

For use of Registered Medical Practitioner or a Hospital or Laboratory

## Typhoid Vi Conjugate Vaccine

**Typhar TCV<sup>®</sup>**

### 1. NAME AND DESCRIPTION OF THE MEDICINAL PRODUCT

**Typhar-TCV<sup>®</sup>** 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. **Typhar-TCV<sup>®</sup>** can be administered to infants of age  $\geq$  6 months to  $\leq$  45 years, children and adults as a single dose intramuscularly. The vaccine full fills WHO requirements for Typhoid Vi Conjugate vaccine.

### 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<sup>®</sup>** is indicated for active immunization against *Salmonella typhi* infection in  $\geq$ 6 months to  $\leq$ 45 years age group.

#### 4.2 Posology and Method of Administration

Inject 0.5 mL intramuscularly. **Typhar-TCV<sup>®</sup>** should be given intramuscularly in the deltoid or the vastus lateralis of subjects. **Typhar-TCV<sup>®</sup>** 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  $\geq$ 6 months to  $\leq$ 45 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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** on the ability to drive and use machines have been performed.

#### 4.9 Adverse reactions

Clinical trial experience The safety of **Typhar-TCV<sup>®</sup>** 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	: $\geq$ 10%
Common	: $\geq$ 1% and < 10%
Uncommon	: $\geq$ 0.1% and < 1%
Rare	: $\geq$ 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<sup>®</sup>**. 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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>**. 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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>**, 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 prevents 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 vaccinee.

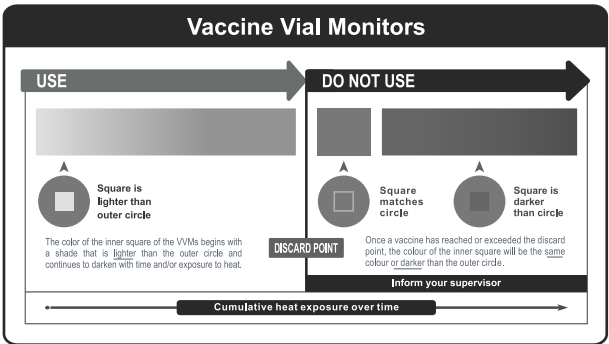
### 7. PRESENTATION

**Typhar-TCV<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** 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.



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: May 2021

Manufactured by

**BHARAT**  
BIOTECH  
Lead Innovation

Bharat Biotech International Limited,

Genome Valley, Shameerpet Mandal,

Medchal District-500078, Telangana, India

For complaints and suggestions about the product, and any adverse event,

Please email feedback@bharatbiotech.com

Réservé à l'usage exclusif d'un médecin, d'un hôpital ou d'un laboratoire

## Vaccin Typhoïde Vi Conjugué

**Typhar TCV<sup>®</sup>**

### 1. NOM ET DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

**Typhar-TCV<sup>®</sup>** 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 tétanos 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<sup>®</sup>** peut être administré aux nourrissons âgés de  $\geq$  6 mois à  $\leq$  45 ans, aux enfants et aux adultes en une seule dose par voie intramusculaire. Le vaccin satisfait pleinement aux exigences de l'OMS 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<sup>™</sup>** est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection à *Salmonella typhi* dans le groupe d'âge 26 mois à  $\leq$ 45 ans.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Injecter 0,5 mL par voie intramusculaire. **Typhar-TCV<sup>®</sup>** doit être administré par voie intramusculaire dans le deltoïde ou dans le vaste latéral des sujets. **Typhar-TCV<sup>®</sup>** ne doit pas être injecté dans la région fessière ou dans les zones où se trouve éventuellement un tronc 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  $\geq$  6 à  $\leq$ 45 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<sup>®</sup>** protège contre la fièvre typhoïde causée par *Salmonella typhi* Ty2. La protection n'est pas conférée à *Salmonella paratyphi* et aux autres salmonelles non typhoïdales.
- 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, utilisez différents sites d'injection et des seringues séparées. **Typhar-TCV<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** 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'apparition, selon la convention suivante:

Très commun	: $\geq$ 10%
Commun	: $\geq$ 1% et < 10%
Rare	: $\geq$ 0.1% et < 1%
Rare	: $\geq$ 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 devaient recevoir une dose unique de **Typhar-TCV<sup>®</sup>**. 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<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>**. 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 immunogénicité 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<sup>®</sup>** ou Vi. 327 sujets âgés de > 6 mois à < 2 ans dans une cohorte ouverte ont tous reçu une dose unique du vaccin **Typhar-TCV<sup>®</sup>**.

Après une dose unique du vaccin, séroconversion (augmentation de  $\geq$  4 fois des anticorps Ig Ganti-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 était respectivement de 98%, 99%, 99% et 92%. Deux ans après la vaccination, la séroconversion 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<sup>®</sup>**, 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. PROPRIETES 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'immunogénicité sont supérieures à celles du vaccin polysaccharidique Vi simple. Dans la fabrication de **Typhar-TCV<sup>®</sup>**, le polysaccharide Vi a été conjugué à un toxoïde non toxique du tétanos. Ce vaccin innove avec une réponse d'immunogénicité 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

Conservé 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, utilisez une seringue différente lors de chaque vaccin.

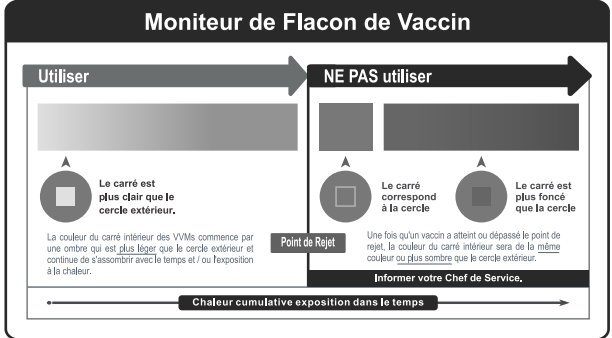
### 7. PRÉSENTATION

**Typhar-TCV<sup>™</sup>** 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 flacon de vaccin

Les moniteurs de flacons de vaccin (VVM30) sont sur le capuchon des flacons **Typhar-TCV<sup>®</sup>** 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.



L'interprétation de VVM30 est simple: Concentrez-vous sur le carré centrale et vous verrez sa couleur changera progressivement. Tant que la couleur de ce carré est plus claire 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: Mai 2021

Fabriqué et commercialisé par:

**BHARAT**  
BIOTECH  
Lead Innovation

Bharat Biotech International Limited,

Genome Valley, Shameerpet Mandal,

Medchal District-500078, Telangana, India

For complaints and suggestions about the product, and any adverse event,

Please email feedback@bharatbiotech.com

Réservé à l'usage exclusif d'un médecin, d'un hôpital ou d'un laboratoire

## Vaccin Typhoïde Vi Conjugué

**Typhar TCV<sup>®</sup>**

### 1. NOME E DESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO

**Typhar-TCV<sup>®</sup>** é um líquido claro e ligeiramente turvo contendo polissacarídeo 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 polissacarídeo Vi de células T independentes. A **Typhar-TCV<sup>®</sup>** pode ser administrada intramuscularmente em crianças e adultos com idades entre os  $\geq$  6 meses a  $\leq$ 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:  
Polissacarídeo Vi-capsular purificado de  
*S. typhi* Ty2 conjugado com Toxóide 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:

Polissacarídeo Vi-capsular purificado de  
*S. typhi* Ty2 conjugado com Toxóide 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

Suspensão injetável.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas



# Spanish

# Russian

#### 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 polissacarídeo Vi simples. O ensaio clínico de fase III contou com um total de 981 indivíduos saudáveis num estudo com duas coortes etárias. 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 **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** ou polissacarídeo Vi. 327 indivíduos com idades entre > 6 meses e <2 anos numa coorte aberta receberam uma dose única da vacina **Typhbar-TCV<sup>®</sup>**.

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%, respetivamente. Dois anos após a vacinação, a seroconversão nos grupos etários listados foi de 60%, 77%, 75% e 71%, respetivamente. Além disso, os títulos de anti-Vi mantiveram-se mais elevados nos indivíduos que receberam **Typhbar-TCV<sup>®</sup>**, tendo sido de maior avidez e com mais fortes respostas de reforço em ambos os grupos etários, em comparação com os recetores de polissacarídos Vi, dois anos após a vacinação.

#### 4.11 Sobredosagem

Não foi reportado nenhum caso de sobredosagem.

#### 5. PROPIEDADES 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 polissacarídeo Vi. No fabrico de **Typhbar-TCV<sup>®</sup>**, o polissacarídeo Vi foi conjugado com toxoide tético não tóxico. 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 refrigere. 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 temperaturas entre +2°C e +8°C. Para frascos multidose, use diferentes seringas cada vez que for vacinar.

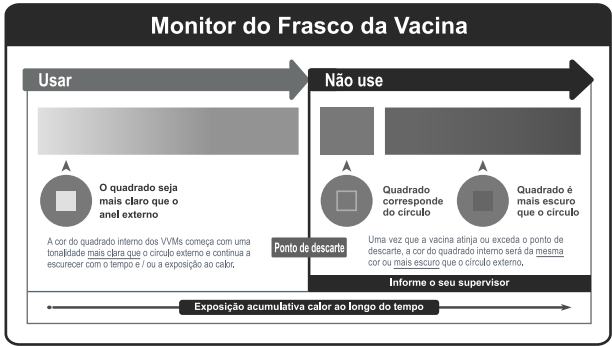
#### 7. APRESENTAÇÃO

**Typhbar-TCV<sup>®</sup>** é apresentado num frasco de vidro USP tipo 1

Frascos 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 **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** 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 acumulativo 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.



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: Maio de 2021

Fabricado e comercializado pela



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

Apenas para uso de um Médico, Hospital ou Laboratório Habilitado Registrado

## Vacina conjugada tifoide Vi



#### 1. NOMBRE Y DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO MEDICINAL

**Typhbar-TCV<sup>®</sup>** 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 anticuerpos Vi que neutralizan el antígeno Vi a diferencia de las vacunas simples de polisacáridos Vi independientes de las células T. **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** Puede administrarse a bebés de ≥ 6 meses 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. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

**Para dosis única (0.5 mL)** Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Polisacárido Vi-capsular purificado de  
*S. typhi* Ty2 conjugado a toxoide tetánico.....25 µg  
Cloruro de sodio..... 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 tetánico ..... 25 µg  
Cloruro de sodio ..... 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

**Typhbar-TCV<sup>®</sup>** 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

Injectar 0,5 mL por vía intramuscular. **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** debe administrarse por vía intramuscular en el deltoides o vasto lateral de los sujetos. **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** 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.
- Typhbar-TCV<sup>®</sup>** protege contra la fiebre tifoidea causada por *Salmonella typhi* Ty2. No se confiere protección contra *Salmonella Paratyphi* y otras *Salmonellae* no tifoideas.
- 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 Interacción con otros medicamentos/ otras formas de interacción

Para concomitante o co-administración utilice diferentes sitios de inyección y jeringas separadas. **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** 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 **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.9 Reacciones adversas

##### Experiencia en ensayos clínicos

La seguridad de la vacuna **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** fue establecida en ensayos clínicos de fase II y 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 ≥6 meses a 2 años para recibir una dosis única de **Typhbar-TCV<sup>®</sup>**. Un segundo brazo controlado aleatorizado reclutó 654 sujetos entre la edad > 2 años a 45 años, asignados igualmente para recibir una dosis única de **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** o una vacuna de polisacárido 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 y 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 **Typhar-TCV<sup>®</sup>**. 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 fiebre 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 de polisacáridos Vi. En la fabricación de **Typhbar-TCV<sup>®</sup>**, el polisacárido Vi se ha conjugado con un cohorte controlada aleatorizada para recibir una dosis única de **Typhar-TCV<sup>®</sup>** o vacuna polisacárido Vi. 327 sujetos de edades > 6 meses a < 2 años inscritos en una cohorte de etiqueta abierta recibieron una dosis única de la vacuna **Typhbar-TCV<sup>®</sup>**.

Después de una dosis única de la vacuna, la seroconversión (≥ 4 veces el incremento de anticuerpos anti-VilgG) 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 seguían siendo más altos en los sujetos de **Typhbar-TCV<sup>®</sup>**, y eran de mayor avidez 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 Sobre dosis

No se ha reportado ningún caso de sobre dosis.

#### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

La fiebre tifoidea es una enfermedad bacteriana común y grave causada por la *SalmonellaTyphi*. Todos los estudios de la vacuna conjugada han demostrado que la eficacia y la inmunogenicidad son mayores que las de la vacuna simple de polisacáridos Vi. En la fabricación de **Typhar-TCV<sup>®</sup>**, el polisacárido 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 anticuerpos 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 embalaje del producto.

#### 6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenaar a +2°C a +8°C. No congelar. Desechar 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 un plazo de 6 horas cuando es almacenado a +2°C a +8°C. Para los viales multidosis, utilice una jeringa diferente cada vez para vacunar.

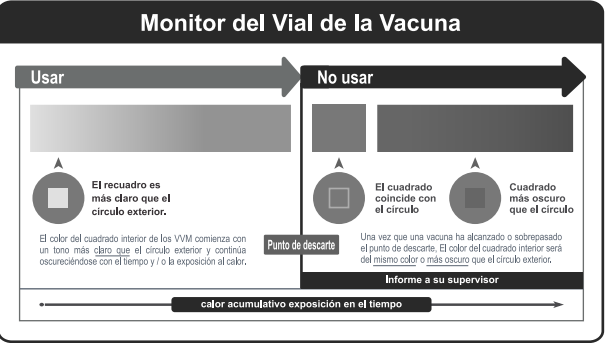
#### 7. PRESENTACIÓN

**Typhbar-TCV<sup>®</sup>** 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 Vacuna

El Monitor del Vial de la Vacuna (VVM30) están en la tapa de los viales **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** 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 acumulativo al que se ha expuesto el vial. Advierte al usuario final cuando es probable que la exposición al calor haya degradado la vacuna más allá de un nivel aceptable.



La interpretación de VVM30 es simple. Concéntrese en el recuadro del centro; su color cambiara progresivamente. Siempre que el color de este cuadrado sea más claro que el del anillo, se puede usar la vacuna. 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 de la dernière révision: Mayo de 2021

Fabricado y comercializado por:



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

Для использования только зарегистрированным практикующим врачом, больницей или лабораторией

## Тифозная Vi-вакцина на основе конъюгата



#### 1. НАЗВАНИЕ И ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**Typhbar-TCV<sup>®</sup>** является прозрачной или слегка турбидной жидкостью, содержащей очищенный Vi-капсулярный полисахарид *Salmonella typhi* Ty2, которая конъюгирована с белком-носителем Tetanustoxoid. Это Т-клеточно-зависимая жидкость, индуцирующая Vi-антитела, нейтрализующие Vi-антигены, в отличие от Т-клеточно-независимого простого вакцинного Vi-полисахарида.

**Typhbar-TCV<sup>®</sup>** может быть введен младенцам в возрасте от ≥6 месяцев до ≤45 лет детям и взрослым в виде одной дозы внутримышечно. Вакцина полностью соответствует требованиям ВОЗ для Тифозной Vi-вакцины на основе конъюгата.

#### 2. КАЧЕСТВЕННО-КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая 0.5 мл доза **одноразовой дозы (0.5 мл)**содержит:

Очищенный Vi-капсулярный полисахарид  
*S. typhi* Ty2 конъюгированный с Tetanus Toxoid .....25 мкг  
Натрия хлорид ..... 4,5 мг  
Вода для инъекций (WFI) ..... в достаточном количестве до 0.5 мл

Каждая 0.5 мл доза **многократной дозы (2.5 мл)** содержит:

Очищенный Vi-капсулярный полисахарид  
*S. typhi* Ty2 конъюгированный с Tetanus Toxoid ..... 25 мкг  
Натрия хлорид .....4,5 мг  
2-Феноксизтанол (консервант) .....5 мг  
Вода для инъекций (WFI) ..... в достаточном количестве до 0.5 мл

#### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА : Суспензия для инъекций.

#### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

**4.1 Терапевтические показания:** **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** показан для активной иммунизации против инфекции *Salmonella typhi* в возрастной группе от ≥6 месяцев до ≤45 лет.

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

Ввести 0,5 мл препарата внутримышечно. **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** следует вводить внутримышечно в дельтовидную или латеральную широкую мышцу бедра пациента. **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** не следует вводить в ягодичную область или области, где может находиться нервный ствол. Профилактика становится эффективной через 2-3 недели после иммунизации.

**4.3 Доза и Схема применения лекарственного средства :** Иммунизационная доза для взрослых, детей и младенцев в возрасте от ≥6 месяцев до ≤ 45 лет составляет одну дозу 0,5 мл; повторная доза может быть предоставлена через 3 года

#### 4.4 Противопоказания

- Гиперчувствительность к любому компоненту вакцины.
- Для беременных и кормящих груд-женщин.
- В случае лихорадки или тяжелой инфекции.

#### 4.5 Особые указания / меры предосторожности

- Не вводить внутривенно, внутривенно или подкожно.
- Typhbar-TCV<sup>®</sup>** защищает от тифозной лихорадки, вызванной *Salmonella typhi* Ty2. Защита не предоставляется в отношении *Salmonella paratyphi* и других нетифозных инфекций

*Сальмонеллы.*

Инфекция элинефрина (1:1000) должна быть немедленно доступна в случае острой анафилактической реакции или любой иной аллергической реакции, вызванной любым компонентом вакцины. Вакцина должна оставаться под медицинским наблюдением в течение не менее 30 минут после вакцинации. Как и все другие вакцины, для лечения любых анафилактических реакций после иммунизации всегда необходимо обеспечивать наблюдение и соответствующее медицинское лечение.

**4.6 Взаимодействие с другими лекарственными средствами/ другие формы взаимодействия**  
Для сопутствующего или совместного введения используют различные места инъекции и отдельные шприцы. **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** не следует смешивать с какой-либо другой вакциной или лекарственным продуктом, поскольку взаимодействия с другими вакцинами или медицинскими продуктами не установлены.

**4.7 Беременность и период лактации:** Безопасность и эффективность не были установлены у беременных женщин и кормящих матерей.

**4.8 Влияние на способность управления и использования транспортных средств**  
Не проводились никакие исследования влияния **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** на способность управления и использования транспортных средств.

#### 4.9 Побочные действия

Опыт клинических испытаний  
Безопасность **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** вакцин была установлена в этапах II и III клинических испытаний. В рамках каждого класса органов системы побочные реакции классифицировались по категориям частотности возникновения с использованием следующей критерии оценки:

Очень частые : ≥ 10%  
Частые : ≥ 1% и < 10%  
Нечастые : ≥ 0.1% и < 1%  
Редкие : ≥ 0.01% и < 0.1%  
Очень редкие : < 0.01%.

В ходе II этапа исследования, проведенного в Индии среди 100 детей в возрасте от 2 до 17 лет, не было выявлено никаких серьезных побочных действия, связанных с этой вакциной.

Обычно сообщалось о таких побочных действиях, как боль и отек в месте инъекции, лихорадка и головная боль.

На более крупном этапе III исследования в общей сложности 981 здоровых испытуемых было зачислено в 8 клинических пунктов в 2 исследовательские когорты. Одна рука когорты с открытыми исследованиями зарегистрировала 327 испытуемых в возрасте от ≥6 месяцев до 2 лет, чтобы получить одну дозу вакцины **Typhar-TCV<sup>®</sup>**. Вторая рандомизированная контролируемая рука прилекла 654 испытуемых в возрасте от >2 до 45 лет, распределенные в равной степени для получения одной дозы либо вакцины **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** либо компаратора Vi-полисахаридной вакцины. Наиболее распространенными общими и локальными побочными действиями были лихорадка (4-10%) и боль (3-4%) и отек (1-2%) в месте инъекции, после вакцинации. Все эти случаи были разрешены в течение 48 часов с помощью лечения симптомов. Нечастыми побочными действиями были болезненность и эритема в месте инъекции, артралгия, недомогание и мигальгия. Не было отмечено никаких различий в сообщенных побочных действиях между простыми Vi-полисахаридными и **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** вакцинами. Указанные побочные действия по своему характеру аналогичны тем, о которых сообщается с другими коммерческими вакцинами Vi. В ходе клинических испытаний не сообщалось о каких-либо серьезных побочных действиях (SAEs), связанных с вакцинацией.

#### 4.10 Иммунный ответ

Тифозная лихорадка является распространенной и серьезной инфекцией, вызванной бактериями *Salmonella typhi*. В предыдущих опубликованных исследованиях конъюгированные вакцины показали более высокую иммуногенность, чем простые Vi-полисахаридные вакцины. В ходе III этапа клинических испытаний в общей сложности 981 здоровых испытуемых приняли участие в двух возрастных когортах. В общей сложности 654 испытуемых в возрасте от >2 до <45 лет были зачислены в рандомизированную контролируемую когорту для получения одной дозы вакцины **Typhbar-TCV<sup>®</sup>** или Vi-полисахаридной вакцины.

327 испытуемых в возрасте от >6 месяцев до <2 лет, зачисленных в когорту с открытыми исследованиями, получили одну дозу вакцины **Typhbar-TCV<sup>®</sup>**. После одной дозы вакцины сероконверсия (≥4-кратное увеличение anti-Vi IgG антител) на 6 недель после вакцинации в возрасте от 6 месяцев до <2 лет, от >2 <5 лет, от >5 до <15 лет и от >15 до <45 лет составила 98%, 99%, 99% и 92% соответственно. Через два года после вакцинации сероконверсия в перечисленных возрастных группах составила 60%, 77%, 75% и 71%, соответственно. Кроме того, титры anti-Vi оставались выше в испытуемых получивших вакцину **Typhbar-TCV<sup>®</sup>**, и были более высокую avidность и поддерживали сильные повторный реакции в обеих возрастных группах, по сравнению с Vi-полисахаридной вакциной, через два года после вакцинации

**4.11 Перезировка:** Не наблюдались какие-либо случаи перезировки.

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

##### 5.1 Фармакодинамические свойства

Тифозная лихорадка является очень распространенной и серьезной бактериальной заболеванием, вызванной *Salmonella typhi*. Все исследования сопутствующей вакцины показали, что эффективность и иммуногенность выше, чем у простой Vi-полисахаридной вакцины. В производстве вакцины **Typhbar-TCV<sup>®</sup>**, Vi-полисахаридная вакцина была конъюгирована с нетоксичным Tetanus toxoid. Эта инновационная вакцина имеет более высокий уровень иммуногенности и Т-клеточно-зависимую жидкость, которая индуцирует Vi- антитела, нейтрализующие Vi- антигены и, следовательно, предотвращающие инфекцию.