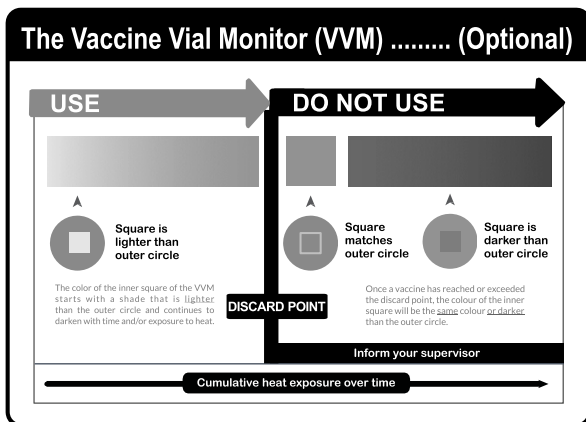


8. The Vaccine Vial Monitor (Optional)

Presentation available with or without vaccine vial monitor.



Vaccine Vial Monitor (VVM) is part of the label. The colour dot appears on the label of the vial, is a VVM. 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 VVM 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, then 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, then the vial should be discarded.

XXXX.XX ENG

For use of a Registered Medical Practitioner or Hospital or Laboratory.



Manufactured & Marketed by:

Biological E. Limited

Regd. office:

18/1 & 3, Azamabad, Hyderabad,
Telangana - 500 020, INDIA.

Manufacturing Site Address:

Plot No. 1, Biotech Park, Phase II, Kolthur Village,
Shameerpet Mandal, Medchal-Malkajgiri District,
Telangana, INDIA - 500 078.

Web site: www.biologicale.com

Typhoid Vi Conjugate Vaccine Typhoid Conjugate Vaccine (Monovalent) TYPHIBEV

1. Description

Typhoid Vi Conjugate Vaccine is a clear, colourless solution, free from visible particulate matter.

The vaccine contains 25 µg of Typhoid Vi polysaccharide conjugated to CRM₁₉₇. The polysaccharide is manufactured using *Citrobacter freundii* sensu lato 3056 (Vi) and is conjugated to CRM₁₉₇ as a carrier protein. Sodium Chloride and Phosphate Buffer are used as a diluent (buffering agent) in vaccine formulation. 2-Phenoxyethanol is added as a preservative.

BE's Typhoid Vi Conjugate Vaccine can be administered in single 0.5 mL intramuscular dose to infants, children, adolescents and adults aged ≥ 6 months to ≤ 45 years. The vaccine meets the requirements of I.P. and WHO.

2. Composition

Each dose of 0.5 mL contains:

Typhoid Vi Polysaccharide ¹	25 µg
conjugated to 16.7 µg to 100 µg of CRM ₁₉₇	
Sodium chloride and phosphate buffer:	q.s
2-Phenoxyethanol (as Preservative):	5 mg

¹Produced from *C. freundii sensu lato 3056*

3. Pharmaceutical Form

Solution for Intramuscular Injection.

4. Clinical Particulars

4.1 Therapeutic Indications

Typhoid Vi Conjugate Vaccine is indicated for active immunization against infection caused by *Salmonella typhi* in infants, children, adolescents and adults aged ≥ 6 months to ≤ 45 years.

4.2 Posology and Method of Administration

A single 0.5 mL dose of the vaccine should be administered intramuscularly in the deltoid muscle of upper arm if muscle mass is adequate for children 2 years and above, adolescents and adults. For infants and toddlers aged ≥ 6 months to < 2 years of age, the vaccine should be administered intramuscularly in the vastus lateralis muscle on anterolateral aspect of thigh. This vaccine should not be injected into the gluteal area or in any areas where there may be a nerve trunk.

4.3 Dosage and Schedule

A single 0.5 mL dose to be given intramuscularly to infants, children, adolescents and adults.

4.4 Contraindications

- Hypersensitivity to any component of vaccine
- Pregnant & lactating women
- In case of fever and severe infection

4.5 Special Warning and Precautions for Use

- Do not administer intravenously, intradermally or subcutaneously.
- Typhoid Vi Conjugate Vaccine protects against typhoid fever caused by *Salmonella typhi*. Protection is not conferred against *Salmonella* paratyphi and other non typhoidal *Salmonellae*.
- Adrenaline (epinephrine) injection, 1:1000 (1 mg/mL) 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

As on date there is no clinical data on co-administration of this vaccine. Hence, Biological E's Typhoid Vi conjugate vaccine should not be mixed with any other vaccine or medicinal product. For concomitant administration use different injection sites and separate syringes.

4.7 Pregnancy and Lactation

Safety and effectiveness have not been established in pregnant women and in nursing mothers. It is not known whether the vaccine is excreted in human milk.

4.8 Effect on ability to drive and use machines

No studies on the effect of Biological E's Typhoid Vi conjugate vaccine on the ability to drive and use machines have been performed.

4.9 Adverse Reactions

Clinical Trial Experience

The safety of Biological E's Typhoid Vi conjugate vaccine was established in the clinical trials conducted in India.

In a randomised comparative licensure study, a total of 622 healthy subjects were enrolled at nine clinical sites into one of the two treatment arms. 311 subjects are enrolled in each treatment arm and received a single 0.5mL dose of either Biological E's Typhoid Vi conjugate Vaccine or a comparator vaccine. All subjects were further stratified into 3 age subsets viz., ≥ 6 months to < 2 years, ≥ 2 years to < 18 years and ≥ 18 years to < 64 years of age, for comparison under each arm.

The most frequently reported local adverse events after administration of Biological E's Typhoid Vi Conjugate vaccine were Injection Site Pain (4.50%), Injection Site erythema (0.64%) and Injection site Swelling (0.32%). These usually occurred within first 48 hours and disappeared within 2-3 days.

The most frequently reported systemic adverse events were Pyrexia (2.25%), Vomiting (0.96%), Headache (0.64%), Fatigue (0.64%), Arthralgia (0.32%) and Rash (0.32%). No vaccine-related serious adverse events (SAEs) were reported in the clinical trial.

General and administration site conditions:

- Common: Pain, Swelling and Erythema at injection site, Fatigue and Fever.

Skin and Subcutaneous Tissue:

- Uncommon: Rash.

Nervous system Disorder:

- Uncommon: Headache

Musculoskeletal and Connective tissue disorders:

- Uncommon: Arthralgia

Gastrointestinal Disorders

- Uncommon: Vomiting

Within each system organ class (SOC) the adverse reactions were ranked under headings 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:	$< 0.01\%$

4.10 Immune Response

Overall (≥ 6 months to < 64 years) with Biological E's Typhoid Vi conjugate vaccine, it was observed that the proportion of subjects with anti-Vi IgG antibody concentrations above the short term protective seroconversion threshold value of $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$ and above the WHO defined protective seroconversion threshold value of $\geq 4.3 \mu\text{g/mL}$ were 98.98% and 95.59% respectively. The seroconversion rates in ≥ 6 months to < 2 years, ≥ 2 years to < 18 years and ≥ 18 years to < 64 years of age were 99.22%, 100.0% and 97.62% using the short term threshold value of $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$ and 96.90%, 95.12% and 94.05%

using WHO defined threshold value of $\geq 4.3 \mu\text{g/mL}$ respectively. Overall, the proportion of subjects achieving ≥ 4 -fold increase in anti-Vi IgG antibody concentrations at day 42 from pre vaccination were 96.95%.

The vaccine protection will take approximately 2 to 3 weeks to become effective.

The conjugation of Vi polysaccharide antigen to carrier protein transforms the antigen into a T-cell dependent antigen, capable of inducing an immunological memory and an adequate immune response even in infants and younger children less than 2 years.

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 Biological E's Typhoid Vi conjugate vaccine, the Vi polysaccharide is conjugated with carrier protein CRM₁₉₇. This 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
- Phosphate Buffer
- 2-Phenoxyethanol (Preservative)

6.2 Incompatibilities

This vaccine must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf Life

2 years from the date of manufacturing. The expiry date of the vaccine is indicated on the label and carton of the product.

6.4 Storage

Store at $+2^{\circ}\text{C}$ to $+8^{\circ}\text{C}$. DO NOT FREEZE. Discard if found frozen. Shake well before use. Keep out of reach of children.

7. Presentations

BE's Typhoid Vi Conjugate Vaccine is offered in the following presentations:

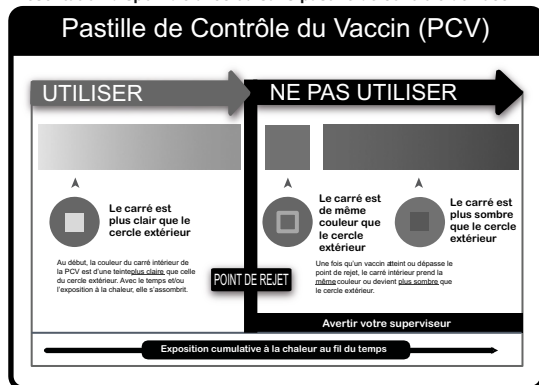
- Single dose Vial of 0.5 mL
- Multi dose Vial of 2.5 mL

7.1 Handling of multi dose vial:

Once opened, multi dose vials of Biological E's Typhoid Vi conjugate vaccine from which one or more doses of vaccine have been removed during an immunization session may be used in subsequent immunization sessions for up to a maximum of 28 days, provided that all of the following conditions are met:

- the expiry date has not passed
- the vaccines are stored under appropriate cold chain conditions
- the vaccine vial septum has not been submerged in water
- Aseptic technique has been used to withdraw all doses
- The vaccine vial monitor (VVM) (if attached) has not reached the discard point.

Présentation disponible avec ou sans pastille de contrôle de vaccin.



La PCV est une étiquette contenant un matériel thermosensible, apposée sur le flacon du vaccin et qui enregistre les expositions thermiques cumulées dans le temps. Le point de couleur en forme de carré sur l'étiquette de la PCV est sensible à la température et au temps et fournit une indication sur l'exposition excessive du flacon à la chaleur. Il avertit l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur a éventuellement altéré le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

L'interprétation de la PCV est simple. Se concentrer sur le carré au centre. Sa couleur va changer progressivement. Tant que la couleur de ce carré est plus claire que la couleur du cercle, le vaccin peut être utilisé. Dès que la couleur du carré au centre du cercle extérieur est de la même couleur que celle du cercle extérieur ou d'une couleur plus foncée, le flacon doit être jeté.

XXXX.XX.FRE

Destiné à être utilisé par un médecin agrément ou un Hôpital ou un Laboratoire



Fabriqué par : **Biological E. Limited**

Adresse du bureau régional : 18/1 & 3, Azamabad,
Hyderabad, Telangana - 500 020, INDIA. Web: www.biologicale.com

Adresse du lieu de fabrication :
Plot No. 1, Biotech Park, Phase II, Kolthur Village - 500 078,
Shameerpet Mandal, Medchal-Malkajgiri District, Telangana, INDIA.

Vaccin Antityphoïdique Vi Conjugué Vaccin Antityphoïdique Conjugué (Monovalent)

TYPHIBEV

1. Description

Le Vaccin Antityphoïdique Vi Conjugué est une solution limpide, incolore, exempte de particules visibles.

Le vaccin contient 25µg de polyside typhoïde Vi conjugué à la CRM₁₉₇. Le polyside est fabriqué à l'aide de *Citrobacterfreundii* sensu lato 3056 (Vi) et est conjugué à la CRM₁₉₇ en tant que protéine porteuse. Le chlorure de sodium et le tampon phosphate sont utilisés comme diluant (agent tampon) dans la formulation vaccinale. Du 2-phénoxyéthanol est ajouté comme agent de conservation.

Le vaccin Antityphoïdique Vi Conjugué de BE peut être administré en dose intramusculaire unique de 0,5 mL à des nourrissons, des enfants, des adolescents et des adultes âgés de ≥ 6 mois à ≤ 45 ans. Le vaccin répond aux exigences de l'I.P. et de l'OMS.

2. Composition

Chaque dose de 0,5 mL contient :

Polyoside typhoïde Vi ¹ :	25 µg
Conjugué à 16,7µg à 100 µg de CRM ₁₉₇	
Chlorure de sodium et tampon de phosphate :	q.s
2-Phénoxyéthanol (comme agent de conservation) :	5 mg

¹Produit à partir de *C.freundii sensu lato 3056*

3. Forme pharmaceutique

Solution pour injection intramusculaire

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Le Vaccin Antityphoïdique Vi Conjugué est indiqué pour immunisation active contre l'infection causée par *Salmonella typhi* chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes âgés de ≥ 6 mois à ≤ 45 ans.

4.2 Posologie et Mode d'Administration

Une dose unique de 0,5 mL du vaccin doit être administrée par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde du bras si la masse musculaire est adéquate chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes. Pour les nourrissons et les tout-petits âgés de ≥ 6 mois à <2 ans, le vaccin doit être administré par voie intramusculaire dans le muscle vastuslateralis sur la face antérolatérale de la cuisse. Ce vaccin ne doit pas être injecté dans la région fessière ou dans une zone où il pourrait y avoir un tronc nerveux.

4.3 Dosage et Calendrier

Une dose unique de 0,5 L par voie intramusculaire aux nourrissons, aux enfants, aux adolescents et aux adultes.

4.4 Contre-indications

- Hypersensibilité à un des composants du vaccin
- Grossesse et Allaitement
- En cas de fièvre et infection sévère

4.5 Avertissement Particulier et Précaution d'Emploi

- Ne pas administrer par voie intraveineuse, intradermique ou sous-cutanée.
- Le vaccin Antityphoïdique Vi Conjugué protège contre la fièvre typhoïde causée par *Salmonella typhi*. La protection n'est pas conférée contre *Salmonella paratyphi* et d'autres salmonelles non typhoïdes.
- Une injection d'adrénaline (épinéphrine) à raison de 1: 1000 (1 mg / mL) doit être disponible immédiatement en cas de réaction anaphylactique aiguë ou de réaction allergique due à l'un des composants du vaccin. Le vacciné doit rester sous surveillance médicale pendant au moins 30 minutes après la vaccination. Comme pour tous les autres vaccins, une surveillance et un traitement médical approprié doivent toujours être disponibles pour traiter toute réaction anaphylactique après la vaccination.

4.6 Interactions Médicamenteuses / Autres Formes d'Interaction

À ce jour, il n'y a pas de données cliniques sur l'administration concomitante de ce vaccin. Par conséquent, le vaccin Antityphoïdique Vi Conjugué de Biological E ne doit pas être mélangé avec un autre vaccin ou médicament. Pour l'administration concomitante, utiliser différents sites d'injection et des seringues séparées.

4.7 Grossesse et Allaitement

L'innocuité et l'efficacité de ce vaccin n'est pas établi chez les femmes enceintes et les femmes allaitantes. L'on ne sait pas si le vaccin est excrété dans le lait humain.

4.8 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été effectuée sur l'effet du vaccin Antityphoïdique Vi conjugué de Biological E sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

4.9 Réactions Indésirables

Expérience dans les essais cliniques

L'innocuité du vaccin Antityphoïdique Vi conjugué de Biological E a été établie lors des essais cliniques menés en Inde.

Dans une étude d'homologation comparative randomisée, 622 sujets sains ont été recrutés au total sur neuf sites cliniques dans l'un des deux bras de traitement. 311 sujets sont inscrits dans chaque bras de traitement et ont reçu une dose unique de 0,5 ml soit du vaccin Antityphoïdique Vi conjugué de Biological E ou d'un vaccin comparateur. Tous les sujets ont été encore stratifiés en 3 sous-groupes selon l'âge, à savoir ≥ 6 mois à <2 ans, ≥ 2 ans à <18 ans et ≥ 18 ans à <64 ans, pour la comparaison sous chaque bras.

Les événements indésirables locaux les plus fréquemment rapportés après l'administration du vaccin Antityphoïdique Vi conjugué de Biological E étaient la Douleur au Site d'Injection (4,50%), l'Érythème au Site d'Injection (0,64%) et l'Enflure au Site d'Injection (0,32%). Ces événements se sont généralement produits dans les 48 premières heures et ont disparu en 2-3 jours.

Les événements indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés ont été la Pyrexie (2,25%), les Vomissements (0,96%), les Céphalées (0,64%), la Fatigue (0,64%), l'Arthralgie (0,32%) et les Éruptions Cutanées (0,32%). Aucun événement indésirable grave (EIG) lié au vaccin n'a été signalé dans l'essai clinique.

Conditions générales et locales:

- Fréquents : Douleur, Enflure et Érythème au site d'injection, Fatigue et Fièvre.

Peau et tissu sous-cutané:

- Peu fréquent: éruptions cutanées.

Trouble du système nerveux:

- Peu fréquent: maux de tête.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:

- Peu fréquent: arthralgie

Problèmes gastro-intestinaux

- Peu fréquent: Vomissements

À l'intérieur de chaque classe de système d'organe (CSO) les réactions indésirables ont été classées selon la convention suivante :

Très fréquent :	$\geq 10\%$
Fréquent :	$\geq 1\%$ et $< 10\%$
Peu Fréquent :	$\geq 0,1\%$ et $< 1\%$
Rare :	$\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$
Très Rare :	$< 0,01\%$

4.10 Réponse Immunitaire

Dans l'ensemble (≥ 6 mois à <64 ans) avec le vaccin Antityphoïdique Vi conjugué de Biological E, il a été observé que la proportion de sujets ayant des concentrations d'anticorps IgG anti-Vi supérieures à la valeur seuil de séroconversion protectrice à court terme de $\geq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ et supérieure à la valeur seuil de séroconversion protectrice définie par l'OMS de $\geq 4,3$ $\mu\text{g/mL}$ était respectivement de 98,98% et 95,59%. Les taux de séroconversion en ≥ 6 mois à <2 ans, ≥ 2 ans à <18 ans et ≥ 18 ans à <64 ans étaient de 99,22%, 100,0% et 97,62% en utilisant la valeur seuil à court terme de $\geq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ et 96,90%, 95,12% et 94,05% en

utilisant la valeur seuil définie par l'OMS de $\geq 4,3$ $\mu\text{g/mL}$ respectivement. Globalement, la proportion de sujets ayant atteint une augmentation de ≥ 4 fois des concentrations d'anticorps IgG anti-Vi au jour 42 après la vaccination était de 96,95%.

La protection vaccinale prendra environ 2 à 3 semaines pour devenir efficace. La conjugaison de l'antigène polyséide Vi à la protéine porteuse transforme l'antigène en un antigène dépendant des cellules T, capable d'induire une mémoire immunologique et une réponse immunitaire adéquate même chez les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 2 ans.

4.11 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

5. Données Pharmacologiques

5.1 Données Pharmacodynamiques

La fièvre typhoïde est une maladie bactérienne très courante et grave causée par *Salmonella typhi*. Toutes les études sur les vaccins conjugués ont montré que l'efficacité et l'immunogénicité sont supérieures à celles du vaccin polyséide Vi ordinaire. Dans la fabrication du vaccin Antityphoïdique Vi conjugué de Biological E, le polyséide Vi est conjugué à la protéine porteuse CRM₁₉₇. Ce vaccin a une réponse d'immunogénicité plus élevée et est dépendant des cellules T, ce qui induit des anticorps Vi qui neutralisent l'antigène Vi et empêchent ainsi l'infection.

5.2 Données Pharmacocinétiques

Évaluation des données pharmacocinétiques n'est pas nécessaire pour les vaccins.

6. Données Pharmaceutiques

6.1 Liste des Excipients

- Chlorure de sodium
- Tampon de phosphate
- 2-Phénoxyéthanol (Agent de conservation)

6.2 Incompatibilités

Ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de Conservation

2 ans à partir de la date de fabrication. La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et le carton du produit.

6.4 Conservation

Conservé entre +2°C à 8°C. NE PAS CONGELER. Jeter le produit congelé. Bien agiter avant l'emploi. Garder hors de la portée des enfants.

7. Présentations

Le Vaccin Antityphoïdique Vi Conjugué de BE est disponible dans les présentations suivantes :

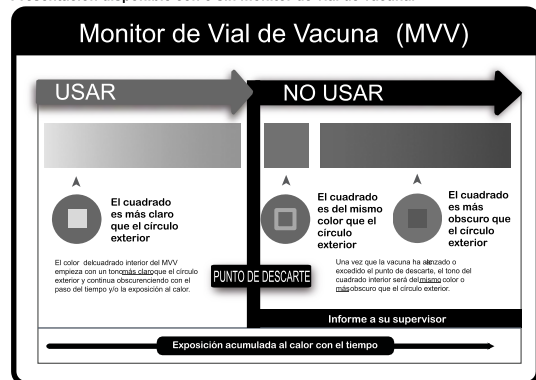
- Flacon à dose unique de 0,5 mL
- Flacon multidose de 2,5 mL

7.1 Manipulation des flacons multidoses :

Une fois ouverts, les flacons multidoses du Vaccin Antityphoïdique Vi Conjugué de Biological E d'ou une ou plusieurs doses de vaccin ont été retirées pendant une session de vaccination peuvent être utilisés dans les sessions de vaccination suivantes pourvu que les conditions suivantes soient remplies :

- La date de péremption n'est pas dépassée
- Les vaccins sont conservés dans les conditions de chaîne du froid appropriées
- Le septum du flacon vaccinal n'a pas été submergé dans l'eau
- La technique aseptique est utilisée lors du retraitage des doses.
- La pastille de contrôle du vaccin (PCV) (si disponible), n'a pas dépassé le point limite d'utilisation.

Presentación disponible con o sin monitor de vial de vacuna.



MVV es una etiqueta que contiene un material sensible al calor, que se coloca sobre el vial de la vacuna para registrar la exposición acumulada al calor con el tiempo. El punto de color aparece en la etiqueta MVV en el recuadro es un punto sensible al tiempo-temperatura que indica el calor acumulado al que el vial ha estado expuesto. Advierte al usuario final cuando es posible que la exposición al calor haya degradado la vacuna más allá de un nivel aceptable.

La interpretación del MVV es sencilla. Enfoque el recuadro central. Su color cambiará progresivamente. Siempre que el color de este recuadro sea más claro que el color del círculo, la vacuna puede usarse. Cuando el color del recuadro central es del mismo color, o de un color más oscuro, que el círculo el vial debe desecharse.

XXXXXX SPA

Para el uso de un médico titulado, hospital o laboratorio



Fabricado por: **Biological E. Limited**

Endereço do escritório registrado: 18/1 & 3, Azamabad, Hyderabad, Telangana - 500 020, INDIA. Web: www.biologicale.com

Endereço do local de fabricação:

Plot No. 1, Biotech Park, Phase II, Kolthur Village - 500 078, Shameerpet Mandal, Medchal-Malkajgiri District, Telangana, INDIA.

Vacuna Conjugada Antitífica Vi

Vacuna Conjugada Antitífica(Monovalente)

TYPHIBEV

1. Descripción

La vacuna conjugada antitífica Vi es una solución límpida e incolora, libre de partículas visibles.

La vacuna contiene 25µg del polisacárido de tifoidea Vi conjugado a CRM197. El polisacárido se fabrica con *Citrobacter freundii sensu lato* 3056 (Vi) y se conjuga a CRM197 como proteína transportadora. El cloruro de sodio y el tampón de fosfato se usan como diluyentes (agente amortiguador) en la formulación de la vacuna. Se añade 2-fenoxietanol como conservante.

La vacuna conjugada antitífica Vi de BE puede ser administrada en la forma de dosis única intramuscular de 0,5ml a bebés, niños, adolescentes y adultos de edad \geq 6 meses a \leq 45 años. La vacuna cumple con los requisitos de I.P y la O.M.S.

2. Composición

Cada dosis de 0,5ml contiene:

Polisacárido Vi de Tifoidea ¹ :	25µg
conjugado a 16,7µg a 100µg de CRM ₁₉₇	
Cloruro de sodio y tampón de fosfato:	c.s
2-Fenoxietanol (como conservante):	5mg

¹Producido a partir de *C.freundii sensu lato* 3056

3. Forma farmacéutica

Solución para inyección intramuscular.

4. Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

La vacuna conjugada antitífica Vi está indicada para la inmunización activa contra la infección causada por *Salmonella typhi* en bebés, niños, adolescentes y adultos de edad \geq 6 meses a \leq 45 años.

4.2 Posología y método de administración

Se debe administrar una sola dosis de 0,5ml de la vacuna por vía intramuscular en el músculo deltoideo del brazo superior si la masa muscular sea adecuada en niños de edad de 2 años y más, adolescentes y adultos. Para bebés y niños pequeños de edad de \geq 6 meses a $<$ 2 años, la vacuna debe administrarse por vía intramuscular en el músculo vasto lateral de la cara anterolateral del muslo. Esta vacuna no debe ser inyectada en la región glútea o en cualquier otra área donde haya un tronco nervioso.

4.3 Dosificación y esquema de vacunación

Se debe administrar una sola dosis de 0,5ml por vía intramuscular a bebés, niños, adolescentes y adultos.

4.4 Contraindicaciones

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

4.5 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- No administrar por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.
- La vacuna conjugada antitífica Vi protege contra la fiebre tifoidea causada por *Salmonella typhi*. No confiere la protección contra *Salmonella paratyphi* u otras salmonelas no tifoideas.
- Debe estar disponible de inmediato una inyección de 1:1000 (1mg/mL) de adrenalina (epinefrina), en el caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda o se produzca una reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna. El vacunado debe permanecer bajo supervisión médica durante no menos de 30 minutos después de la vacunación. Al igual que otras vacunas, siempre deben estar disponibles la supervisión y el tratamiento médico para tratar cualquier reacción anafiláctica tras la vacunación.

4.6 Interacciones medicamentosas/otras formas de interacción

A la fecha no hay datos clínicos sobre la administración concomitante de esta vacuna. Por lo tanto, no se debe mezclar la vacuna conjugada antitífica Vi de Biological E con cualquier otra vacuna o producto medicamentoso. Para la administración concomitante utilice distintos puntos de inyección y jeringas separadas.

4.7 Embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en mujeres embarazadas y madres lactantes. Se desconoce si la vacuna se excreta en la leche humana.

4.8 Efecto sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de la Vacuna conjugada antitífica Vi de Biological E sobre la capacidad de conducir y operar máquinas.

4.9 Reacciones adversas

Experiencia de pruebas clínicas

La seguridad de la vacuna conjugada antitífica Vi de Biological E fue establecida en las pruebas clínicas realizadas en la India.

En un estudio aleatorio comparativo de certificación, fueron reclutados 622 sujetos en total en nueve sitios, en uno de los dos brazos de tratamiento. Se inscribieron 311 sujetos en cada brazo de tratamiento y ellos recibieron una sola dosis de 0,5ml de cualquiera de las dos vacunas – la vacuna conjugada antitífica Vi de Biological E o una vacuna comparadora. Adicionalmente, a los sujetos se les estratificó en 3 subconjuntos etarios es decir ≥ 6 meses a < 2 años, ≥ 2 años a menos de 18 años y ≥ 18 años a < 64 años, para la comparación en cada brazo.

Los eventos adversos más frecuentemente comunicados después de la administración de la vacuna conjugada antitífica Vi de Biological E fueron dolor en el sitio de la inyección (4,50%), eritema en el punto de la inyección (0,64%) e inflamación en el sitio de la inyección (0,32%). Estos eventos normalmente ocurrieron dentro de las primeras 48 horas y se desaparecieron dentro de 2 – 3 días.

Los eventos adversos sistémicos reportados con más frecuencia incluyeron la pirexia (2,25%), vómitos (0,96%), dolor de cabeza (0,64%), fatiga (0,64%), artralgia (0,32%) y erupción (0,32%). No se comunicaron eventos adversos serios (EAS) relacionados con la vacuna en la prueba clínica.

Condiciones generales y en los sitios de administración:

- Frecuentes: Dolor, hinchazón y eritema en el sitio de inyección, fatiga y fiebre.

Piel y tejido subcutáneo:

- Poco frecuentes: erupción

Trastornos del Sistema Nervioso

- Poco frecuentes: dolor de cabeza

Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conectivos

- Poco frecuentes: artralgia

Trastornos gastrointestinales

- Poco frecuentes: vómitos

Dentro de cada sistema de clasificación de órganos (SCO) las reacciones adversas se clasificaron usando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes: $\geq 10\%$
Frecuentes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$
Poco frecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
Muy rara: $< 0,01\%$

4.10 Respuesta inmune

En general (≥ 6 meses a < 64 años) se observó con la vacuna conjugada antitífica Vi de Biological E que la proporción de los sujetos con concentraciones de anticuerpos anti-Vi IgG por encima del valor umbral de seroconversión protectora a corto plazo de $\geq 2,0\mu\text{g/mL}$ por encima del valor umbral de seroconversión protectora definido por la OMS de $4,3\mu\text{g/mL}$ fue de 98,98% y 95,59% respectivamente. Las tasas de seroconversión en la edad de ≥ 6 meses a < 2 años, ≥ 2 años a < 18 años y ≥ 18 años a < 64 años fueron de 99,22%, 100,0% y 97,62% usando el valor umbral a corto plazo de $\geq 2,0\mu\text{g/mL}$ y 96,90%, 95,12% y 94,05% usando el valor umbral definido por la

OMS de $\geq 4,3\mu\text{g/mL}$ respectivamente. En general la proporción de sujetos que alcanzó un aumento \geq cuatro veces en las concentraciones de anticuerpos anti-Vi IgG el 42º día después de la a pre-vacunación fue 96,95%.

La vacuna tardará aproximadamente 2 – 3 semanas para conferir la protección efectiva.

La conjugación del antígeno del polisacárido Vi a la proteína transportadora transforma el antígeno en un antígeno dependiente de células-T, capaz de inducir una memoria inmunológica y una respuesta inmune adecuada en bebés y niños de menos de 2 años también.

4.11 Sobredosis

No se ha reportado ningún caso de sobredosis.

5. Propiedades Farmacológicas

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

La fiebre tifoidea es una enfermedad bacteriana muy común y grave causada por *Salmonella typhi*. Todos los estudios sobre vacunas conjugadas han demostrado que la eficacia y la inmunogenicidad que ellas ofrecen son más elevadas que las de la vacuna de polisacárido Vi simple. En la fabricación de la vacuna conjugada antitífica de Biological E, se conjuga el polisacárido Vi con la proteína transportadora CRM197. Esta vacuna tiene una respuesta de inmunogenicidad más elevada y es dependiente de las células-T, lo cual induce los anticuerpos Vi que neutralizan el antígeno Vi y de esta manera previene la infección.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No es necesaria la evaluación de las propiedades farmacocinéticas para vacunas.

6. Datos farmacéuticos

6.1 Lista de Excipientes

- Cloruro sódico
- Tampón de fosfato
- 2-Fenoxietanol (Conservante)

6.2 Incompatibilidades

Esta vacuna no debe mezclarse con otros productos medicamentosos.

6.3 Vida útil

2 años de la fecha de fabricación. La fecha de vencimiento de la vacuna está indicada en la etiqueta y el cartón del producto.

6.4 Conservación

Conservar a $+2^{\circ}\text{C}$ a $+ 8^{\circ}\text{C}$. NO CONGELAR. Desechar si se haya congelado. Agitar bien antes de usar. Mantener fuera del alcance de los niños.

7. Presentaciones

La vacuna conjugada antitífica de BE está disponible en las siguientes presentaciones:

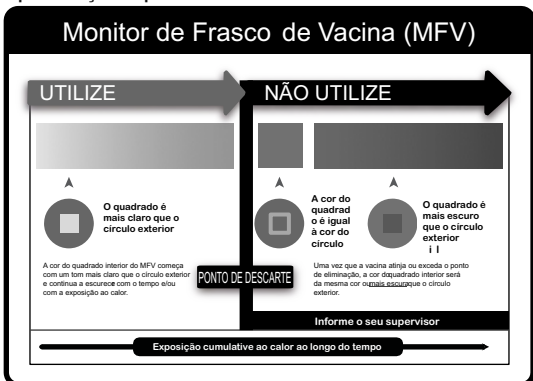
- Frasco de única dosis de 0,5mL
- Frasco multidosis de 2,5mL

7.1 Manipulación de los frascos multidosis:

Una vez abiertos, los frascos multidosis de la vacuna conjugada antitífica Vi de Biological E, de los cuales hayan sido retiradas una o más dosis de la vacuna durante una sesión de inmunización, pueden ser utilizados en sesiones subsecuentes de inmunización hasta un máximo de 28 días, a condición de que se cumplan las siguientes condiciones:

- La vacuna no haya sobrepasado la fecha de caducidad.
- Las vacunas se hayan guardados en condiciones adecuadas de cadena de frío
- El septum del frasco de la vacuna no haya estado sumergido en agua
- Se haya usado la técnica aséptica para retirar todas las dosis.
- El monitor de vial de vacuna (MVV) (si está colocado) no haya alcanzado el punto de descarte.

Apresentação disponível com ou sem monitor de frasco de vacina.



O MFV é um rótulo que contém um material sensível ao calor, disposto no frasco da vacina para registrar a exposição ao calor acumulada ao longo do tempo. O ponto de cor exibido no rótulo MFV no elemento quadrado é um ponto sensível à tempo-temperatura que fornece uma indicação do calor acumulado durante a exposição do frasco. Ele avverte o usuário final quando a exposição ao calor provavelmente degradou a vacina acima de um nível aceitável.

A interpretação do MFV é simples. Concentre-se no quadrado central. Sua cor mudará progressivamente. Enquanto a cor deste quadrado for mais clara que a cor do anel, a vacina poderá ser usada. Assim que a cor do quadrado central ficar da mesma cor do anel ou ficar mais escura que a dele, o frasco deverá ser descartado.

XXXX.XX.POR

Para utilização por um médico registrado, hospital ou laboratório



Fabricado por: **Biological E. Limited**

Endereço do escritório registrado: 18/1 & 3, Azamabad, Hyderabad, Telangana - 500 020, INDIA. Web: www.biologicale.com

Endereço do local de fabricação:

Plot No. 1, Biotech Park, Phase II, Kolthur Village - 500 078, Shameerpet Mandal, Medchal-Malkajgiri District, Telangana, INDIA.

Vacina Conjugada contra Febre Tifóide Vi Vacina Conjugada contra Febre Tifóide (Monovalente) **TYPHIBEV**

1. Descrição

A vacina conjugada contra febre tifóide Vi é uma solução límpida e incolor, isenta de partículas visíveis.

A vacina contém 25µg do polissacarídeo Vi de tifoide conjugado ao CRM¹⁹⁷. O polissacarídeo é produzido de *Citrobacter freundii* sensu lato 3056 (Vi) e conjugado ao CRM¹⁹⁷, na forma de uma proteína transportadora. O cloreto de sódio e o tampão de fosfato são usados como diluente (agente tampão) na formulação da vacina. 2-fenoxi-etanol é adicionado como conservante.

A vacina conjugada contra febre tifóide Vi da BE pode ser administrada em uma única dose de 0,5 mL por via intramuscular para lactentes, crianças, adolescentes e adultos com idade ≥ 6 meses a ≤ 45 anos. A vacina cumpre os requisitos da I.P. e da OMS.

2. Composição

Cada dose de 0,5 mL contém:

Polissacarídeo Vi de tifoide ¹	25µg
conjugado a 16,7 µg a 100 µg de CRM ¹⁹⁷	
Cloreto de sódio etampão de fosfato:	q.s
2-fenoxi-etanol (como conservante):	5mg
¹ Produzido a partir de <i>C. freundii sensu lato</i>	3056

3. Forma farmacêutica

Solução para injeção intramuscular

4. Dados clínicos

4.1 Indicações terapêuticas

A vacina conjugada contra febre tifóide Vi é indicada para a imunização ativa contra a infecção causada por *Salmonella typhi* em lactentes, crianças, adolescentes e adultos com idade de ≥ 6 meses a ≤ 45 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Uma dose única da vacina deve ser administrada por via intramuscular no músculo deltóide do braço, se a massa muscular for adequada em crianças com 2 anos de idade ou mais, adolescentes e adultos. Para lactentes e crianças com idade ≥ 6 meses a < 2 anos, a vacina deve ser administrada por via intramuscular no músculo vasto lateral da face anterolateral da coxa. Esta vacina não deve ser injetada na região glútea ou em qualquer outra área onde exista um tronco nervoso.

4.3 Dosagem e esquema de vacinação

Uma dose única de 0,5 mL deve ser administrada por via intramuscular a lactentes, crianças, adolescentes e adultos.

4.4 Contra-indicações

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

4.5 Advertências e precauções especiais de utilização

- Não administrar por via intravenosa, intradérmica ou subcutânea.
- A vacina conjugada contra febre tifóide Vi protege contra a febre tifóide causada por *Salmonella typhi*. Não confere a proteção contra *Salmonella paratyphi* ou outras salmonelas não tifóides.
- A injeção de 1:1000 (1mg/mL) de adrenalina (epinefrina) deve estar imediatamente disponível no caso de uma reação anafilática aguda ou uma reação alérgica a qualquer componente da vacina. O vacinado deve permanecer sob supervisão médica por pelo menos 30 minutos após a vacinação. Como outras vacinas, a supervisão e o tratamento médico devem estar sempre disponíveis para tratar qualquer reação anafilática após a vacinação.

4.6 Interações medicamentosas / outras formas de interação

Até o momento, não existem dados clínicos sobre a administração concomitante desta vacina. Portanto, a Vacina conjugada contra febre tifóide Vi da Biological E não deve ser misturada com nenhuma outra vacina ou medicamento. Para a administração concomitante, use diferentes locais de injeção e seringas separadas.

4.7 Gravidez e aleitamento

A segurança e eficácia em mulheres grávidas e nutrizes não foram estabelecidas. Não se sabe se a vacina é excretada no leite humano.

4.8 Efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito da Vacina conjugada contra febre tifóide Vi da Biological E na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.9 Reações adversas

Experiência nos testes clínicos

A segurança da Vacina conjugada contra febre tifóide Vi da Biological E foi estabelecida em ensaios clínicos realizados na Índia.

Em um estudo de certificação comparativo randomizado, 622 indivíduos no total foram recrutados em nove locais em um dos dois grupos de tratamento. 311 indivíduos foram inscritos em cada braço de tratamento e receberam uma dose única de 0,5mL ou da vacina conjugada contra a febre tifóide Vi da Biological E ou uma vacina comparadora. Além disso, os indivíduos foram estratificados em três subgrupos etários, ou seja, ≥ 6 meses a <2 anos, ≥ 2 anos a menos de 18 anos e ≥ 18 anos a <64 anos, para a comparação em cada braço.

Os eventos adversos relatados com mais frequência após a administração da Vacina conjugada contra febre tifóide Vi da Biological E foram: dor no local da injeção (4,50%), eritema no local da injeção (0,64%) e inflamação no local da injeção (0,32%). Esses eventos normalmente ocorreram nas primeiras 48 horas e desapareceram em 2-3 dias.

Os eventos adversos sistêmicos mais frequentemente relatados incluíram piroxia (2,25%), vômitos (0,96%), dor de cabeça (0,64%), fadiga (0,64%), artralgia (0,32%) e a erupção cutânea (0,32%). Não foram relatados eventos adversos graves relacionados à vacina (EAG) no ensaio clínico.

Condições gerais e dos locais de administração:

- Frequentes: dor, inchaço e eritema no local da injeção, fadiga e febre

Pele e tecido subcutâneo:

- Pouco frequentes: erupção cutânea

Distúrbios do sistema nervoso

- Pouco frequentes: dor de cabeça

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

- Pouco frequentes: artralgia

Problemas gastrointestinais

- Pouco frequentes: vômitos

Dentro de cada sistema de classificação de órgãos (SCO), as reações adversas foram classificadas usando a seguinte classificação:

Muito frequentes: $\geq 10\%$

Frequentes: $\geq 1\%$ e $<10\%$

Pouco frequentes: $\geq 0,1\%$ e $<1\%$

Raros: $\geq 0,01\%$ e $<0,1\%$

Muito raros: $<0,01\%$

4.10 Resposta imunológica

Em geral (≥ 6 meses a <64 anos), observou-se com a vacina conjugada contra febre tifóide Vi da Biological E que a proporção de indivíduos com concentrações de anticorpos anti-Vi IgG acima do valor limiar da seroconversão protetora de curto prazo de $\geq 2,0\mu\text{g/ml}$ e acima do valor limiar da seroconversão protetora definida pela OMS de $\geq 4,3\mu\text{g/ml}$, foi de 98,98% e 95,59%, respectivamente. As taxas de seroconversão a idade de ≥ 6 meses a <2 anos, ≥ 2 anos a <18 anos e ≥ 18 anos a <64 anos foram 99,22%, 100,0% e 97,62% usando o valor limiar de curto prazo

de $\geq 2,0\mu\text{g/ml}$ e 96,90%, 95,12% e 94,05% utilizando o valor limiar definido pela OMS de $\geq 4,3\mu\text{g/ml}$, respectivamente. No geral, a proporção de indivíduos que atingiram um aumento \geq quatro vezes nas concentrações de anticorpos anti-Vi IgG no 42º dia a partir da pré-vacinação foi de 96,95%.

A proteção vacinal levará aproximadamente 2-3 semanas para ser eficaz.

A conjugação do antígeno polissacarídeo Vi à proteína transportadora transforma o antígeno em um antígeno dependente de células T, capaz de induzir uma memória imunológica e uma resposta imune adequada mesmo em bebês e crianças menores de 2 anos de idade.

4.11 Sobredosagem

Não foi relatado nenhum caso de sobredosagem.

5. Propriedades Farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A febre tifóide é uma doença bacteriana muito comum e grave causada por *Salmonella typhi*. Todos os estudos sobre as vacinas conjugadas demonstraram que a eficácia e a imunogenicidade são superiores às da vacina polissacarídica Vi simples. Na fabricação da Vacina conjugada contra febre Tifóide Vi da Biological E o polissacarídeo Vi é conjugado à proteína transportadora CRM₁₉₇. Esta vacina tem uma resposta de imunogenicidade mais alta e é dependente das células T, o qual induz os anticorpos Vi que neutralizam o antígeno Vi e, assim, previne a infecção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Para vacinas, a avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária.

6. Dados farmacêuticos

6.1 Lista de excipientes

- Cloreto de Sódio
- Tampão de fosfato
- 2-fenoxietanol (Conservante)

6.2 Incompatibilidades

Esta vacina não deve ser misturada com outros medicamentos.

6.3 Vida útil

2 anos a partir da data de fabricação. A data de validade da vacina está indicada no rótulo e na embalagem do produto.

6.4 Conservação

Conservar entre $+2^\circ\text{C}$ e $+8^\circ\text{C}$. NÃO CONGELAR. Descartar se estiver congelado. Agitar antes de usar. Manter fora do alcance das crianças.

7. Apresentações

A vacina conjugada contra febre tifóide Vi daBE está disponível nas seguintes apresentações:

- Frasco de dose única de 0,5mL
- Frasco multidoses de 2,5mL

7.1 Manuseamento de frascos multidoses:

Depois de abertos os frascos multidoses da vacina conjugada contra febre tifóide Vi da Biological E, dos quais foram retiradas uma ou mais doses da vacina durante uma sessão de imunização, podem ser usados em sessões subsequentes de imunização até um máximo de 28 dias, desde que sejam cumpridas as seguintes condições:

- A vacina não passou a data de validade.
- As vacinas são armazenadas em condições adequadas de cadeia de frio
- O septo do frasco da vacina não foi submerso em água
- Foi utilizada uma técnica asséptica para retirar todas as doses.
- O monitor de frasco da vacina (MVV) (se estiver) não alcançou o ponto de descarte.

Форма выпуска представлена как при наличии термоминдикатора, так и без него.



Флаконный термоминдикатор (КФВ) - это наклейка, которая включает теплочувствительный материал, наносимая на флакон с вакциной для того, чтобы можно было регулировать тепловое воздействие с течением времени. Цветная точка, которая появляется на наклейке КФВ в квадратном элементе - это точка чувствительности показателя температура-время, которая указывает на накопленное тепло, воздействию которого был подвержен флакон. Она является предупреждением для конечного пользователя о том, что воздействие тепла, вероятно, снизило свойства вакцины ниже приемлемого уровня.

Понять, что такое КФВ, просто. Посмотрите на центральный квадрат. Его цвет постепенно меняется. Вакцину можно использовать до тех пор, пока цвет квадрата светлее цвета кольца. Как только цвет центрального квадрата становится таким же, как и цвет кольца или принимает более темный оттенок, то данный флакон следует выбросить.

XXXX.XX.RUS

Для использования зарегистрированным врачом, больницей или лабораторией.



Производитель: **Biological E. Limited**

Адрес зарегистрированного офиса: 18/1 & 3, Azamabad, Hyderabad, Telangana - 500 020, INDIA. Web: www.biologicale.com

Адрес завода производителя:

Plot No. 1, Biotech Park, Phase II, Kolthur Village - 500 078, Shameerpet Mandal, Medchal-Malkajgiri District, Telangana, INDIA.

Вакцина Ви Конъюгатная Против Брюшного Тифа Вакцина Конъюгатная Против Брюшного Тифа (Моновалентная) TYPHIVEV

1. Описание

Вакцина Ви Конъюгатная Против Брюшного Тифа представляет собой прозрачный бесцветный раствор, не содержащий видимых твердых частиц.

Вакцина содержит 25 мкг Ви-полисахарида брюшного тифа, конъюгированного с CRM197. Полисахарид производится с использованием *Citrobacter freundii* sensu lato 3056 (Vi) и конъюгируется с CRM197 в качестве белка-носителя. Натрий-фосфатный буфер используется в качестве разбавителя (буферного агента) в составе вакцин. 2-феноксиэтанол добавляется в качестве консерванта.

Ви Конъюгатная вакцина против брюшного тифа от компании VE может быть введена в виде однократной внутримышечной дозы 0,5 мл младенцам, детям, подросткам и взрослым в возрасте от ≥ 6 месяцев до ≤ 45 лет. Вакцина соответствует требованиям индийской фармакопии (IP) и ВОЗ.

2. Состав

Каждая доза по 0,5 мл содержит:

Брюшнотифозный Ви-полисахарид ¹	25 μ g
конъюгированный на 16,7 μ g на 100 μ g CRM ₁₉₇	
Натрий-фосфатный буфер	q.s.
2 феноксиэтанол (в качестве консерванта)	5 мг

¹Производится из *C. freundii sensu lato 3056*

3. Фармацевтическая форма

Раствор для внутримышечной инъекции.

4. Клинические Данные

4.1 Терапевтические показания

Ви Конъюгатная вакцина против брюшного тифа показана для активной иммунизации против инфекции, вызванной *Salmonellatyphi*, у младенцев, детей, подростков и взрослых в возрасте от ≥ 6 месяцев до ≤ 45 лет.

4.2 Позология и способ применения

Однократную 0,5 мл дозу вакцины следует вводить внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча, если мышечная масса достаточна для детей от 2 лет и старше, подростков и взрослых. Для младенцев и малышей в возрасте ≥ 6 месяцев до <2 лет вакцина должна быть введена внутримышечно в мышцу vastuslateralis на переднелатеральной стороне бедра. Эта вакцина не должна вводиться в ягодичную область или в любые области, где может быть нервный ствол.

4.3 Дозировка и график дозирования

Однократную дозу 0,5 мл вводить внутримышечно младенцам, детям, подросткам и взрослым.

4.4 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины
- Беременные и кормящие женщины
- В случае лихорадки и тяжелой инфекции

4.5 Особые предупреждения и меры предосторожности при использовании

- Не применять внутривенно, внутриочно или подкожно
- Ви Конъюгатная вакцина против брюшного тифа защищает от брюшного тифа, вызванного *Salmonellatyphi*. Защита не предоставляется против *Salmonellaparatyphi* и других нетифозных сальмонелл.
- Адреналин (адреналин) для инъекций, 1: 1000 (1 мг / мл), должен быть немедленно доступен в случае острой анафилактической реакции или любой аллергической реакции, вызванной каким-либо компонентом вакцины. Лицо, получившее вакцину, должно оставаться под медицинским наблюдением не менее 30 минут после вакцинации. Как и в случае всех других вакцин, всегда должны быть доступны надзор и соответствующее медицинское лечение для лечения любых анафилактических реакций после иммунизации.

4.6 Взаимодействие с другими лекарственными средствами / другие виды взаимодействия

На сегодняшний день не имеется клинических данных о совместном применении этой вакцины. Следовательно, конъюгатную вакцину против брюшного тифа от компании BiologicalE не следует смешивать с какой-либо другой вакциной или лекарственным средством. Для сопутствующего введения следует использовать разные места введения и отдельные шприцы.

4.7 Беременность и лактация

Безопасность и эффективность не были определены у беременных женщин и кормящих матерей. Не известно, выводится ли данная вакцина из организма в материнском молоке.

4.8 Влияние на способность управлять автомобилем и использовать оборудование

Никаких исследований влияния Ви конъюгатной вакцины против брюшного тифа от компании BiologicalE на способность управлять автомобилем и пользоваться машиной не проводилось.

4.9 Побочные

Клинических испытаний

Безопасность Ви конъюгатной вакцины против брюшного тифа от компании BiologicalE была установлена в ходе клинических испытаний, проведенных в Индии.

В рандомизированном сравнительном исследовании для лицензирования, было зарегистрировано 622 здоровых человека в девять клинических точек, в ту или иную из двух лечебных групп. 311 субъектов было включено в каждую группу лечения и все получали однократную дозу по 0,5 мл либо Ви конъюгатную вакцины против брюшного тифа от фирмы BiologicalE, либо вакцины-компаратора. Все субъекты были дополнительно разделены на 3 возрастные подгруппы: ≥ 6 месяцев до <2 лет, ≥ 2 года до <18 лет и ≥ 18 лет до <64 лет, для сравнения под каждой группой.

Наиболее частыми местными побочными эффектами после введения Ви конъюгатной вакцины против брюшного тифа от фирмы BiologicalE были боль в месте инъекции (4,50%), эритема в месте инъекции (0,64%) и отек в месте инъекции (0,32%). Обычно они отмечались в течение первых 48 часов и исчезали в течение 2-3 дней.

Наиболее часто встречающимися системными побочными эффектами были пирексия (2,25%), рвота (0,96%), головная боль (0,64%), усталость (0,64%), артралгия (0,32%) и сыпь (0,32%). В клинических испытаниях не сообщалось о серьезных побочных эффектах (SAE), связанных с вакцинами.

Побочные явления, общие и в месте введения:

Общие: боль, отек и эритема в месте инъекции, усталость и лихорадка.

Кожа и подкожная клетчатка:

Нечасто: сыпь.

Расстройство нервной системы:

нечасто: головная боль

Расстройство костно-мышечной и соединительной ткани:

Нечасто: артралгия

Желудочно-кишечные расстройства

Нечасто: рвота

В пределах каждого системного класса органов (SOC) побочные реакции были ранжированы по заголовкам с использованием следующей системы:

Очень часто:	$\geq 10\%$
Часто:	$\geq 1\%$ и $<10\%$
Нечасто:	$\geq 0,1\%$ и $<1\%$
Редко:	$\geq 0,01\%$ и $<0,1\%$
Очень редко:	$<0,01\%$

4.10 Иммунная реакция

В целом (≥ 6 месяцев до <64 лет) с использованием Ви конъюгатной вакцины против брюшного тифа фирмы BiologicalE было отмечено, что доля субъектов с концентрациями антител анти-ViIgG выше порогового значения краткосрочной защитной сероконверсии $\geq 2,0$ мкг / мл и выше порогового значения, определенного ВОЗ, защитной сероконверсии $\geq 4,3$ мкг / мл составило 98,98% и 95,59% соответственно. Частота сероконверсии в

возрасте ≥ 6 месяцев до <2 лет, ≥ 2 года до <18 лет и ≥ 18 лет до <64 лет составила 99,22%, 100,0% и 97,62% с использованием краткосрочного порогового значения $\geq 2,0$ мкг / мл и 96,90%, 95,12% и 94,05% с использованием установленного ВОЗ порогового значения $\geq 4,3$ мкг / мл соответственно. В целом, доля субъектов, достигших ≥ 4 -кратного увеличения концентрации анти-ViIgG-антител на 42-й день после вакцинации, составила 96,95%.

Защита вакциной станет эффективной через приблизительно 2-3 недели.

Конъюгирование Ви-полисахаридного антигена с белком-носителем превращает антиген в Т-клеточно зависимый антиген, способный индуцировать иммунологическую память и адекватную иммунную реакцию даже у младенцев и детей младше 2 лет.

4.11 Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось

5. Фармакологические свойства

5.1 Фармакодинамические свойства

Брюшной тиф является очень распространенным и серьезным бактериальным заболеванием, вызванным *Salmonellatyphi*. Все исследования конъюгатной вакцины показали, что эффективность и иммуногенность выше, чем у простой Ви-полисахаридной вакцины. При изготовлении Ви конъюгатной вакцины против брюшного тифа фирмы BiologicalE, Ви-полисахарид конъюгирован с белком-носителем CRM₁₉₇. Эта вакцина имеет более высокий иммуногенную реакцию и является зависимой от Т-клеток, которая индуцирует Ви-антитела, которые нейтрализуют Ви-антиген и, следовательно, предотвращают инфекцию.

5.2 Фармакокинетические свойства

Оценка фармакокинетических свойств не требуется для вакцин.

6. Фармацевтические Данные

6.1 Список вспомогательных веществ

- Хлорид натрия
- Фосфатный буфер
- 2-феноксиэтанол (консервант)

6.2 Несовместимость

Эту вакцину не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3 Срок годности

2 года со дня изготовления. Срок годности вакцины указан на этикетке и в упаковке продукта.

6.4 Хранение

Хранить при температуре от $+2^{\circ}\text{C}$ до $+8^{\circ}\text{C}$. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

Отбросить, если найдено замороженными.

Хорошо встряхнуть перед использованием. Хранить в недоступном для детей месте.

7. Упаковка

Вакцина против конъюгата брюшного тифа VE предлагается в следующих упаковках:

- Флакон разовой дозы 0,5 мл
- Многодозовый флакон 2,5 мл

7.1 Обращение с многодозовым флаконом:

После вскрытия, многодозовые флаконы Ви конъюгатной вакцины против брюшного тифа фирмы BiologicalE, из которой была удалена одна или несколько доз вакцины во время сеанса иммунизации, могут использоваться в последующих сеансах иммунизации в течение максимум 28 дней при положении, что все следующие условия выполнены:

- срок годности не прошел
- вакцины хранятся в соответствующих условиях холодной цепи
- перегородка флакона вакцины не была погружена в воду
- Асептическая техника была использована для снятия всех доз
- Монитор флакона с вакциной (VVM) (если прикреплен) не достиг точки выброса.