

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zabdeno suspension injectable  
Vaccin contre Ebola (Ad26.ZEBOV-GP [recombinant])

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,5 mL) contient :  
Adénovirus type 26 codant la glycoprotéine (GP) du variant Mayinga\* de l'*Ebolavirus Zaïre* (EBOV), non inférieur à 8,75 log<sub>10</sub> unités infectieuses (U.Inf.)  
\* Produit sur des cellules PER.C6 et par la technologie de l'ADN recombinant.

Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable

Suspension incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente.

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Zabdeno, dans le cadre du schéma de vaccination par Zabdeno, Mvabea, est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la maladie causée par le virus Ebola (espèce *Ebolavirus Zaïre*) chez les personnes âgées de ≥ 1 an (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'utilisation du vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Zabdeno doit être administré par un professionnel de santé formé.

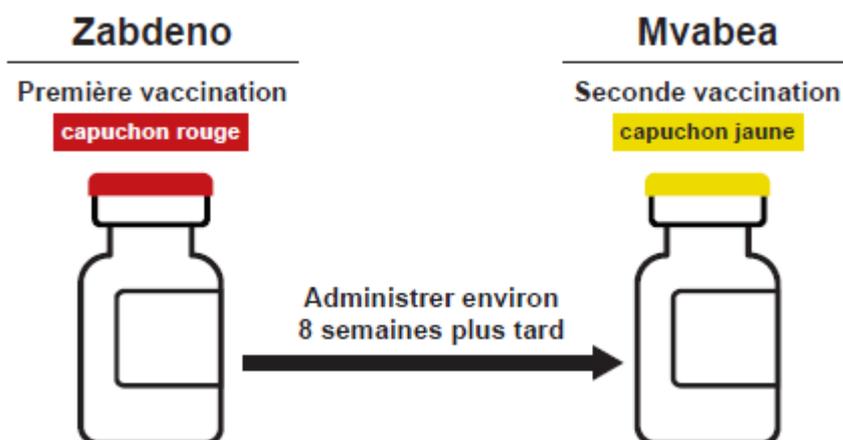
Zabdeno est le premier vaccin du schéma de vaccination prophylactique hétérologue en 2 doses contre Ebola, qui comprend une vaccination par Zabdeno suivie d'une seconde vaccination par Mvabea, administrée environ 8 semaines plus tard (voir rubriques 4.4 et 5.1) (consulter le RCP de Mvabea).

#### Posologie

##### **Primovaccination**

Une dose (0,5 mL) du vaccin Zabdeno (flacon avec capuchon rouge) doit être administrée en tant que première vaccination.

Une dose (0,5 mL) du vaccin Mvabea (flacon avec capuchon jaune) doit être administrée en tant que seconde vaccination, environ 8 semaines après la première vaccination par Zabdeno (consulter le RPC de Mvabea).



### **Vaccination de rappel par Zabdeno (personnes ayant déjà reçu le schéma de primovaccination en 2 doses Zabdeno, Mvabea)**

Les personnes qui ont terminé le schéma de primovaccination en 2 doses peuvent recevoir une dose de rappel par Zabdeno. Par mesure de précaution, une vaccination de rappel par Zabdeno est recommandée chez les personnes présentant un risque imminent d'exposition au virus Ebola et ayant terminé le schéma de primovaccination en 2 doses depuis plus de 4 mois (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### **Mesures correctives en cas d'administration par inadvertance**

Si Mvabea est administré par inadvertance comme première vaccination, l'administration de Zabdeno est recommandée comme seconde vaccination environ 8 semaines plus tard.

Si Zabdeno est administré par inadvertance comme première et seconde vaccination, une immunisation supplémentaire par Mvabea est recommandée environ 8 semaines après la seconde vaccination par Zabdeno.

Si Mvabea est administré par inadvertance comme première et seconde vaccination, une immunisation supplémentaire par Zabdeno est recommandée environ 8 semaines après la seconde vaccination par Mvabea.

Si la seconde vaccination (Mvabea) du schéma a été retardée au-delà des 8 semaines recommandées après la première vaccination (Zabdeno) du schéma, le vaccin Mvabea doit être administré, quel que soit le temps écoulé depuis la première vaccination par Zabdeno (voir rubrique 5.1).

### **Population pédiatrique**

#### Enfants âgés de 1 à 17 ans

La posologie chez les enfants âgés de 1 à < 17 ans est la même que chez les adultes (voir rubriques 4.8 et 5.1).

#### Nourrissons âgés de moins de 1 an

L'efficacité du schéma de primovaccination en 2 doses n'a pas été établie chez les nourrissons âgés de < 1 an. Les données cliniques sont décrites dans les rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

### **Population âgée**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de  $\geq 65$  ans.

## **Personnes infectées par le VIH**

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les personnes infectées par le VIH dont l'infection est contrôlée par un traitement antirétroviral (voir rubrique 5.1).

### Mode d'administration

Zabdeno doit être administré par voie intramusculaire (IM). Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. Chez les enfants plus jeunes, la région deltoïde du bras ou la face antérolatérale de la cuisse sont des sites possibles pour l'injection intramusculaire.

Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Le vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir rubrique 4.4.

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

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

### Traçabilité

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

### Hypersensibilité

Il est recommandé de surveiller de près l'apparition de signes précoces d'anaphylaxie ou de réactions anaphylactoïdes après la vaccination. Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement et une surveillance médicale appropriés doivent toujours être disponibles immédiatement en cas de réactions anaphylactiques rares à la suite de l'administration du vaccin. Les personnes doivent être surveillées par un professionnel de santé pendant au moins 15 minutes après la vaccination.

### Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, y compris des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir en association avec la vaccination, telle qu'une réponse psychogène à une injection par aiguille. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure résultant d'un évanouissement.

### Thrombocytopénie et troubles de la coagulation

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

### Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes atteintes d'une maladie fébrile aiguë sévère ou d'une infection aiguë, sauf si le bénéfice d'une vaccination immédiate l'emporte sur les risques

potentiels. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

### Personnes immunodéprimées

La sécurité d'emploi et l'immunogénicité du schéma de vaccination par Zabdeno, Mvabea n'ont pas été évaluées chez les personnes immunodéprimées, notamment celles recevant un traitement immunosuppresseur. Les personnes immunodéprimées peuvent ne pas répondre aussi bien que les personnes immunocompétentes au schéma de vaccination par Zabdeno, Mvabea.

### Niveau de protection

Le niveau exact de la protection conférée par le schéma de vaccination est inconnu.

En l'absence de données d'efficacité sur le terrain, l'effet protecteur du schéma de vaccination chez l'homme a été déduit par le rapprochement des données d'immunogénicité chez l'homme et des données d'immunogénicité et d'efficacité obtenues chez des primates non humains (« immunobridging ») (voir rubrique 5.1)

Si un seul des vaccins, Zabdeno ou Mvabea, est reçu, l'efficacité devrait être réduite par rapport au schéma de vaccination en 2 doses.

Le schéma de vaccination pourrait ne pas protéger toutes les personnes contre la maladie à virus Ebola (espèce *Ebolavirus Zaïre*), et **ne remplace pas les précautions à prendre pour éviter une exposition au virus Ebola**. Les personnes vaccinées doivent respecter les directives et recommandations locales de prévention ou de traitement d'une exposition au virus Ebola.

Le schéma de vaccination par Zabdeno, Mvabea ne doit pas être utilisé pour une prophylaxie post-exposition contre le virus Ebola.

### Durée de protection

La durée de protection est inconnue. Il a été démontré qu'une dose de rappel par Zabdeno administrée à différents intervalles après la fin de la primo-vaccination par Zabdeno et Mvabea provoque une réponse anamnésique (voir rubrique 5.1). Par mesure de précaution, une vaccination de rappel par Zabdeno doit être envisagée chez les personnes à risque imminent d'exposition au virus Ebola, par exemple les professionnels de santé et les personnes qui vivent ou se rendent dans des zones d'épidémie de maladie à virus Ebola en cours, qui ont terminé le schéma de primovaccination en 2 doses depuis plus de 4 mois (voir rubriques 4.2 et 5.1).

### Protection contre la maladie à filovirus

Le schéma de vaccination n'est pas destiné à prévenir les infections causées par d'autres filovirus que l'espèce *Ebolavirus Zaïre*.

### Sodium

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

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

La sécurité d'emploi, l'immunogénicité et l'efficacité de la co-administration de Zabdeno avec d'autres vaccins n'ont pas été évaluées ; par conséquent, la co-administration n'est pas recommandée.

Si Zabdeno doit être administré en même temps qu'un ou plusieurs autres vaccins injectables, le ou les vaccins doivent alors toujours être administrés dans des sites d'injection différents. Ne pas mélanger Zabdeno avec un autre vaccin dans la même seringue ou flacon.

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

##### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zabdeno chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Les schémas de vaccination par Zabdeno et Mvabea ont induit des titres d'anticorps maternels spécifiques à la GP du virus Ebola (EBOV) détectables qui ont été transmis au fœtus (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter la vaccination par Zabdeno pendant la grossesse. Cependant, compte tenu de la gravité de la maladie à virus Ebola, le schéma de vaccination ne doit pas être suspendu lorsqu'il existe un risque évident d'exposition à l'infection par le virus Ebola.

##### Allaitement

On ne sait pas si Zabdeno est excrété dans le lait maternel.

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

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter la vaccination par Zabdeno pendant l'allaitement. Cependant, compte tenu de la gravité de la maladie à virus Ebola, le schéma de vaccination ne doit pas être suspendue lorsqu'il existe un risque évident d'exposition à l'infection par le virus Ebola.

##### Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible chez l'homme. Une étude de toxicité de la reproduction chez l'animal avec les schémas de vaccination par Zabdeno et Mvabea n'a révélé aucun signe d'altération de la fertilité des animaux femelles. Des études générales de toxicité n'ont révélé aucun effet sur les organes sexuels mâles susceptible d'altérer la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

Zabdeno n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables locaux les plus fréquemment rapportés chez les adultes ayant reçu Zabdeno étaient la douleur (47 %), une sensation de chaleur (24 %) et un gonflement (11 %) au site d'injection. Les effets indésirables systémiques les plus fréquents étaient la fatigue (46 %), des céphalées (45 %), une myalgie (36 %), une arthralgie (24 %) et des frissons (23 %). La plupart des effets indésirables sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination et étaient de sévérité légère à modérée et de courte durée (2 à 3 jours).

L'effet indésirable local le plus fréquemment rapporté chez les enfants âgés de 1 à 17 ans ayant reçu Zabdeno était la douleur (24 %) au site d'injection. Les effets indésirables systémiques les plus fréquents étaient la fatigue (19 %), la diminution de l'activité (16 %), la diminution de l'appétit (14 %) et l'irritabilité (14 %). La plupart des effets indésirables sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination. La plupart des effets étaient de sévérité légère à modérée et de courte durée (1 à 4 jours).

De la fièvre a été rapportée plus fréquemment chez les enfants plus jeunes âgés de 1 à 3 ans (11 %) et de 4 à 11 ans (12 %) comparé aux adolescents âgés de 12 à 17 ans (4 %) et aux adultes (7 %). La fréquence de la fièvre chez les enfants plus jeunes était similaire à celle observée dans le groupe témoin actif recevant un vaccin pédiatrique autorisé.

Le profil de sécurité d'emploi de Zabdeno chez les enfants âgés de 1 à 17 ans était globalement similaire à celui observé chez les adultes.

Le profil de sécurité d'emploi de Zabdeno chez les nourrissons âgés de 4 à 11 mois était généralement similaire à celui observé chez les enfants âgés de 1 à 17 ans. La phase randomisée, contrôlée versus comparateur actif, de l'essai clinique EBL2005 a inclus 75 participants dans le schéma de primovaccination en 2 doses.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont indiqués ci-dessous en fonction des catégories de fréquence suivantes :

très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ;

fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ;

peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ;

rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) .

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

#### *Adultes*

Le Tableau 1 montre les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les adultes.

**Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les adultes après la vaccination par Zabdeno**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
<i>Affections du système nerveux</i>	très fréquent	céphalée
	peu fréquent	sensation vertigineuse posturale
<i>Affections gastro-intestinales</i>	fréquent	vomissements
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	fréquent	prurit
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	très fréquent	arthralgie, myalgie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	très fréquent	frissons, fatigue, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection, sensation de chaleur au site d'injection
	fréquent	fièvre, prurit au site d'injection
	peu fréquent	induration au site d'injection, érythème au site d'injection

Aucun nouvel effet indésirable n'a été rapporté chez les adultes après avoir reçu la vaccination de rappel par Zabdeno.

#### *Enfants âgés de 1 à 17 ans*

Le Tableau 2 montre les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les enfants âgés de 1 à 17 ans.

**Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les enfants âgés de 1 à 17 ans après la vaccination par Zabdeno**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	très fréquent	perte d'appétit

<i>Affections psychiatriques</i>	très fréquent	irritabilité
<i>Affections du système nerveux</i>	rare	convulsions fébriles <sup>a</sup>
<i>Affections gastro-intestinales</i>	fréquent	vomissements, nausées
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	fréquent	hyperhidrose <sup>b</sup>
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	fréquent	arthralgie, myalgie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	très fréquent	fatigue, diminution de l'activité, douleur au site d'injection, pleurs <sup>c</sup>
	fréquent	fièvre, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection, érythème au site d'injection

<sup>a</sup> Fréquence des effets indésirables basée sur l'examen des convulsions fébriles dans le programme post-commercialisation Umurinzi (EBL4002).

<sup>b</sup> Hyperhidrose (essai EBL2004 indépendant).

<sup>c</sup> Les pleurs n'ont été recueillis que pour les enfants âgés de 1 à 4 ans (essai EBL2004 indépendant).

Le profil de sécurité d'emploi de la dose de rappel de Zabdeno (EBL2011) chez les enfants âgés de 1 à 11 ans était généralement similaire à celui de la première dose de Zabdeno observé chez les enfants (1-17 ans).

#### Nourrissons âgés de < 1 an

Chez les nourrissons âgés de 4 à 11 mois (*c'est-à-dire en dehors de l'âge de l'indication*), des effets indésirables ont été rapportés après la vaccination par Zabdeno (EBL2005). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été (fréquence : très fréquent) : diminution de l'appétit, irritabilité, fièvre, diminution de l'activité, douleur au site d'injection, et d'autres effets indésirables ont été rapportés (fréquence : fréquent) : gonflement au site d'injection et érythème au site d'injection.

#### 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 :

##### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 BRUXELLES Madou

Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

##### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : vaccin, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX02

## Mécanisme d'action

Zabdeno est un vaccin monovalent composé d'un seul vaccin utilisant comme vecteur l'adénovirus humain type 26 recombinant, inapte à la réplication, qui code la GP du variant Mayinga de l'*Ebolavirus Zaïre* (EBOV). La GP d'EBOV codée par Zabdeno présente une homologie de 100 % avec celle codée par Mvabea. Après l'administration, la GP d'EBOV est exprimée localement et induit une réponse immunitaire.

## Efficacité

En l'absence de données d'efficacité issues d'études cliniques, l'efficacité du schéma de primovaccination en 2 doses a été évaluée via des études d'infection expérimentale chez des primates non humains (PNH, macaques cynomolgus, *Macaca fascicularis*), le modèle animal le plus pertinent pour la maladie EBOV. Le schéma de primovaccination en 2 doses administrées à 8 semaines d'intervalle avait un effet protecteur dès la première dose de  $2 \times 10^9$  PV de Zabdeno, en association avec  $1 \times 10^8$  U.Inf. de Mvabea, dans un modèle d'infection létale chez le PNH, par administration intramusculaire d'une dose létale de la souche Kikwit Ebov. Les réponses immunitaires humorales, telles que mesurées par le taux d'anticorps de liaison à la GP d'EBOV, étaient fortement corrélées à la survie chez les PNH. La comparaison des concentrations en anticorps de liaison à la GP d'EBOV (« immunobridging ») a permis de prédire un effet protecteur chez l'homme.

## Immunogénicité clinique

En l'absence de données d'efficacité provenant d'études cliniques, l'effet protecteur du vaccin a été établi à partir des données d'immunogénicité. Les données issues de 5 études cliniques menées en Europe, aux États-Unis, et en Afrique chez 764 adultes âgés de 18 à 50 ans, qui avaient reçu le schéma de primovaccination en 2 doses à 8 semaines d'intervalle, ont été utilisées dans cette analyse. Les anticorps de liaison anti-GP d'EBOV ont été corrélés à un effet protecteur contre une infection létale par le virus Ebola de progression rapide chez les primates non humains. Les réponses immunitaires humaines mesurées 21 jours après la dose 2 ont été associées à une augmentation de la probabilité de survie prédite de 0 % (c.-à-d. létale) à 53,4 % (IC à 98,68 % : 33,8 % ; 70,9 %) en utilisant le modèle animal. D'après cette analyse, un effet protecteur du schéma de vaccination par Zabdeno, Mvabea contre la maladie à EBOV est prévisible chez l'homme. Bien que le lien entre le titre d'anticorps et la survie ait été étudié uniquement chez le PNH adulte, l'« immunobridging » réalisé sur des sujets pédiatriques, des sujets âgés et des sujets infectés par le VIH suggère que les effets protecteurs potentiels chez ces populations correspondent à ceux estimés chez les adultes.

## *Immunogénicité*

Les données d'immunogénicité sont présentées pour un total de 842 adultes et 509 enfants (âgés de 1 à 17 ans) ayant reçu le schéma de primovaccination en 2 doses dans le cadre d'études cliniques de phase II et III : étude EBL2001 au Royaume-Uni et en France, études EBL3002 et EBL3003 aux États-Unis, étude EBL2002 en Ouganda, au Kenya, au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire, et étude EBL3001 au Sierra Leone. Les concentrations en anticorps de liaison spécifiques à la GP d'EBOV ont été mesurées environ 3 semaines après la fin du schéma de primovaccination en 2 doses. Elles sont présentées sous forme de moyennes géométriques des concentrations (MGC).

Les données d'immunogénicité ont également été évaluées dans une étude clinique indépendante (EBL2004) menée en Guinée, au Libéria, au Mali et au Sierra Leone. Les données sont présentées pour un total de 338 enfants (âgés de 1 à 17 ans) qui ont reçu le schéma de primovaccination en 2 doses et dont les données étaient disponibles 28 jours après la dose 2 (voir Tableau 4).

Les données d'immunogénicité ont également été évaluées dans une étude clinique de phase II menée au Sierra Leone et en Guinée (EBL2005) chez 74 nourrissons âgés de 4 à 11 mois qui ont reçu le schéma de primovaccination en 2 doses et dont les données étaient disponibles 21 jours après la dose 2 (voir Tableau 5).

*Données d'immunogénicité chez les adultes après le schéma de primovaccination en 2 doses*

La réponse immunitaire au schéma de primovaccination en 2 doses administrées à 8 semaines d'intervalle, a été évaluée dans 5 études de phase II et III menées en Europe, en Afrique et aux États-Unis (voir Tableau 3). Dans toutes les études, 98 % à 100 % des participants de l'étude ont développé une réponse en anticorps de liaison à la GP d'EBOV, définie comme une augmentation de plus de 2,5 fois la concentration en anticorps de liaison par rapport à la valeur de base.

**Tableau 3 : Réponses en anticorps de liaison spécifiques à la GP d'EBOV au schéma de vaccination en 2 doses (à 8 semaines d'intervalle) par Zabdeno, Mvabea chez les adultes : MGC UE/mL (IC à 95 %)**

Étude	Valeur de base	21 jours après la dose 2	6 mois après la dose 2	10 mois après la dose 2
EBL2001	(N = 70) < LIDQ (< LIDQ ; < LIDQ)	(N = 69) 10 131 (8 554 ; 11 999)	-	(N = 50) 1 205 (971 ; 1 497)
EBL2002	(N = 134) 39 (< LIDQ ; 48)	(N = 136) 7 518 (6 468 ; 8 740)	-	(N = 133) 342 (291 ; 401)
EBL3001	(N = 231) 68 (56 ; 81)	(N = 224) 3 976 (3 517 ; 4 495)	-	(N = 199) 268 (234 ; 307)
EBL3002	(N = 140) < LIDQ (< LIDQ ; < LIDQ)	(N = 135) 11 054 (9 673 ; 12 633)	(N = 131) 1 263 (1 100 ; 1 450)	-
EBL3003	(N = 258) < LIDQ (< LIDQ ; < LIDQ)	(N = 254) 11 052 (9 959 ; 12 265)	(N = 244) 1 151 (1 024 ; 1 294)	-

Données présentées pour les participants vaccinés ayant reçu le schéma de vaccination en 2 doses dans la population d'analyse Per Protocole

UE = Unités ELISA

IC = Intervalle de Confiance

N = Nombre de participants avec des données

LIDQ = Limite inférieure de quantification

Au cours de ces études, l'intervalle entre les doses était de 8 semaines +/-3 jours. Bien que l'immunogénicité des schémas vaccinaux avec un intervalle plus long entre les doses, allant jusqu'à 69 semaines (483 jours), ait été similaire, les schémas vaccinaux avec un intervalle de 4 semaines étaient moins immunogènes.

Après le schéma de primovaccination en 2 doses à 8 semaines d'intervalle, des MGC (IC à 95 %) de 5 283 UE/mL (4 094 ; 6 817) ont été observées chez les adultes infectés par le VIH sous traitement antirétroviral, avec des lymphocytes CD4+ > 350 cellules/microlitre, sans aucun signe d'immunosuppression (N = 59).

*Données d'immunogénicité chez les enfants (âgés de 1 à 17 ans) après le schéma de primovaccination en 2 doses*

La réponse immunitaire au schéma de primovaccination en 2 doses administrées à 8 semaines d'intervalle, a été évaluée chez les enfants (âgés de 1 à 17 ans) dans trois études menées en Afrique (voir Tableau 4). Dans les trois études, 98 % à 100 % des participants de l'étude ont développé une réponse en anticorps de liaison à la GP d'EBOV. Les réponses immunitaires chez les enfants étaient supérieures à celles observées chez les adultes dans les mêmes études.

**Tableau 4 : Réponses en anticorps de liaison spécifiques à la GP d'EBOV au schéma de vaccination en 2 doses (à 8 semaines d'intervalle) par Zabdeno, Mvabea chez les enfants âgés de 1 à 17 ans : MGC UE/mL (IC à 95 %)**

Âge	Étude	Valeur de base	21 jours après la dose 2	6 mois après la dose 2	10 mois après la dose 2
1 à 3 ans	EBL3001	(N = 123) < LIDQ (< LIDQ ; < LIDQ)	(N = 124) 22 568 (18 426 ; 27 642)	(N = 122) 713 (598 ; 849)	(N = 120) 750 (629 ; 894)

<b>1 à 4 ans</b>	EBL2004	(N = 105) < LIDQ (< LIDQ ; < LIDQ)	(N = 108)* 25 111 (21 332 ; 29 559)	-	(N = 28) 1 139 (905 ; 1 432)
<b>4 à 11 ans</b>	EBL2002	(N = 52) < LIDQ (< LIDQ ; < LIDQ)	(N = 53) 17 388 (12 973 ; 23 306)	(N = 53) 715 (602 ; 851)	(N = 54) 637 (529 ; 767)
	EBL3001	(N = 130) 62 (49 ; 78)	(N = 124) 10 212 (8 419 ; 12 388)	(N = 126) 442 (377 ; 518)	(N = 123) 436 (375 ; 506)
<b>5 à 11 ans</b>	EBL2004	(N = 109) < LIDQ (< LIDQ ; 40)	(N = 105)* 15 797 (13 289 ; 18 778)	-	(N = 33) 739 (585 ; 933)
<b>12 à 17 ans</b>	EBL2002	(N = 53) < LIDQ (< LIDQ ; 37)	(N = 53) 13 532 (10 732 ; 17 061)	(N = 41) 577 (454 ; 734)	(N = 52) 541 (433 ; 678)
	EBL3001	(N = 142) 65 (52 ; 81)	(N = 134) 9 929 (8 172 ; 12 064)	(N = 135) 469 (397 ; 554)	(N = 132) 386 (326 ; 457)
	EBL2004	(N = 127) 49 (39 ; 62)	(N = 125)* 12 279 (10 432 ; 14 452)	-	(N = 63) 731 (589 ; 907)

Données présentées pour les participants vaccinés ayant reçu le schéma de vaccination en 2 doses dans la population d'analyse Per Protocole.

\* 28 jours après la dose 2

UE = Unités ELISA

IC = Intervalle de Confiance

N = Nombre de participants avec des données

LIDQ = Limite inférieure de quantification

#### *Données d'immunogénicité chez les nourrissons (âgés de 4 à 11 mois) après le schéma de primovaccination en 2 doses*

La réponse immunitaire suite à l'administration d'un schéma de primovaccination en 2 doses administrées à 8 semaines d'intervalle a également été évaluée chez des nourrissons (âgés de 4 à 11 mois) dans une étude clinique (EBL2005) (voir Tableau 5). Dans cette étude, 100 % des participants de l'étude ont présenté une réponse en anticorps de liaison à la GP d'EBOV, 21 jours après la dose 2.

**Tableau 5: Réponses en anticorps de liaison spécifiques à la GP d'EBOV au schéma de vaccination en 2 doses par Zabdeno, Mvabea chez les nourrissons âgés de 4 à 11 mois (à 8 semaines d'intervalle) : MGC UE/mL (IC à 95 %)**

Âge	Étude	Référence	21 jours après la dose 2	10 mois après la dose 2
<b>4 à 11 mois</b>	EBL2005	(N = 74) < LIDQ (< LIDQ ; < LIDQ)	(N = 74) 24 309 (19 695 ; 30 005)	(N = 72) 1 466 (1 090 ; 1 971)

Données présentées pour les participants vaccinés ayant reçu le schéma de vaccination en 2 doses dans la population d'analyse Per Protocole

UE = Unités ELISA

IC = Intervalle de Confiance

N = Nombre de participants avec des données

LIDQ = Limite inférieure de quantification

#### *Données d'immunogénicité chez les adultes après la vaccination de rappel par Zabdeno*

La réponse immunitaire à une vaccination de rappel par Zabdeno administrée 1 ou 2 ans après le schéma de primovaccination a été évaluée dans 2 études cliniques (voir Tableau 6). La vaccination de rappel a provoqué l'activation rapide d'une réponse anamnétique, avec, dans les 7 jours, une augmentation des concentrations en anticorps par un facteur de 40 à 56. L'amplitude de la réponse en termes d'augmentation et de MGC post-rappel était similaire, quel que soit le délai depuis la primovaccination (1 ou 2 ans).

**Tableau 6 : Réponses en anticorps de liaison spécifiques à la GP d'EBOV à la vaccination de rappel par Zabdeno chez les adultes : MGC UE/mL (IC à 95 %)**

Étude	Avant le rappel	7 jours après le rappel	21 jours après le rappel	1 an après le rappel
EBL2002 <sup>a</sup>	(N = 39) 366 (273 ; 491)	(N = 39) 20 416 (15 432 ; 27 009)	(N = 39) 41 643 (32 045 ; 54 116)	(N = 37) 4 383 (2 969 ; 6 470)
EBL3001 <sup>b</sup>	(N = 29) 274 (193 ; 387)	(N = 25) 11 166 (5 881 ; 21 201)	(N = 29) 30 411 (21 972 ; 42 091)	(N = 26) 3 237 (2 305 ; 4 547)

<sup>a</sup> Vaccination de rappel administrée 1 an après la primovaccination

<sup>b</sup> Vaccination de rappel administrée 2 ans après la primovaccination

Données présentées pour les participants vaccinés ayant reçu la vaccination de rappel dans la population d'analyse Per Protocole

UE = Unités ELISA

IC = Intervalle de Confiance

N = Nombre de participants avec des données

*Données d'immunogénicité chez les enfants âgés de 1 à 11 ans (au moment de la primovaccination en 2 doses) après la vaccination de rappel par Zabdeno*

La réponse immunitaire à une dose de rappel par Zabdeno administrée plus de 3 ans après la vaccination initiale a été évaluée dans une étude clinique (EBL2011) (voir Tableau 7). La vaccination de rappel a induit rapidement une réponse anamnétique avec des augmentations d'un facteur de 32 par rapport aux concentrations en anticorps avant le rappel chez les enfants âgés de 1 à 3 ans et d'un facteur de 63 chez les enfants âgés de 4 à 11 ans. A 21 jours après le rappel, les concentrations en anticorps étaient plus élevées d'un facteur de 76 par rapport à celles avant le rappel chez les enfants âgés de 1 à 3 ans et d'un facteur de 137 chez les enfants âgés de 4 à 11 ans.

**Tableau 7 : Réponses en anticorps de liaison spécifiques à la GP d'EBOV à la vaccination de rappel par Zabdeno chez les enfants de 1 à 11 ans : MGC UE/mL (IC à 95 %)**

Étude	Avant le rappel	7 jours après le rappel	21 jours après le rappel
EBL2011	(N = 49) 640 (461 ; 888)	(N = 50) 28 561 (20 255 ; 40 272)	(N = 49) 64 690 (48 356 ; 86 541)

Données présentées pour les participants vaccinés (enfants âgés de 1 à 11 ans au moment de la primovaccination en 2 doses) ayant reçu la vaccination de rappel (administrée > 3 ans après la primovaccination) dans la population d'analyse Per Protocole

UE = Unités ELISA

IC = Intervalle de Confiance

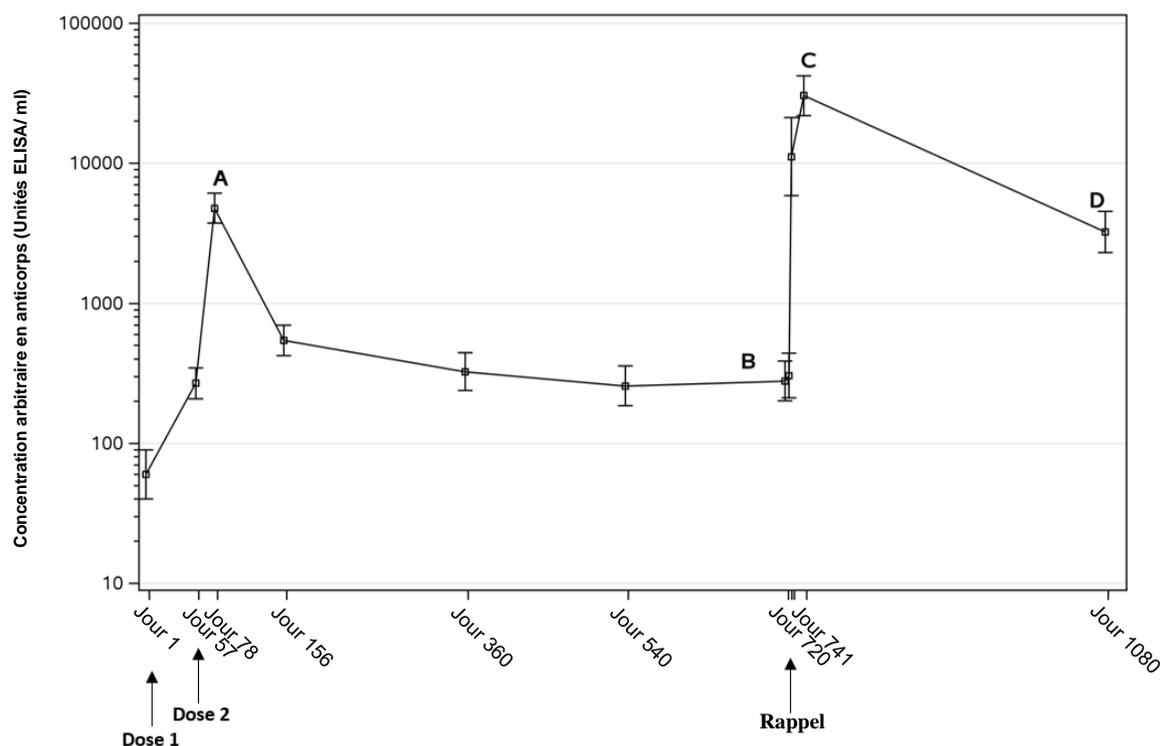
N = Nombre de participants avec des données

*Persistence à long terme des anticorps chez les adultes*

Trois semaines après l'administration du schéma de primovaccination en 2 doses, la réponse immunitaire (MGC) atteint un pic (« A » dans la figure 1 ci-dessous). Une fois le pic atteint, la réponse diminue sur 6 mois puis reste stable au moins 1 an après la dose 1 (Tableau 3). D'après les données obtenues chez 43 adultes dans l'étude EBL3001, la réponse reste également stable deux ans après la dose 1 (dernier point temporel disponible) (« B » dans la figure 1 ci-dessous). Après l'administration d'une dose de rappel de Zabdeno, une réponse anamnétique rapide est observée dans les 7 jours. Les concentrations en anticorps de liaison les plus élevées sont observées 21 jours après la dose de rappel (« C » dans la figure 1 ci-dessous), suivies par une baisse des concentrations en anticorps. Un an après la dose de rappel, les MGC étaient supérieures à leur niveau avant l'administration de la dose de rappel (« D » dans la figure 1 ci-dessous).

**Figure 1. Réponses en anticorps de liaison spécifiques à la GP d'EBOV après le schéma de vaccination en 2 doses par Zabdeno, Mvabea et la vaccination de rappel par**

## Zabdeno 2 ans après le schéma de primovaccination chez les adultes dans l'étude EBL3001<sup>a</sup> ; MGC (IC à 95 %)



<sup>a</sup> L'analyse est basée sur la population d'analyse Per Protocole  
Les barres d'erreurs représentent la Moyenne Géométrique des Concentrations et son intervalle de confiance à 95 %.

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

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce vaccin. Cela signifie que pour des raisons scientifiques il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce vaccin. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques obtenues n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, d'après les résultats des études de toxicologie conduites en administrations répétées, des études de tolérance locale, et d'une étude de la toxicité de la reproduction, réalisée chez le lapin.

#### Études de toxicité (en administrations répétées) incluant la tolérance locale

Différents schémas de vaccination par Zabdeno et Mvabea ont été bien tolérés chez le lapin, recevant la dose humaine de vaccin par voie intramusculaire. Les effets liés au vaccin (se traduisant par des modifications de nature inflammatoire au site d'injection, des augmentations des taux de fibrinogène, de protéine C réactive et de globuline ainsi que par des observations microscopiques d'augmentations de la cellularité lymphoïde et/ou des centres germinatifs dans les ganglions lymphatiques drainants et la rate) se sont résolus 2 semaines après la dernière vaccination, et reflètent une réponse physiologique normale associée à la vaccination. Aucun des effets notés n'a été considéré comme délétère.

## Toxicité sur la fertilité/reproduction et le développement

Des études de biodistribution menées chez le lapin n'ont pas montré une distribution du vecteur Ad26 dans les gonades des animaux (testicules, ovaires) après injection par voie intramusculaire.

Les études de toxicité en administrations répétées, conduites avec différents schémas de vaccination par Zabdeno et Mvabea, n'ont pas révélé d'effet sur les organes sexuels mâles, qui serait susceptible d'altérer la fertilité masculine. En outre, les études de toxicité de la reproduction n'ont pas révélé de signe d'altération de la fertilité féminine.

Dans une étude de toxicité de la reproduction, les schémas de vaccination par Zabdeno et Mvabea n'ont pas induit de toxicité maternelle ou de toxicité du développement des nouveaux-nés, à la suite de la vaccination des femelles avant accouplement et pendant la période de gestation. Dans cette étude, les schémas de vaccination ont induit des titres d'anticorps maternels spécifiques à la GP d'EBOV, qui ont été transmis au fœtus.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Edétate disodique  
Éthanol  
Chlorhydrate d'histidine monohydraté  
Polysorbate 80  
Chlorure de sodium  
Saccharose  
Eau pour préparations injectables  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans entre - 85 °C et - 55 °C

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

À transporter congelé entre - 25 °C et - 15 °C. À réception, le produit peut être conservé comme indiqué ci-dessous :

À conserver au congélateur entre - 85 °C et - 55 °C chez le distributeur en cas de constitution de stocks. La date de péremption en cas de conservation entre - 85 °C et - 55 °C est imprimée sur le flacon ainsi que sur l'emballage extérieur après EXP.

Le vaccin peut aussi être conservé par le distributeur ou l'utilisateur final au congélateur entre - 25 °C et - 15 °C pendant une seule période allant jusqu'à 20 mois. Lors du retrait du congélateur entre - 85 °C et - 55 °C, la nouvelle date de péremption doit être inscrite par le distributeur ou l'utilisateur final sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé ou éliminé à la fin des 20 mois. Cette nouvelle date de péremption ne doit pas dépasser la date de péremption initiale (EXP). La date de péremption initiale doit être rendue illisible.

Le vaccin peut également être conservé par le distributeur ou l'utilisateur final au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant une seule période allant jusqu'à 8 mois. Lorsque le produit est placé dans une zone de conservation entre 2 °C et 8 °C, la date d'élimination doit être inscrite par le distributeur ou l'utilisateur final sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé ou éliminé à la fin de la période

de 8 mois. Cette date d'élimination ne doit pas dépasser la date de péremption initiale (EXP), ou la nouvelle date de péremption correspondant à la condition de conservation entre - 25 °C et - 15 °C. La date de péremption initiale et/ou la nouvelle date de péremption correspondant à la condition de conservation entre - 25 °C et - 15 °C doivent être rendues illisibles.

Une fois décongelé, le vaccin ne peut pas être recongelé.

Le flacon doit être conservé dans l'emballage d'origine pour protéger de la lumière et suivre la date de péremption ou d'élimination dans les différentes conditions de conservation.

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

0,5 mL de suspension dans un flacon monodose en verre de type I avec un bouchon en caoutchouc (chlorobutyl avec surface enduite de fluoropolymère), sertissage en aluminium et capuchon en plastique rouge.

Conditionnement de 20 flacons monodoses.

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

Zabdeno est une suspension incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente. Le vaccin doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particule et de décoloration avant l'administration. Le flacon doit être inspecté visuellement afin de détecter la présence éventuelle de fissures ou d'anomalies, telles que des preuves de falsification avant l'administration. En cas de tels signes, ne pas administrer le vaccin.

Une fois que le vaccin a été retiré du congélateur et décongelé, il doit être utilisé immédiatement ou conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (voir rubrique 6.4). Une fois retiré du réfrigérateur pour l'administration, il doit être utilisé immédiatement.

Mélanger délicatement le contenu du flacon en le tournant pendant 10 secondes. Ne pas secouer. Utiliser une aiguille et une seringue stériles pour extraire la totalité du contenu du flacon pour l'administration.

Utiliser une aiguille et une seringue stériles distinctes pour chaque personne. Il n'est pas nécessaire de changer d'aiguilles entre le prélèvement du vaccin dans le flacon et son injection, sauf si l'aiguille a été endommagée ou contaminée. Tout contenu restant dans le flacon doit être jeté.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Si le produit est renversé, il faut désinfecter à l'aide d'agents présentant une activité virucide contre l'adénovirus.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgique

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

EU/1/20/1444/001

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

Date de première autorisation : 1<sup>er</sup> juillet 2020

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

20/07/2023

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