimina a necessidade de precauções gerais ao cuidar de doentes com doença de Ébola suspeita ou confirmada. **Todos os profissionais de saúde e outros profissionais auxiliares que tenham sido vacinados não devem alterar as suas práticas no que respeita à injeção segura, higiene e equipamento de proteção individual (EPI) após a vacinação.**

As precauções gerais, conforme indicadas pela OMS, incluem as seguintes:

- Higiene básica das mãos
- Higiene respiratória
- Utilização de EPI (para bloquear salpicos ou outro contacto com materiais infetados)
- Práticas de injeção seguras
- Práticas funerárias seguras

Os profissionais de saúde a tratar de doentes com infeção pelo vírus Ébola suspeita ou confirmada devem aplicar medidas adicionais de controlo da infeção para evitar o contacto com o sangue ou fluidos corporais dos doentes e superfícies ou materiais contaminados, tais como vestuário e roupa de cama. Quando em contacto próximo (no espaço de 1 metro) com doentes com Doença por Vírus Ébola, os profissionais de saúde devem utilizar proteção facial (uma viseira ou máscara médica e óculos de proteção), uma bata de manga comprida, não estéril, limpa e luvas (luvas estéreis para alguns procedimentos).

Os trabalhadores laboratoriais estão também em risco. As amostras animais ou humanas para exames de infeção por vírus de Ébola devem ser manuseadas por pessoal formado e processadas em laboratórios adequadamente equipados.

Os profissionais que administram a vacina devem aconselhar os vacinados a manter a proteção com as seguintes medidas:

- Lavagem das mãos
- Evitar contacto com sangue e fluidos corporais
- Práticas funerárias seguras
- Sexo seguro
- Evitar contacto com morcegos e primatas não humanos ou sangue, fluidos e carne crua preparada a partir destes animais (carne de animais selvagens) ou carne de origem desconhecida.

Instruções sobre o manuseamento da vacina antes da administração

- Ervebo é conservado congelado entre -80 °C e -60 °C e deverá ser retirado do congelador e descongelado em menos de 4 horas até não ser visível gelo. Não descongelar o frasco para injetáveis num frigorífico, uma vez que não é garantido que o frasco para injetáveis descongele em menos de 4 horas. O frasco para injetáveis descongelado deverá ser invertido cuidadosamente várias vezes antes de o seu conteúdo ser retirado com a seringa.
- Após descongelar, Ervebo deve ser utilizado imediatamente; contudo, os dados de estabilidade em uso demonstraram que uma vez descongelada, a vacina pode ser conservada até 14 dias entre 2 °C e 8 °C antes da utilização. Ao fim de 14 dias, a vacina deve ser utilizada ou rejeitada. Após remoção do congelador, o medicamento deve ser marcado com a data em que foi retirado do congelador e também com o novo prazo de validade (em vez do prazo de validade inscrito na embalagem). Uma vez descongelada, a vacina não pode voltar a ser congelada.
- Ervebo é um líquido incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado. Rejeitar a vacina se estiverem presentes partículas.

- Ervebo deve ser administrado por via intramuscular. Não administrar a vacina por via intravascular. Não existem dados disponíveis sobre a administração por via subcutânea ou via intradérmica.
- Ervebo não deve ser misturado na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou medicamentos.
- Retirar a totalidade do conteúdo de Ervebo do frasco para injetáveis com uma seringa e agulha estéreis. O local de injeção preferencial é a região deltoide do braço não dominante ou na região ântero-lateral superior da coxa. Proteger o local de injeção com gaze ou penso (por exemplo, qualquer penso adesivo ou gaze e adesivo) que confira uma barreira física protetora contra o contacto direto com o fluido da vesícula. O penso pode ser removido quando não for visível perda de fluido.
- Qualquer vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as orientações institucionais para organismos geneticamente modificados ou resíduos de risco biológico, conforme apropriado. Se ocorrer rutura/derrame, os desinfetantes, tais como aldeídos, álcoois e detergentes, reduzem comprovadamente o potencial de infeção viral após apenas alguns minutos. Se possível, o líquido residual dos lava-olhos deve ser recolhido e descontaminado antes de ser eliminado na canalização.