

Typhoid Vi Conjugate Vaccine



1. NAME AND DESCRIPTION OF THE MEDICAL PRODUCT
Typhar-TCV™ is a clear to slightly turbid liquid containing purified Vi capsular polysaccharide of Salmonella typhi Ty2 which is conjugated to carrier protein, Tetanus Toxoid. This is T-cell dependent which induces Vi antibodies that neutralize Vi antigen unlike T-cell independent plain Vi polysaccharide vaccines.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
For single dose (0.5 mL)
Each dose of 0.5 mL contains:
Purified Vi-Capsular Polysaccharide of S. typhi Ty2 conjugated to Tetanus Toxoid 25 µg
Sodium chloride 4.5 mg
Water for Injections (WFI) q.s. to 0.5 mL

For multi dose (2.5 mL)
Each dose of 0.5 mL contains:
Purified Vi-Capsular Polysaccharide of S. typhi Ty2 conjugated to Tetanus Toxoid 25 µg
Sodium chloride 4.5 mg
2-Phenoxyethanol (Preservative) 5 mg
Water for Injections (WFI) q.s. to 0.5 mL

3. PHARMACEUTICAL FORM
Suspension for Injection.

4. CLINICAL PARTICULARS
4.1 Therapeutic Indications
Typhar-TCV™ is indicated for active immunization against Salmonella typhi infection in 26 months to 54 years age group.

4.2 Posology and Method of Administration
Inject 0.5 mL intramuscularly. Typhar-TCV™ should be given intramuscularly in the deltoid or the vastus lateralis of subjects. Typhar-TCV™ should not be injected into the gluteal area or areas where there may be a nerve trunk. Prevention becomes effective in 2-3 weeks after immunization.

4.3 Dosage & Schedule
The immunizing dose for adults, children and infants of age 26 months to 54 years is single dose of 0.5 mL; a booster dose may be given after 3 years.

4.4 Contraindications
• Hypersensitivity to any constituent of the vaccine.
• Pregnant & lactating women.
• In the event of fever or severe infection.

4.5 Special Warning / Precautions
• Do not administer intravenously, intradermally, or subcutaneously.
• Typhar-TCV™ protects against typhoid fever caused by Salmonella typhi Ty2. Protection is not conferred against Salmonella paratyphi and other non-typhoidal Salmonellae.
• Epinephrine injection (1:1000) must be immediately available in case of an acute anaphylactic reaction or any allergic reaction occurs due to any component of the vaccine. The vaccinee should remain under medical supervision for not less than 30 minutes after vaccination. Like all other vaccines, supervision and appropriate medical treatment should always be available to treat any anaphylactic reactions following immunization.

4.6 Interaction with other medicinal products/ other forms of interaction
For concomitant or co-administration use different injection sites and separate syringes. Typhar-TCV™ should not be mixed with any other vaccine or medicinal product, because the interactions with other vaccines or medical products have not been established.

4.7 Pregnancy and Lactation
Safety and effectiveness have not been established in pregnant women and in nursing mothers.

4.8 Effect on ability to drive and use machines
No studies on the effect of Typhar-TCV™ on the ability to drive and use machines have been performed.

4.9 Adverse reactions
Clinical trial experience
The safety of Typhar-TCV™ vaccine was established in phase II and III clinical trials. Within each system organ class the adverse reactions were ranked under headings of frequency of occurrence using the following convention:

Very common : ≥ 10%
Common : ≥ 1% and < 10%
Uncommon : ≥ 0.1% and < 1%
Rare : ≥ 0.01% and < 0.1%
Very rare : < 0.01%
In a phase II study conducted in India among 100 children aged 2-17 years, no significant adverse events were demonstrated to be associated with the vaccine. Commonly reported adverse events included pain and swelling at injection site, fever and headache.

In the larger phase III study, a total of 981 healthy subjects were enrolled into the study at 8 clinical sites into 2 study cohorts. A single arm, open label cohort enrolled 327 subjects between the ages of 26 months to 2 years to receive a single dose of Typhar-TCV™. A second randomized controlled arm recruited 654 subjects between the age >2 years to 45 years, allocated equally to receive a single dose of either Typhar-TCV™ or a comparator Vi polysaccharide vaccine. The most common general and local adverse events were fever (4-10%) and pain (3-4%) and swelling (1-2%) at injection site, post vaccination. All these events were resolved within 48 hours with symptomatic treatment. Uncommon adverse events observed were tenderness, and erythema at injection site, arthralgia, malaise and myalgia. No differences were observed in the adverse events reported between plain Vi polysaccharide and Typhar-TCV™. The adverse events

reported were similar in nature as reported with other commercial Vi vaccines. No vaccine-related serious adverse events (SAEs) were reported in the clinical trial.

4.10 Immune response
Typhoid fever is a common and serious infection caused by Salmonella typhi bacteria. In previous published studies, conjugate vaccines have shown higher immunogenicity than the plain Vi polysaccharide. The phase III clinical trial enrolled a total of 981 healthy subjects into the trial across two age cohorts. A total of 654 subjects, aged >2 to <45 years were enrolled into a randomized controlled cohort to receive a single dose of Typhar-TCV™ or Vi polysaccharide vaccine. 327 subjects aged >6 months to <2 years enrolled into an open label cohort all received a single dose of Typhar-TCV™ vaccine. After a single dose of the vaccine, seroconversion (24-fold increase of anti-Vi IgG antibodies) at 6 weeks post-vaccination in subjects aged 6 months to < 2 years, >2to <5 years, >5 to <15 years and >15 to <45 years was 98%, 99%, 99% and 92%, respectively. Two years after vaccination, seroconversion in the listed age groups was, 60%, 77%, 75% and 71%, respectively. In addition, anti-Vi titres remained higher in Typhar-TCV™ subjects, and were of higher avidity and supported strong booster responses in both age groups, compared to Vi polysaccharide recipients, at two years after vaccination.

4.11 Overdose
No case of overdose has been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
5.1 Pharmacodynamic Properties
Typhoid fever is a very common and serious bacterial disease caused by Salmonella typhi. All conjugate vaccine studies have shown that the efficacy and immunogenicity are higher than those of the plain Vi polysaccharide vaccine. In the manufacturing of Typhar-TCV™, the Vi polysaccharide has been conjugated with nontoxic Tetanus Toxoid. This innovative vaccine has a higher immunogenicity response and is T-cell dependent which induces Vi antibodies that neutralize Vi antigen and hence prevent the infection.

5.2 Pharmacokinetic Properties
Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS
6.1 List of Excipients
• Sodium chloride
• 2-Phenoxyethanol (in multi dose vials)

6.2 Incompatibilities
This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf Life
The expiry date of the vaccine is indicated on the label and carton of the product

6.4 Special Precautions for Storage
Store at +2°C to +8°C. Do not freeze. Discard if frozen. Shake well before use. Keep out of reach of children. Do not use the vaccine after the expiration date shown on the label. Opened vial should be used within 6 hours when stored at +2°C to +8°C. For multi dose vials use different syringe each time to vaccinate.

7. PRESENTATION
Typhar-TCV™ is presented in USP type 1 glass vial
Single dose Vial : 0.5 mL
Multi dose Vial : 2.5 mL

8. The Vaccine Vial Monitor
Vaccine Vial Monitors (VVM30) are on the cap of Typhar-TCV™ vials supplied through Bharat Biotech. VVM30 are supplied by TEMPTIME Corporation, U.S.A. The colour dot which appears on the cap of the vial, is a VVM30. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

Typbar TCv can be used as long as: Square is lighter than the outer circle. USE the vaccine if Expiry date has not passed.

Typbar TCv must be discarded if: Square is of the same colour or darker than the outer circle. DO NOT USE the vaccine, inform your supervisor.

The interpretation of the VVM30 is simple: Focus on the central square; its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the ring, the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the ring or of a darker colour than the ring, the vial should be discarded.

Last revision date: January 2019
Manufactured & Marketed by: Bharat Biotech Lead Innovation
Bharat Biotech International Ltd.
Genome Valley, Sharnepet Mandal, Medchal District-500078, Telangana, India
For complaints and suggestions about the product, and any adverse event, Please email feedback@bharatbiotech.com

76PLE01(WH)

Vaccin Typhoïde Vi Conjugué



1. NOM ET DESCRIPTION DU MÉDICAMENT
Typhar-TCV™ est un liquide clair ou légèrement trouble contenant un polysaccharide capsulaire en Vi purifié de Salmonella typhi Ty2, qui est conjugué à la protéine porteuse, le tétanus toxoïde. Ceci dépend des cellules T qui induit des anticorps Vi qui neutralisent l'antigène Vi, contrairement aux vaccins polysaccharidiques Vi simples indépendants des lymphocytes T. Typhar-TCV™ sera être administré aux nourrissons âgés de 26 mois à 54 ans, aux enfants et aux adultes en une seule dose par voie intramusculaire. Le vaccin satisfait pleinement aux exigences de TOMS pour le vaccin conjugué typhoïde Vi.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Pour une dose unique (0,5 mL)
Chaque dose de 0,5 mL contient:
Le polysaccharide Vi-Capsulaire Purifié de S. typhi Ty2 conjugué à l'anatoxine tétanique 25 µg
Le chlorure de sodium 4,5 mg
De l'eau pour préparations injectables (WFI) q.s. à 0,5 mL
Pour les doses multiples (2,5 mL)
Chaque dose de 0,5 mL contient:
Le polysaccharide Vi-Capsulaire Purifié de S. typhi Ty2 conjugué à l'anatoxine tétanique 25 µg
Le chlorure de sodium 4,5 mg
2-phénoxyéthanol (conservateur) 5 mg
De l'eau pour préparations injectables (WFI) q.s. à 0,5 mL

3. FORME PHARMACEUTIQUE
Suspension pour injection.

4. DONNEES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques
Typhar-TCV™ est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection à Salmonella typhi dans le groupe d'âge ≥ 6 mois à ≤ 45 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration
Injecter 0,5 mL par voie intramusculaire. Typhar-TCV™ doit être administré par voie intramusculaire dans le deltoïde ou dans le vaste latéral des sujets. Typhar-TCV™ ne doit pas être injecté dans la région fessière ou dans les zones où se trouve éventuellement un tronç nerveux. La prévention devient efficace 2 à 3 semaines après la vaccination.

4.3 Posologie et calendrier
La dose immunisante pour les adultes, les enfants et les nourrissons âgés de ≥ 6 à 545 ans est une dose unique de 0,5 mL; une dose de rappel peut être administrée après 3 ans.

4.4 Contre-indications
• Hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin.
• Femmes enceintes et allaitantes.
• En cas de fièvre ou d'infection grave.

4.5 Mise en garde spéciale / précautions
• Ne pas administrer par voie intraveineuse, intradermique ou sous cutanée.
• Typhar-TCV™ protège contre la fièvre typhoïde causée par Salmonella typhi Ty2. La protection n'est pas conférée à Salmonella paratyphi et aux autres salmonelles non typhoïdiques.
• Une injection d'épinephrine (1 : 1000) doit être immédiatement disponible en cas de réaction anaphylactique aiguë ou de réaction allergique due à l'un des composants du vaccin. La personne vaccinée doit rester sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes après la vaccination. Comme tous les autres vaccins, une surveillance et un traitement médical appropriés doivent toujours être disponibles pour traiter toute réaction anaphylactique après la vaccination.

4.6 Interactions avec d'autres médicaments / autres formes d'interactions
En cas d'administration concomitante, utiliser différents sites d'injection et des seringues séparées. Typhar-TCV™ ne doit pas être mélangé avec un autre vaccin ou médicament, car les interactions avec d'autres vaccins ou produits médicaux n'ont pas été établies.

4.7 Grossesse et allaitement
La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les femmes enceintes et les mères allaitantes.

4.8 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Aucune étude sur l'effet de Typhar-TCV™ sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée.

4.9 Effets indésirables
Expérience en essai clinique
L'innocuité du vaccin Typhar-TCV™ a été établie lors d'essais cliniques de phases II et III. Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables ont été classés sous les rubriques de fréquence d'occurrence, selon la convention suivante:
Très commun : ≥ 10%
Commun : ≥ 1% et < 10%
Rare : ≥ 0.1% et < 1%
Rare : ≥ 0.01% et < 0.1%
Très rare : < 0.01%
Dans une étude de phase II menée en Inde auprès de 100 enfants âgés de 2 à 17 ans, aucun effet indésirable significatif n'a été associé au vaccin. Les effets indésirables fréquemment rapportés étaient une douleur et un gonflement au site d'injection, de la fièvre et des maux de tête. Dans la plus grande étude de phase III, 981 sujets en bonne santé ont été inclus dans l'étude sur 8 sites cliniques répartis dans 2 cohortes de l'étude. Une cohorte ouverte à groupe unique comptait 327 sujets âgés de 26 mois à 2 ans qui avaient reçu une dose unique de Typhar-TCV™. Un deuxième groupe contrôlé randomisé comptait 654 sujets âgés de 2 à 45 ans, répartis de manière égale qui devaient recevoir une dose unique de vaccin polysaccharidique Typhar-TCV™ ou de Vi. Les effets indésirables généraux et locaux les plus courants étaient la fièvre (4-10%), la douleur (3-4%) et l'enflure (1-2%) au site d'injection, après la vaccination. Tous ces événements ont été résolus dans les 48 heures à l'aide d'un traitement symptomatique. Les effets indésirables peu fréquents observés étaient une sensibilité et un érythème au site d'injection, une arthralgie, un malaise et une myalgie. Aucune différence n'a été observée dans les effets indésirables rapportés

entre le polysaccharide Vi ordinaire et le Typhar-TCV™. Les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés des autres vaccins Vi commerciaux. Aucun effet indésirable grave (EIG) lié au vaccin n'a été signalé au cours de l'essai clinique.

4.10 Réponse immunitaire
La fièvre typhoïde est une infection fréquente et grave causée par la bactérie Salmonella typhi. Dans des études antérieures publiées, les vaccins conjugués ont montré une immunogénéicité supérieure à celle du polysaccharide Vi ordinaire. L'essai clinique de phase III a compté un total de 981 sujets en bonne santé sur deux cohortes d'âge. Au total, 654 sujets âgés de 2 à 45 ans ont été inclus dans une cohorte contrôlée et randomisée afin de recevoir une dose unique de vaccin polysaccharidique Typhar-TCV™ ou de Vi, 327 sujets âgés de > 6 mois à < 2 ans dans une cohorte ouverte ou tous reçurent une dose unique du vaccin Typhar-TCV™. Après une dose unique du vaccin, seroconversion (augmentation de 2 à 4 fois des anticorps Ig G anti-Vi) 6 semaines après la vaccination chez les sujets âgés de 6 mois à <2 ans, >2 à <5 ans, >5 à 15 ans et > 15 à 45 ans été respectivement de 98%, 99%, 99% et 92%. Deux ans après la vaccination, la seroconversion dans les groupes d'âge énumérés était respectivement de 60%, 77%, 75% et 71%. De plus, les titres anti-Vi restaient plus élevés chez les sujets Typhar-TCV™ et étaient d'une plus grande avidité et soutenaient de fortes réponses de rappel dans les deux groupes d'âge, comparativement aux receveurs de polysaccharide Vi, deux ans après la vaccination.

4.11 Surdosage
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques
La fièvre typhoïde est une maladie bactérienne très commune et grave causée par Salmonella typhi. Toutes les études de vaccin conjugué ont montré que l'efficacité et l'immunogénéicité sont supérieures à celles du vaccin polysaccharidique Vi simple. Dans la fabrication de Typhar-TCV™, le polysaccharide Vi a été conjugué à un toxoïde non toxique du tétanus. Ce vaccin innovant a une réponse d'immunogénéicité plus élevée et dépend des cellules T, ce qui induit des anticorps Vi qui neutralisent l'antigène Vi et empêchent ainsi l'infection.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques
L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES
6.1 Liste des excipients
• Chlorure de sodium
• 2-phénoxyéthanol (en flacons à doses multiples)

6.2 Incompatibilités
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de vie
La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et la boîte du produit.

6.4 Précautions particulières de conservation
Conserver entre + 2 ° C et + 8 ° C. Ne pas congeler. Jeter si gelé. Bien agiter avant usage. Mettre hors de portée des enfants. Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption qui figure sur l'étiquette. Les flacons ouverts doivent être utilisés dans les 6 heures suivantes s'ils sont conservés entre + 2 ° C et + 8 ° C. Pour les flacons à doses multiples, utiliser une seringue différente lors de chaque vaccin.

7. PRÉSENTATION
Typhar-TCV™ est présenté dans un flacon de verre de type 1 USP
Flacon à dose unique: 0,5 mL
Flacon multi-doses: 2,5 mL
8. Le moniteur de vaccin
Les moniteurs de flacons de vaccin (VVM30) sont sur le capuchon des flacons Typhar-TCV™ fournis par BharatBiotech. Les VVM30 sont fournis par TEMPTIME Corporation, U.S.A. Le point de couleur qui apparaît sur le capuchon du flacon est un VVM30. Il s'agit d'un point thermosensible dans le temps qui donne une indication de la chaleur cumulative à laquelle le flacon a été exposé. Il avertit l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur est susceptible d'avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

Typbar TCv Peut être utilisé aussi longtemps que: Le carré est plus clair que le cercle extérieur. UTILISEZ le vaccin si la date de péremption n'est pas dépassée.

Typbar TCv Doit être jeté si: Le carré est de la même couleur ou plus foncé que le cercle extérieur. N'UTILISEZ PAS le vaccin, informez votre superviseur.

L'interprétation de VVM30 est simple: Concentrez-vous sur le carré central et vous verrez sa couleur changera progressivement. Tant que la couleur de ce carré est plus clair que celle de l'anneau, le vaccin peut être utilisé. Dès que la couleur du carré central est la même que celle de l'anneau ou d'une couleur plus sombre que l'anneau, le flacon doit être jeté.

Date de la dernière révision: Janvier 2019
Fabriqué et commercialisé par:

Bharat Biotech Lead Innovation
Bharat Biotech International Ltd.
Genome Valley, Sharnepet Mandal, Medchal District-500078, Telangana, India
For complaints and suggestions about the product, and any adverse event, Please email feedback@bharatbiotech.com

76PLE01(WH)

Vacina conjugada tifoide Vi

Typbar™ TCV™

1. NOME E DESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO

Typbar™ TCV™ é um líquido claro e ligeiramente turvo contendo polisacarídeo capsular-purificado Vi de *Salmonella typhi* Ty2 que é conjugado com a proteína transportadora, toxoide tetânico. Esta depende das células T, que induzem anticorpos Vi que neutralizam o antígeno Vi, ao contrário das vacinas simples de polisacarídeo Vi de células T independentes. A **Typbar™ TCV™** pode ser administrada intramuscularmente em crianças e adultos com idades entre os 26 meses e 45 anos numa dose única. A vacina conjugada preenche os requisitos da OMS contra a febre tifoide Vi.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dose única (0,5 mL)

Cada dose de 0,5 mL contém:

Polisacarídeo Vi-capsular purificado de *S. typhi* Ty2 conjugado com Toxide Tetânico 25 µg
 Cloreto de sódio 4,5 mg
 Água para Injeções (WFI) q.b. a 0,5 mL

Multidose (2,5 mL)

Cada dose de 0,5 mL contém:

Polisacarídeo Vi-capsular purificado de *S. typhi* Ty2 conjugado com Toxide Tetânico 25 µg
 Cloreto de sódio 4,5 mg
 2-Fenoxietanol (Conservante) 5 mg
 Água para Injeções (WFI) q.b. a 0,5 mL

3. APRESENTAÇÃO FARMACEUTICA

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Typbar™ TCV™ é indicado para imunização ativa contra infeção por *Salmonella typhi* dos 26 meses aos 45 anos de idade.

4.2 Posologia e Métodos de Administração

Injete 0,5 mL intramuscularmente. O **Typbar™ TCV™** deve ser administrado intramuscularmente no deltóide ou no vasto externo dos sujeitos. O **Typbar™ TCV™** não deve ser injetado na área glútea ou em áreas onde possa haver um tronco nervoso. A prevenção torna-se eficaz 2-3 semanas depois da imunização.

4.3 Dosagem e programa

A dose imunizante para adultos, crianças e bebés com idades entre 26 meses e 45 anos é de uma dose única de 0,5 mL, pode ser administrada uma dose de reforço 3 anos depois.

4.4 Contraindicações

- Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina.
- Mulheres grávidas e lactantes.
- Em caso de febre ou infeção grave.

4.5 Advertências/Precauções Especiais

- Não administrar por via intravenosa, intradérmica ou subcutânea.
- **Typbar™ TCV™** protege contra a febre tifoide causada pela *Salmonella typhi* Ty2. Não é conferida protecção contra *Salmonella paratyphi* e outras não tifoídes.
- Deve estar imediatamente disponível uma injeção de epinefrina (1:1000) no caso de uma reacção anafiláctica severa ou qualquer reacção alérgica devido a qualquer componente da vacina. O vacinado deve permanecer sob supervisão médica durante pelo menos 30 minutos após a vacinação. Como todas as outras vacinas, devem estar sempre disponíveis supervisão e tratamento médico apropriado para tratar qualquer reacção anafiláctica após a imunização.

4.6 Interação com outros medicamentos/outras formas de interacção

Para administração concomitante ou co-administração, utilize diferentes locais de injeção e seringas separadas. O **Typbar™ TCV™** não deve ser administrado com qualquer outra vacina ou medicamento, porque não foram testadas interações com outras vacinas ou produtos médicos.

4.7 Gravidez e Lactação

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em mulheres grávidas e mulheres a amamentar.

4.8 Efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do **Typbar™ TCV™** na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.9 Reacções adversas

Experiência de estudo clínico

A segurança da vacina **Typbar™ TCV™** foi estabelecida em ensaios clínicos de fase II e III. Em cada classe de órgãos do sistema, as reacções adversas foram classificadas em termos de frequência de ocorrência, utilizando o seguinte protocolo:

Muito comum: ≥ 10%
 Comum: ≥ 1% e < 10%
 Incomum: ≥ 0,1% e < 1%
 Raro: ≥ 0,01% e < 0,1%
 Muito raro: < 0,01%.

Num estudo de fase II realizado na Índia com 100 crianças com idades entre os 2 e os 17 anos, não foi registado nenhum evento adverso associado à vacinação. Os eventos adversos comumente reportados incluíam dor e inchaço no local da injeção, febre e dor de cabeça.

No estudo de fase III com maior número de casos, um total de 981 indivíduos saudáveis foram incluídos no estudo em 8 locais clínicos em 2 coortes de estudo.

Uma coorte de braço único aberto registou 327 participantes com idades entre 26 meses e 2 anos que receberam uma dose única de **Typbar™ TCV™**. Um segundo braço controlado e aleatório registou 654 indivíduos com idades entre >2 e 45 anos, alocados igualmente para receber uma dose única de qualquer vacina **Typbar™ TCV™** ou uma vacina polisacarídica Vi semelhante.

Os eventos adversos gerais e locais mais comuns pós-vacinação foram febre (4-10%), dor (3-4%) e inchaço (1-2%) no local da injeção. Todos estes eventos foram resolvidos 48 horas depois com tratamento sintomático. Os efeitos adversos incomuns observados foram sensibilidade e eritema no local de injeção, artralgia, mal-estar e mialgia. Não foram observadas diferenças nos eventos adversos relacionados entre o polisacarídeo simples Vi e o **Typbar™ TCV™**. Os eventos adversos reportados foram semelhantes em natureza, conforme reportado para

outras vacinas Vi comerciais. Não foram relatados no ensaio clínico eventos adversos relacionados com a vacina (EAG).

4.10 Resposta imune

A febre tifoide é uma infecção comum e grave causada pela bactéria *Salmonella typhi*. Em estudos publicados anteriormente, as vacinas conjugadas apresentaram uma imunogenicidade mais elevada que o polisacarídeo Vi simples. O ensaio clínico de fase III contou com um total de 981 indivíduos saudáveis num estudo com duas coortes étnicas. Um total de 654 indivíduos, com idades entre >2 a < 45 anos, foram incluídos numa coorte aleatória controlada que recebeu uma dose única da vacina **Typbar™ TCV™** ou polisacarídeo Vi. 327 indivíduos com idades entre > 6 meses e <2 anos numa coorte aberta receberam uma dose única da vacina **Typbar™ TCV™**.

Após uma dose única da vacina, a seroconversão (aumento ≥ 4 vezes de anticorpos IgG anti-Vi) às 6 semanas pós-vacinação em indivíduos com 6 meses a <2 anos, > 2 a <5 anos, > 5 a <15 anos e > 15 a <45 anos foi de 98%, 99%, 99% e 92%, respectivamente. Dois anos após a vacinação, a seroconversão nos grupos étnicos listados foi de 60%, 77%, 75% e 71%, respectivamente. Além disso, os títulos de anti-Vi mantiveram-se mais elevados nos indivíduos que receberam **Typbar™ TCV™**, tendo sido de maior idade e com mais fortes respostas de reforço em ambos os grupos étnicos, em comparação com os recetores de polisacarídeos Vi, dois anos após a vacinação.

4.11 Sobredosagem

Não foi reportado nenhum caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades Farmacodinâmicas

A febre tifoide é uma doença bacteriana muito comum e grave causada por *Salmonella typhi*. Todos os estudos de vacinas conjugadas mostraram que a eficácia e a imunogenicidade são superiores às da vacina simples de polisacarídeo Vi. No fabrico de **Typbar™ TCV™**, o polisacarídeo Vi foi conjugado com toxoide tetânico. Esta vacina inovadora tem uma resposta de imunogenicidade mais elevada e depende das células T, induzindo anticorpos Vi que neutralizam o antígeno Vi, prevenindo assim a infeção.

5.2 Propriedades Farmacocinéticas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária para as vacinas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

- Cloreto de sódio
- 2-Fenoxietanol (em frascos multidose)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser administrado com outros medicamentos.

6.3 Vida útil

A data de validade da vacina vem indicada no rótulo e na embalagem do produto.

6.4 Precauções Especiais para Armazenamento

Armazene entre +2°C e +8°C. Não refrigerar. Descarte se solidificado. Agite antes de usar. Mantenha fora do alcance de crianças. Não use a vacina depois da data de validade indicada no rótulo. O frasco aberto deve ser utilizado no prazo de 6 horas quando armazenado a temperatura entre +2°C e +8°C. Para frascos multidose, use diferentes seringas cada vez que for vacinar.

7. APRESENTAÇÃO

Typbar™ TCV™ é apresentado num frasco de vidro USP tipo I
 Frasco de dose única: 0,5 mL
 Frascos multi doses: 2,5 mL

8. O Monitor do Frasco da Vacina

Os monitores dos frascos da vacina (VVM30) encontram-se na tampa dos frascos do **Typbar™ TCV™** fornecidos através da Bharat Biotech. O VVM30 é fornecido pela TEMPTIME Corporation, EUA. O ponto colorido que aparece na tampa do frasco é um VVM30. Este é um ponto sensível à temperatura que fornece uma indicação do calor acumulado ao qual o frasco foi exposto. Alerta o utilizador final para quando a exposição ao calor provavelmente degradou a vacina para além de um nível aceitável.

Typbar™ TCV™

Podem ser usado desde que:

O quadrado seja mais claro que o anel externo.
USE a vacina se a data de validade não tiver passado.

Typbar™ TCV™

Deve ser descartado se:

O quadrado for da mesma cor ou mais escuro que o anel externo. **NÃO USE** a vacina, informe o seu supervisor.

A interpretação do VVM30 é simples: foque-se no quadrado central: a sua cor mudará progressivamente. Enquanto a cor deste quadrado for mais clara do que a cor do anel, a vacina pode ser usada. Assim que a cor do quadrado central for da mesma cor ou mais escura que o anel, o frasco deve ser descartado.

Última data de revisão: março 2019
 Fabricado e comercializado pela:

Bharat Biotech
 Lead Innovation

Bharat Biotech International Ltd.
 Genome Valley, Sharnestpur Mandal,
 Medchal District-500078, Telangana, India
 For complaints and suggestions about the product, and any adverse event,
 Please email feedback@bharatbiotech.com

Vacina Vi conjugada contra a febre tifoide

Typbar™ TCV™

1. NOMBRE Y DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO MEDICINAL

Typbar™ TCV™ es un líquido transparente a levemente turbio que contiene el polisacárido capsular Vi purificado de *Salmonella typhi* Ty2 la cual se conjuga a la proteína transportadora, el toxoide tetánico. Esta es dependiente de las células T que inducen anticorpos Vi que neutralizan el antígeno Vi a diferencia de las vacunas simples de polisacárido Vi independientes de las células T. **Typbar™ TCV™** Puede administrarse a bebés de 26 meses de edad hasta 45 años, niños y adultos como una sola dosis por vía intramuscular. La vacuna cumple los requisitos de la OMS para la vacuna tifoidea conjugada Vi.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Para dosis única (0,5 mL) Cada dosis de 0,5 mL contiene:

Polisacárido Vi-capsular purificado de *S. typhi* Ty2 conjugado a toxoide tetânico 25 µg
 Cloruro de sódio 4,5 mg
 Agua para inyecciones (WFI) c.s. a 0,5 mL

Para multi dosis (2,5 mL) Cada dosis de 0,5 mL contiene:

Polisacárido Vi-capsular purificado de *S. typhi* Ty2 conjugado a toxoide tetânico 25 µg
 Cloruro de sódio 4,5 mg
 2-Fenoxietanol (Preservativo) 5 mg
 Agua para inyecciones (WFI) c.s. a 0,5 mL

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inyección.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Typbar™ TCV™ está indicada para la inmunización activa contra la infección por *Salmonella Typhi* en el grupo de edad de ≥ 6 meses a ≤ 45 años.

4.2 Dosificación y forma de administración

Inyectar 0,5 mL por vía intramuscular. **Typbar™ TCV™** debe administrarse por vía intramuscular en el deltoides o vasto lateral de los sujetos. **Typbar™ TCV™** no debe inyectarse en el área de los glúteos o en las zonas donde puede haber un tronco nervioso. La prevención se hace efectiva en 2-3 semanas después de la inmunización.

4.3 Dosificación y Programación

La dosis de inmunización para adultos, niños y lactantes de edad ≥ 6 meses a ≤ 45 años es una dosis única de 0,5 mL; se puede administrar una dosis de refuerzo después de 3 años.

4.4 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna.
- Mujeres embarazadas y lactantes.
- En caso de fiebre o infección grave.

4.5 Advertencias / Precauciones Especiales

- No administrar por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.
- **Typbar™ TCV™** protege contra la febre tifoide causada por *Salmonella typhi* Ty2. No se confiere protección contra *Salmonella Paratyphi* y otras *Salmonella* no tifoídes.
- Una inyección de epinefrina (1:1000) debe estar inmediatamente disponible en caso de una reacción anafiláctica aguda o si cualquier otra reacción alérgica se produce debido a algún componente de la vacuna. La vacuna debe permanecer bajo supervisión médica durante no menos 30 minutos después de la vacunación. Al igual que todas las otras vacunas, la supervisión y el tratamiento médico adecuado siempre deben estar disponibles para tratar cualquier reacción anafiláctica después de la inmunización.

4.6 Interción con otros medicamentos/ otras formas de interacción

Para concomitante o co-administración utilice diferentes sitios de inyección y jeringas separadas. **Typbar™ TCV™** no debe mezclarse con ninguna otra vacuna o medicamento, porque las interacciones con otras vacunas o productos médicos no han sido establecidas.

4.7. Embarazo y la lactancia

La seguridad y eficacia en mujeres embarazadas y en madres lactantes no ha sido establecida.

4.8. Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de **Typbar™ TCV™** en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.9 Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

La seguridad de la vacuna **Typbar™ TCV™** fue establecida en ensayos clínicos de fase II e III. Dentro de cada sistema de clase de órganos las reacciones adversas se clasificaron bajo los encabezamientos de frecuencia de ocurrencia utilizando la siguiente convención:

Muy común: ≥ 10%
 Común: ≥ 1% y < 10%
 Poco frecuentes: ≥ 0,1% y < 1%
 Raro: ≥ 0,01% y < 0,1%
 Muy raro: < 0,01%.

En un estudio de fase II realizado en la India entre 100 niños de 2 a 17 años de edad, no se demostraron eventos adversos significativos asociados con la vacuna. Los eventos adversos comúnmente reportados incluyeron dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre y dolor de cabeza.

En el estudio de fase III más grande, se inscribieron un total de 981 sujetos sanos en el estudio en 8 sitios clínicos en 2 cohortes de estudio. Un solo brazo, cohorte de etiqueta abierta inscribió a 327 sujetos con edades comprendidas entre los 26 meses a 2 años para recibir una dosis única de **Typbar™ TCV™**. Un segundo brazo controlado aleatorio reclutó 654 sujetos entre la edad > 2 años a 45 años, asignados igualmente para recibir una dosis única de **Typbar™ TCV™** o una vacuna de polisacarídeo Vi comparativa.

Los eventos adversos generales y locales más frecuentes fueron fiebre (4-10%), dolor (3-4%) e hinchazón (1-2%) en el lugar de la inyección, después de la vacunación. Todos estos eventos se resolvieron dentro de 48 horas con tratamiento sintomático. Los eventos adversos poco frecuentes observados fueron sensibilidad e eritema en el lugar de la inyección, artralgia, malestar general y mialgia. No se observaron diferencias significativas en los eventos adversos reportados entre la

vacuna simple polisacárida Vi tifoidea y **Typbar™ TCV™**. Los eventos adversos notificados fueron de naturaleza similar a los notificados con otras vacunas Vi comerciales. No se reportaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna (SAEs) en el ensayo clínico.

4.10 Respuesta imune

La febre tifoidea es una infección común y grave causada por la bacteria *Salmonella typhi*. En estudios anteriores publicados, las vacunas conjugadas han mostrado una mayor inmunogenicidad que la vacuna simple polisacarídica Vi tifoidea. El ensayo clínico de fase III inscribió un total de 981 sujetos sanos en el ensayo a través de dos cohortes de edad. Un total de 654 sujetos, de edad > 2 a < 45 años fueron inscritos en una cohorte controlada aleatorizada para recibir una dosis única de **Typbar™ TCV™** o vacuna polisacarídica Vi. 327 sujetos de edades > 6 meses a < 2 años inscritos en una cohorte de etiqueta abierta recibieron una dosis única de la vacuna **Typbar™ TCV™**.

Después de una dosis única de la vacuna, la seroconversión (≥ 4 veces el incremento de anticuerpos anti-ViIgG) a las 6 semanas después de la vacunación en sujetos de 6 meses a < 2 años, > 2 a < 5 años, > 5 a < 15 años y > 15 a < 45 años fue 98%, 99%, 99% y 92%, respectivamente. Dos años después de la vacunación, la seroconversión en los grupos de edad listados fue de 60%, 77%, 75% y 71%, respectivamente. Además, los títulos anti-Vi seguirán siendo más altos en los sujetos de **Typbar™ TCV™**, y eran de mayor edad y apoyaron respuestas fuertes del refuerzo en ambos grupos de edad, comparados a los recipientes del polisacárido Vi, a dos años después de la vacunación.

4.11 Sobredosis

No se ha reportado ningún caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La febre tifoidea es una enfermedad bacteriana común y grave causada por la *Salmonella typhi*. Todos los estudios de la vacuna conjugada han demostrado que la eficacia y la inmunogenicidad son mayores que las de la vacuna simple de polisacárido Vi. En la fabricación de **Typbar™ TCV™**, el polisacarídeo Vi se ha conjugado con el toxoide tetánico no tóxico. Esta vacuna innovadora tiene una mayor respuesta de inmunogenicidad y es dependiente de células T que inducen anticorpos Vi que neutralizan el antígeno Vi y por lo tanto previene la infección.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no se requiere para las vacunas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Cloruro de sodio
- 2-Fenoxietanol (en viales de dosis múltiples)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Vida útil

La fecha de caducidad de la vacuna está indicada en la etiqueta y el empaque del producto.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a +2°C a +8°C. No congelar. Descartar si está congelado. Agitar bien antes de usar. Mantener fuera del alcance de los niños.
 No use la vacuna después de la fecha de vencimiento que se muestra en la etiqueta. El vial abierto se debe utilizar en el plazo de 6 horas cuando es almacenado a +2°C a +8°C. Para viales multidosis, utilice una jeringa diferente cada vez para vacunar.

7. PRESENTACIÓN

Typbar™ TCV™ se presenta en vial de vidrio tipo 1 USP.
 Vial de dosis única: 0,5 mL
 Frasco de dosis múltiples: 2,5 mL.

8. El Monitor del Vial de la Vacina

El Monitor del Vial de la Vacina (VVM30) están en la tapa de los viales **Typbar™ TCV™** suministrados a través de Bharat Biotech. VVM30 son suministrados por TEMPTIME Corporation, U.S.A. El punto de color que aparece en la tapa del vial es un VVM30. Esta es una prueba sensible a la temperatura y el tiempo que proporciona una indicación del calor acumulado al que se ha expuesto el vial. Advertir al usuario final cuando es probable que la exposición al calor haya degradado la vacuna más allá de un nivel aceptable.

Typbar™ TCV™

Se puede utilizar siempre que:

El recuadro es más claro que el círculo exterior.
USAR la vacuna si la fecha de caducidad no ha pasado.

Typbar™ TCV™

Se debe desechar si:

El recuadro es del mismo color o más oscuro que el círculo exterior. **NO UTILIZAR** la vacuna, informe a su supervisor.

La interpretación de VVM30 es simple. Concéntrate en el recuadro del centro; su color cambiará progresivamente. Siempre que el color de este cuadrado sea más claro que el del anillo, se puede usar. Tan pronto como el color del cuadrado central sea del mismo color que el anillo o de un color más oscuro que el anillo, el vial deberá descartarse.

Date of the dernière révision: Janvier 2019
 Fabricado y comercializado por:

Bharat Biotech
 Lead Innovation

Bharat Biotech International Ltd.
 Genome Valley, Sharnestpur Mandal,
 Medchal District-500078, Telangana, India
 For complaints and suggestions about the product, and any adverse event,
 Please email feedback@bharatbiotech.com