

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TYPHERIX[®]

Vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*

Liquide pour injection

Agent d'immunisation active

GlaxoSmithKline Inc.
7333, Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
26 février 2009

©2009 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés
TYPHERIX[®] est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.
HAVRIX[®] est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TYPHERIX®

Vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*

Liquide pour injection

Agent d'immunisation active

Pharmacologie clinique

La fièvre typhoïde est une infection aiguë généralisée causée par *Salmonella typhi*, un microorganisme qui n'infecte que les humains. La maladie affecte le système réticulo-endothélial, le tissu lymphoïde intestinal et la vésicule biliaire⁽¹⁾.

L'évolution de la fièvre typhoïde peut être insidieuse, avec fièvre progressive pouvant atteindre 39 – 40 °C, accompagnée de malaises, anorexie, myalgie, céphalées et inconfort abdominal. Sans traitement antimicrobien approprié, la fièvre persiste durant environ 10 à 14 jours. Les complications graves les plus fréquentes, notamment la perforation et l'hémorragie intestinales, surviennent dans 0,5 à 1,0 % des cas infectés⁽¹⁾.

La fièvre typhoïde demeure une maladie courante et bien que son incidence soit à la baisse dans le monde, elle est toujours à la hausse en Asie, en Afrique et en Amérique latine où plus de 500 cas par 100 000 habitants par année surviennent et où le taux de mortalité est considérable. Dans ces pays en voie de développement, une amélioration satisfaisante de l'eau potable, de la manutention des aliments et du traitement des eaux usées s'impose. L'infection se transmet lorsque des hôtes sensibles ingèrent de l'eau ou des aliments contaminés par des matières fécales; de petites quantités de microorganismes sont ingérées et de nombreuses infections légères et subcliniques surviennent pour chaque cas clinique déclaré de la maladie⁽²⁾.

Dans les régions endémiques, la majorité des infections cliniques surviennent chez les jeunes de 3 à 19 ans; l'incidence diminue chez les adultes de 35 ans et plus. En revanche, des flambées d'origine alimentaire surviennent dans les pays plus industrialisés lorsque des porteurs chroniques contaminent les aliments à la suite d'une détérioration de l'hygiène personnelle et alimentaire; un grand nombre d'organismes sont présents, les taux d'attaque sont élevés et relativement peu de cas subcliniques s'ensuivent⁽²⁾.

Bien que l'incidence de la fièvre typhoïde diminue de façon constante au Canada, environ 90 cas y sont signalés par an. Un nombre peu élevé de ces infections sont contractées au Canada, la vaste majorité étant contractées à l'étranger. Le déclin dans l'incidence de la maladie est principalement attribuable à l'amélioration des conditions de vie, l'assainissement de l'eau et le traitement des eaux usées. Le vaccin ne semble pas avoir joué un rôle important. Pour les voyageurs qui se rendent dans des endroits où l'hygiène laisse à désirer, l'immunisation ne remplace pas le choix judicieux et la manutention soignée des aliments et de l'eau⁽³⁾.

Plus de 1 570 sujets ont pris part à des essais cliniques visant à comparer la séropositivité (la séroconversion est définie comme une augmentation des titres d'anticorps anti-Vi de < 150 U.El./mL avant la vaccination à ≥ 150 U.El./mL après la vaccination) et la moyenne géométrique des titres (MGT) chez les sujets recevant TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) ou TYPHIM Vi[®] (Sanofi Pasteur).

Deux semaines après la vaccination, les taux de séropositivité optimale atteignaient 96,5 % et 96,8 % et la MGT se situait à 1 554 et 1 656 U.El./mL pour TYPHERIX[®] et TYPHIM Vi[®] (Sanofi Pasteur), respectivement.

Deux années suivant la vaccination, les taux de séropositivité étaient de 61,4 % et de 45,9 %, et la MGT se situait à 290 et 235 U.El./mL pour TYPHERIX[®] et TYPHIM Vi[®] (Sanofi Pasteur), respectivement.

Une tendance liée à l'âge pouvait être observée dans la MGT : les plus jeunes vaccinés avaient une MGT de 3 597 U.El./mL par rapport à une moyenne de 1 966 U.El./mL chez les adolescents. Un mois suivant la vaccination, un taux de séroconversion similaire a été observé, soit 99,3 % chez les enfants et 98,9 % chez les adolescents. TYPHERIX[®] s'est avéré immunogène dans les deux groupes, avec une MGT supérieure chez les enfants. Des anticorps persistaient chez plus de 94 % de ces sujets qui ont pu être testés au 6^e mois.

L'immunité persiste durant au moins 3 ans⁽⁴⁾.

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) est indiqué pour l'immunisation active contre la fièvre typhoïde chez les deux ans et plus. Une dose administrée par voie intramusculaire confère la protection pour au moins 3 ans⁽⁴⁾. Le vaccin doit être administré au moins 2 semaines avant le départ vers une région endémique.

Le guide canadien d'immunisation (GCI)⁽³⁾ recommande la vaccination chez les groupes suivants :

1. Les voyageurs qui risquent d'être exposés de façon prolongée à des aliments ou à de l'eau potentiellement contaminés, en particulier les personnes voyageant dans des petites villes, des villages ou des régions rurales dans les pays où l'incidence de la maladie est élevée. La vaccination systématique n'est toutefois pas recommandée dans le cas des circuits touristiques conventionnels de courte durée dans ces pays.
2. Les personnes en contact étroit et constant avec un porteur de *S. typhi*.
3. Les employés de laboratoire qui manipulent souvent des cultures *S. typhi*.

CONTRE-INDICATIONS

TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) ne doit pas être administré à des sujets ayant déjà manifesté une hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou à l'administration antérieure du vaccin.

Comme c'est le cas pour tous les vaccins, il faut différer l'administration de TYPHERIX® (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) chez les sujets souffrant de maladie fébrile aiguë et sévère.

MISES EN GARDE

Le vaccin confère une protection contre la fièvre typhoïde causée par *Salmonella typhi*. Cependant, il ne confère aucune protection contre la fièvre paratyphoïde ou la maladie de Schottmüller causées par d'autres salmonelles non envahissantes.

L'importance d'accorder une attention méticuleuse à l'hygiène personnelle, puis à celle liée aux aliments et à l'eau doit être soulignée chez toutes les personnes risquant de contracter la fièvre typhoïde.

Dans aucun cas, TYPHERIX® (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) ne doit être administré par voie intravasculaire.

PRÉCAUTIONS

Précautions générales

Comme c'est le cas avec tous les vaccins injectables, les vaccinés doivent pouvoir avoir accès immédiatement à un traitement et à une surveillance médicale en cas de réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin. De telles réactions sont rares.

La prudence est de rigueur en ce qui concerne l'administration de TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) aux sujets présentant une thrombopénie ou des troubles de saignement puisqu'un saignement peut survenir suivant l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets : après l'injection, exercer une pression sur le site (sans frotter) pendant au moins deux minutes.

Pédiatrie

TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) n'a pas été évalué chez les enfants de moins de 2 ans. Néanmoins, il est reconnu que les enfants de ce groupe pourraient présenter une réponse sous-optimale aux vaccins à antigène polysaccharide. La décision d'administrer le vaccin dans ce groupe d'âge devrait être fondée sur le risque d'exposition à la maladie.

Grossesse

Les effets de TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) sur le développement du fœtus n'ont pas fait l'objet d'études. Cependant, comme dans le cas d'autres vaccins polysaccharidiques purifiés, aucun effet n'est prévu.

TYPHERIX[®] ne doit être administré durant la grossesse qu'en cas de risque élevé d'infection.

Allaitement

Les effets de l'administration de TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) sur les nourrissons allaités n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) ne doit être administré aux femmes qui allaitent qu'en cas de risque élevé d'infection.

Interactions médicamenteuses

Il est possible que les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou qui présentent une immunodéficience n'obtiennent pas une réponse adéquate.

Dans les essais cliniques menés chez des adultes, TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) a été administré simultanément avec HAVRIX[®] 1440, vaccin inactivé contre l'hépatite A de GlaxoSmithKline Biologicals. On n'a observé aucun effet indésirable quant à la réactogénicité ou à l'immunogénicité des vaccins lorsqu'ils ont été administrés simultanément.

L'administration concomitante de TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) et de vaccins autres que HAVRIX[®] 1440 n'a pas fait l'objet d'études.

EFFETS INDÉSIRABLES

La réactogénicité de TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) a été déterminée par la consignation systématique des réactions locales et générales au vaccin. Des symptômes généraux sont survenus plus fréquemment chez les adolescents et les enfants plus âgés que chez les adultes et les enfants plus jeunes; la raison de ce phénomène n'est pas claire, mais on peut affirmer que la vaste majorité des symptômes signalés étaient légers et passagers. Le symptôme local le plus fréquemment signalé a été la douleur au point d'injection; les céphalées et la fièvre ont été les symptômes généraux les plus fréquents.

Lors des essais cliniques et dans la majorité des cas, la rougeur, la douleur et l'enflure n'ont généralement été signalées qu'au cours des 48 heures suivant l'immunisation. La douleur locale, la réaction la plus fréquente, a été signalée chez environ 7 % des vaccinés.

Dans les essais cliniques, les réactions systémiques ont également été passagères; l'incidence des symptômes le plus fréquemment signalés, la fièvre, les céphalées, les algies générales, les malaises, les nausées et les démangeaisons, n'a pas dépassé 9 %.

Les réactions anaphylactiques et allergiques, y compris les réactions anaphylactoïdes et l'urticaire, ont été signalées très rarement avec TYPHERIX[®].

Tableau 1 : Incidence des symptômes locaux signalés sur demande par des adultes en santé

Symptômes (N = 551)		<i>n</i>	%
Douleur	Tous	52	9,4
	cote «3»	2	0,4
Rougeur	Tous	30	5,4
	> 30 mm	1	0,2
Enflure	Tous	10	1,8
	> 30 mm	0	-

Nota : *N* = nombre total de formules de déclaration de symptômes reçues.

n = nombre de formules de déclaration de symptômes signalant un symptôme.

cote «3» : sévère - effet indésirable perturbant les activités quotidiennes.

Tableau 2 : Incidence des symptômes généraux signalés sur demande par des adultes en santé

Symptômes (N = 400)		<i>n</i>	%
Fièvre	Tous	6	1,5
Céphalées	Tous	31	7,8
	cote «3»	2	0,5
Algies générales	Tous	5	1,3
Malaises	Tous	16	4,0
Nausées	Tous	20	5,0
Démangeaisons	Tous	7	1,8
	cote «3»	1	0,3

Nota : Aucun cas d'algies générales, de malaises, de nausée cotée «3» ou de température > 39 °C signalé.

Cote «3» : sévère - effet indésirable perturbant les activités quotidiennes.

Tableau 3 : Fréquence des symptômes signalés sur demande par des adolescents et des enfants (Essais 003, 005, 006)

		005 (11-18 ans)		003 (5-15 ans)		006 (2-5 ans)	
		<i>N</i> = 99		<i>N</i> = 199		<i>N</i> = 170	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Symptômes locaux							
Douleur	Tous	16	16,2	1	0,5	0	-
Rougeur	Tous	1	1,0	1	0,5	9	5,3
Enflure	Tous	1	1,0	7	3,5	0	-
Symptômes généraux							
Fièvre	Tous	8	8,1	63	31,7	5	2,9
	> 39 °C	2	2,0	4	2,0	0	-
Céphalées	Tous	19	19,2	28	14,1	0	-
Algies générales	Tous	13	13,1	6	3,0	1	0,6
Malaises	Tous	4	4,0	0	-	0	-
Nausées	Tous	3	3,0	7	3,5	0	-
Démangeaisons	Tous	8	8,1	0	-	0	-

Nota : *N* = nombre total de formules de déclaration de symptômes reçues.

n = nombre de formules de déclaration de symptômes signalant un symptôme.

cote «3» : sévère - effet indésirable perturbant les activités quotidiennes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

A. *Primovaccination*

Il est recommandé d'administrer une seule dose de 0,5 mL contenant 25 µg du vaccin polysaccharidique Vi *Salmonella typhi*.

TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) peut être coadministré avec le vaccin HAVRIX[®] 1440 dans les bras opposés des adultes de 19 ans et plus.

Dans le cas d'autres vaccins injectables, il faut utiliser des seringues différentes et des points d'injection différents.

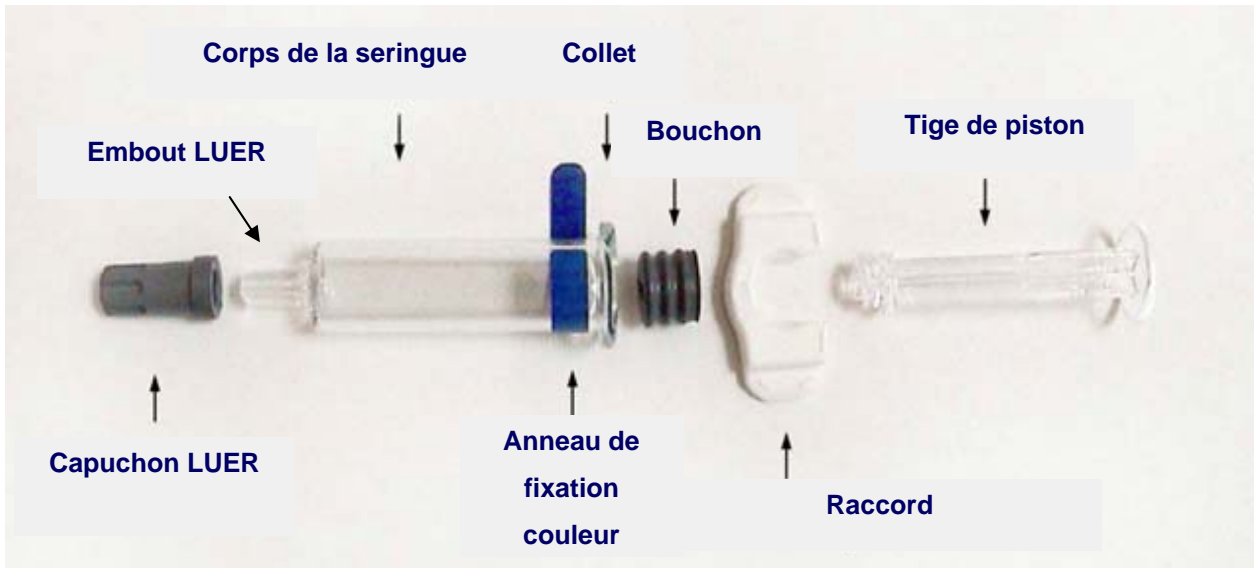
B. *Dose de rappel*

Pour les personnes qui demeurent à risque ou qui pourraient être exposées de nouveau à la fièvre typhoïde, on recommande la réadministration d'une seule dose du vaccin tous les trois ans.

Mode d'administration

TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) doit être injecté par voie **intramusculaire**. Les vaccins doivent faire l'objet d'un examen visuel Pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement d'aspect physique. Dans le cas contraire, jeter le vaccin.

Ne pas retirer le raccord blanc de la seringue. Avant d'administrer le vaccin, veiller à ce que la tige du piston de la seringue soit fermement fixée au bouchon de caoutchouc en tournant le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'une légère résistance soit ressentie. **Ne pas trop serrer.** Retirer l'embout LUER de la seringue et le capuchon de l'aiguille. Fixer l'aiguille en exerçant une pression et en la faisant pivoter dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien reliée à la seringue.



TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) doit être administré avec prudence chez les sujets présentant une thrombopénie ou des troubles de saignement puisqu'un saignement peut survenir suivant l'administration intramusculaire du vaccin chez ces sujets : après l'injection, exercer une pression sur le site (sans frotter) pendant au moins deux minutes.

Dans aucun cas, TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) ne doit être administré par voie intravasculaire.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Composition

TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) est une solution incolore claire contenant la cellule de surface polysaccharide Vi extraite de la souche Ty2 de *Salmonella typhi*.

La quantité de polysaccharide capsulaire Vi (25 µg) est conforme aux exigences de la Pharmacopée européenne et de l'OMS pour un vaccin polysaccharidique Vi contre la fièvre typhoïde. Les excipients contenus dans le produit fini sont : chlorure de sodium, dihydrate de phosphate de sodium, dihydrate de phosphate disodique, phénol et eau pour injection.

Une dose de 0,5 mL du vaccin contient 25 µg de polysaccharide Vi de *Salmonella typhi*.

Stabilité et entreposage

La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et l'emballage.

Conserver le vaccin entre 2 et 8 °C à l'abri de la lumière.

CRAINT LE GEL; jeter le vaccin s'il a gelé.

PRÉSENTATION

TYPHERIX[®] (vaccin polysaccharidique capsulaire Vi *Salmonella typhi*) se présente en seringue unidose de 0,5 mL contenant 25 µg de polysaccharide Vi de *Salmonella typhi*.

Format : seringue préremplie unidose en boîtes de 1, 10, 50 et 100.

Références

1. Levine MM. Typhoid Fever Vaccines. In Vaccines. Ed Plotkin SA, Orenstein WA. WB Saunders Company 1999; 781-814
2. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 1990; 39 (RR-10): 1-5 (mis à jour : 1994)
3. Comité consultatif national de l'immunisation. Guide canadien d'immunisation. Ministère des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada. 6^e édition, 2002
4. Klugman KP, Koornhof HJ, Robbins JB, Le Cam NN. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. Vaccine. 1996; 14 (5): 435-438.