

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

ViVAXIM^{MD}

**Vaccin combiné typhoïdique polysaccharidique Vi purifié
et hépatite A inactivé**

Suspension pour injection (25 µg du vaccin polysaccharidique capsulaire Vi purifié contre
Salmonella typhi + 160 U du virus inactivé contre l'hépatite A / 1,0 mL)

(Pour l'immunisation active contre la fièvre typhoïde et l'infection par l'hépatite A)

Code ATC : J07CA10

Fabriqué par :

Sanofi Pasteur SA

Lyon, France

Distribué par :

Sanofi Pasteur Limitée

Toronto, Ontario, Canada

Date d'approbation :

01 octobre 2015

N° de contrôle : 187411

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	12
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	15
RÉFÉRENCES.....	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES	
MÉDICAMENTS	22

ViVAXIM^{MD}

Vaccin combiné typhoïdique polysaccharidique Vi purifié et hépatite A inactivé

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration

Injection intramusculaire.

Présentation/Concentration

Suspension pour injection.

Chaque dose de 1 mL est formulée pour contenir :

Ingrédients actifs

Vaccin polysaccharide capsulaire Vi purifié contre *Salmonella typhi* (souche Ty2) – 25 µg
Virus inactivé contre l'hépatite A (VHA) (souche GBM) – 160 unités (U) d'antigène

Ingrédients non médicinaux cliniquement importants

Excipients : chlorure de sodium, dihydrate de phosphate disodique, dihydrate de phosphate de sodium dihydrogéné, hydroxyde d'aluminium (exprimé en tant qu'aluminium), 2-phénoxyéthanol, formaldéhyde, polysorbate 80, milieu 199 Hanks.

Résidus du processus de fabrication : néomycine.

Pour une liste complète, voir PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

DESCRIPTION

ViVAXIM^{MD} (vaccin combiné typhoïdique polysaccharidique Vi purifié et hépatite A inactivé) est un vaccin combiné composé de vaccin typhoïdique polysaccharidique Vi purifié et de vaccin inactivé contre l'hépatite A, présenté en seringue à deux compartiments. Le vaccin est mélangé immédiatement avant l'injection, ce qui produit une suspension blanchâtre et trouble.

Ce vaccin est une solution tamponnée (sans phénol) du vaccin polysaccharide capsulaire Vi purifié contre *Salmonella typhi* (souche Ty2) et d'une suspension du VHA purifié et inactivé à l'aide de formaldéhyde, obtenu à partir de la souche GBM cultivée sur des cellules diploïdes humaines MRC-5. Le VHA est adsorbé sur de l'aluminium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ViVAXIM^{MD} est indiqué pour l'immunisation active simultanée contre l'infection causée par *S.*

typhi, l'organisme qui cause la fièvre typhoïde, et contre le virus de l'hépatite A (VHA) chez des personnes âgées de 16 ans ou plus. ViVAXIM^{MD} peut être utilisé pour une primovaccination ou une vaccination de rappel contre l'hépatite A, ainsi que pour une primovaccination ou une vaccination de rappel contre la fièvre typhoïde. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Il n'y a pas de contre-indication à l'administration de ViVAXIM^{MD} à une personne déjà immunisée contre l'hépatite A. (1)

La vaccination contre le VHA est recommandée dans les cas suivants : (2)

- 1) Immunisation pré-exposition des personnes à risque élevé d'une infection ou d'une grave hépatite A (HA).
 - Les personnes (y compris le personnel militaire ou les travailleurs humanitaires) qui partent vers des destinations où l'hépatite A est endémique, ou les immigrants de ces régions.
 - Les contacts familiaux ou les proches des enfants adoptés de pays où l'HA est endémique.
 - Les populations ou les collectivités exposées à un risque d'éclosion d'HA ou dans lesquelles l'HA est fortement endémique.
 - Les personnes dont les habitudes de vie les exposent à un risque d'infection, notamment les utilisateurs de drogues illicites et les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HRSH).
 - Personnes atteintes d'une maladie hépatique chronique, quelle qu'en soit la cause, car leur maladie peut s'aggraver en cas d'infection.
 - Les personnes souffrant d'hémophilie A ou B qui reçoivent des facteurs de coagulation dérivés du plasma.
 - Personnes qui manipulent des primates non humains et travailleurs du secteur de la recherche qui risquent d'être exposés au virus HA.
- 2) Immunisation post-exposition des personnes qui ont des contacts familiaux ou les proches de cas d'hépatite A avérés ou suspects.

La vaccination contre la typhoïde est recommandée dans les cas suivants : (3)

- 1) Voyageurs qui se rendent dans des régions où la typhoïde est endémique ou épidémique et où les conditions sanitaires sont douteuses et où ils peuvent se trouver exposés à des aliments et à de l'eau potentiellement contaminés, particulièrement si la durée de l'exposition devrait se prolonger.
- 2) Voyageurs sans sécrétions gastriques ou dont les sécrétions gastriques sont réduites.
- 3) Personnes qui sont exposées à un porteur de *S. typhi* par contacts familiaux ou contacts intimes.
- 4) Le personnel de laboratoire qui manipule fréquemment des cultures de *S. typhi*.

Toutes les recommandations à ce jour du CCNI peuvent être consultées sur :
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hepa-fra.php#post>

Usage pédiatrique

ViVAXIM^{MD} n'est pas indiqué pour l'immunisation des personnes âgées de moins de 16 ans.

Usage gériatrique

ViVAXIM^{MD} est indiqué pour l'immunisation des personnes âgées de 16 ans et plus.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

Considérer tout antécédent de réaction d'hypersensibilité systémique à l'un des composants de ViVAXIM^{MD} ou de réaction ayant mis la vie en danger lors d'une administration antérieure de ce vaccin ou d'un vaccin contenant un ou plusieurs des mêmes composants comme une contre-indication à cette vaccination. (4) (Voir RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Générales

Avant d'administrer ViVAXIM^{MD}, les professionnels de la santé doivent informer le patient à immuniser ou son parent ou tuteur des avantages et des risques de la vaccination, se renseigner sur l'état de santé récent du patient, rechercher ses éventuels antécédents d'hypersensibilité à ce vaccin ou à un vaccin similaire, déterminer ses antécédents vaccinaux ainsi que toute contre-indication à la vaccination, et se conformer à toutes les exigences locales relatives aux renseignements à fournir au patient ou à son parent ou tuteur avant la vaccination.

À cause de la période d'incubation de l'infection par le virus de l'hépatite A, il se peut que l'infection soit présente en l'absence de signe clinique au moment de la vaccination. Dans ce cas, on ignore si ViVAXIM^{MD} protège contre l'hépatite A.

Comme avec tout vaccin, il est possible que ViVAXIM^{MD} ne protège pas 100 % des sujets vaccinés. Les voyageurs doivent prendre toutes les précautions nécessaires pour éviter les aliments et l'eau contaminés. Ceci est particulièrement vrai lorsque le vaccin est administré moins de 2 semaines avant le départ, car le titre d'anticorps optimal risque de ne pas être atteint. Le vaccin doit être administré au moins 14 jours avant le risque d'exposition à la fièvre typhoïde et à l'hépatite A.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après ou même avant l'administration de tout vaccin. Il s'agit d'une réaction psychogène à l'injection à l'aide d'une aiguille. Des mesures doivent être prises pour prévenir les lésions attribuables à une chute ou à une syncope.

Précautions liées à la voie d'administration : ne pas administrer ViVAXIM^{MD} par injection intravasculaire; s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin.

Ne pas utiliser la voie d'administration intradermique.

ViVAXIM^{MD} ne doit pas être injecté dans la fesse.

Maladie fébrile et aiguë : la vaccination doit être reportée en cas de maladie aiguë ou fébrile. (5)
En revanche, une maladie qui ne s'accompagne que d'une faible fièvre ne constitue habituellement pas une raison suffisante pour retarder la vaccination.

Protection

ViVAXIM^{MD} ne confère pas de protection contre les espèces de *Salmonella* autres que *Salmonella typhi* ou contre d'autres bactéries causant des maladies intestinales; il ne protège pas contre l'infection causée par le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le virus delta, le virus de l'hépatite E ou d'autres pathogènes hépatiques distincts du VHA.

Hématologiques

Comme les injections intramusculaires font courir un risque de formation d'hématome local aux personnes qui souffrent de troubles hémostatiques tels que l'hémophilie ou la thrombopénie, ou qui sont traitées par un anticoagulant, on évitera de leur administrer ViVAXIM^{MD} par cette voie, sauf si les avantages escomptés l'emportent sur le risque encouru. Si l'on décide d'administrer un quelconque produit par injection intramusculaire à de tels patients, on procédera avec précaution en prenant des mesures pour éviter le risque de formation d'un hématome après l'injection.

Dans des cas exceptionnels (par exemple, sujets atteints de thrombopénie ou chez qui il existe un risque d'hémorragie), le vaccin peut être injecté par voie sous-cutanée; toutefois, le risque de réactions locales, notamment de nodule au point d'injection, est alors plus élevé. (4)

Immunitaires

Le risque d'apparition d'une réaction allergique chez les personnes sensibles aux composants du vaccin doit être évalué. Une réaction d'hypersensibilité peut survenir après l'utilisation de ViVAXIM^{MD} même chez des personnes qui ne comptent pas d'antécédent d'hypersensibilité aux composants du produit. (Voir PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.)

Comme avec tous les autres produits, il faut pouvoir disposer immédiatement d'une solution de chlorhydrate d'épinéphrine (1:1 000), ainsi que d'autres agents appropriés au cas où une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité aiguë surviendrait. (4) Les prestataires de soins de santé doivent bien connaître les dernières recommandations en matière de premiers soins de l'anaphylaxie en milieu non hospitalier, y compris la gestion adéquate des voies aériennes. (4) Pour tout renseignement concernant le diagnostic et le traitement des réactions anaphylactiques, consulter la dernière édition du Guide canadien d'immunisation ou visiter le site web de Santé Canada.

Il est possible que les personnes immunodéprimées (en raison d'une maladie ou d'un traitement) n'obtiennent pas la réponse immunitaire attendue. Dans la mesure du possible, il conviendra de retarder leur vaccination jusqu'à la fin du traitement immunosuppresseur. (4) En revanche, la vaccination des personnes souffrant d'immunodéfiance chronique, due par exemple à une infection à VIH, est recommandée, même si la réponse immunitaire risque d'être incomplète. (4) (5)

Femmes enceintes

ViVAXIM^{MD} n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction chez l'animal.

Les données sur l'emploi de ce vaccin chez des femmes enceintes étant limitées, son administration pendant la grossesse n'est pas recommandée. ViVAXIM^{MD} ne doit être administré à une femme enceinte que si cela est manifestement nécessaire et seulement après l'évaluation des risques et des bienfaits.

Femmes qui allaitent

On ignore si le vaccin est excrété dans le lait maternel humain. ViVAXIM^{MD} doit donc être administré avec prudence à une femme qui allaite.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du vaccin signalés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont effectués dans des conditions hautement variables, les taux d'effets indésirables observés au cours des essais cliniques d'un vaccin ne peuvent être comparés directement à ceux constatés avec un autre vaccin, et ils sont également susceptibles de ne pas refléter les taux enregistrés en pratique. Les renseignements concernant les effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent cependant s'avérer utiles pour identifier les événements indésirables qui semblent être liés à l'utilisation du vaccin, et pour en estimer la fréquence.

Lors des études cliniques contrôlées menées avec ViVAXIM^{MD}, les réactions indésirables les plus fréquemment signalées ont été celles qui se produisent au point d'injection.

Lors d'une étude clinique comparant ViVAXIM^{MD} avec les deux vaccins monovalents administrés simultanément en des points distincts, une douleur au point d'injection a été signalée par 89,9 % des sujets (douleur sévère pour 4,5 %) après l'administration de ViVAXIM^{MD} et par 84,9 % des sujets (douleur sévère pour 5 %) ayant reçu un vaccin typhoïdique polysaccharidique Vi monovalent et un vaccin inactivé contre l'hépatite A en des points d'injection distincts. (6) (7) (8)

Tableau 1 : Fréquence (%) des réactions observées dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose de ViVAXIM^{MD}

Réactions	% des sujets vaccinés ayant présenté une réaction (N = 178)
Troubles du système nerveux	
Céphalées	15,2
Étourdissements	1,1
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	2,8
Diarrhée	2,8
Troubles cutanés et sous-cutanés	
Prurit	0,6
Éruption cutanée	0,6
Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os	
Myalgie	16,3
Arthralgie	0,6
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Douleur au point d'injection	89,9
Induration/œdème au point d'injection	28,1
Asthénie	16,9
Érythème au point d'injection	10,1
Fièvre	4,5
Malaise	3,4

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les autres événements indésirables suivants ont également été spontanément signalés depuis la commercialisation du vaccin ViVAXIM^{MD}. Étant donné que ces événements ont été déclarés volontairement dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au vaccin. La décision de mentionner ces événements dans la notice a été motivée par un ou plusieurs des facteurs suivants: 1) la gravité de l'événement; 2) la fréquence de sa déclaration; 3) la solidité du lien de causalité avec ViVAXIM^{MD}.

Affections du système immunitaire

réaction anaphylactique/anaphylactoïde, dont choc et maladie sérique

Troubles du système nerveux

syncope vasovagale

Troubles gastro-intestinaux

vomissements, douleur abdominale

Troubles cutanés et sous-cutanés

urticaire

Investigation

augmentation des taux de transaminases (légère et réversible)

Les effets indésirables suivants n'ont pas été rapportés avec ViVAXIM^{MD}, mais ils ont été signalés avec TYPHIM Vi^{MD} [vaccin polysaccharidique capsulaire Vi contre *Salmonella typhi*] ou AVAXIM^{MD} [vaccin inactivé contre l'hépatite A], respectivement :

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

asthme

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

nodule au point d'injection

Conformément aux exigences locales, les médecins, infirmiers/ères et pharmaciens/iennes doivent signaler toute réaction indésirable liée dans le temps à l'administration du produit au Service de pharmacovigilance mondiale, Sanofi Pasteur Limitée, 1755, avenue Steeles Ouest, Toronto, ON, M2R 3T4, Canada. 1-888-621-1146 (téléphone) ou 416-667-2435 (télécopieur).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions entre le vaccin et certains médicaments

Les traitements immunosuppresseurs peuvent perturber le bon déroulement de la réaction immunitaire attendue. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.)

Administration concomitante d'autres vaccins

ViVAXIM^{MD} peut être administré en même temps qu'une immunoglobuline en des points distincts avec des seringues différentes. (4) Les taux de séroconversion de l'hépatite A ne sont pas modifiés, mais les titres d'anticorps de l'hépatite A risquent d'être plus faibles qu'après la vaccination avec le vaccin seul. (9)

Le vaccin étant inactivé, l'administration concomitante d'autres vaccins en d'autres points d'injection ne devrait pas avoir d'effet sur les réponses immunitaires.

Selon les résultats obtenus lors de l'administration concomitante des vaccins monovalents (vaccin typhoïdique polysaccharidique Vi purifié et vaccin inactivé contre l'hépatite A) avec le vaccin contre la fièvre jaune, la réponse immunitaire ne devrait pas être modifiée si ViVAXIM^{MD} est administré en même temps que le vaccin contre la fièvre jaune en un point différent. (10) On ne

connaît pas pour l'instant d'autres interactions médicamenteuses.

Les vaccins administrés simultanément doivent être administrés en des points distincts et à l'aide de seringues différentes.

ViVAXIM^{MD} ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres solutions injectables.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée

ViVAXIM^{MD} doit être administré en une seule injection d'une dose (1 mL) par voie intramusculaire.

Pour obtenir une protection à long terme contre l'infection par le VHA, une injection de rappel avec un vaccin inactivé contre l'hépatite A (comme AVAXIM^{MD}) doit être administrée 6 à 36 mois plus tard. ViVAXIM^{MD} peut également être administré comme vaccin de rappel après 36 mois aux personnes qui ont besoin d'être protégées contre la fièvre typhoïde.

ViVAXIM^{MD} peut être administré comme vaccin de rappel chez les sujets qui ont reçu VIVAXIM^{MD} 36 mois plus tôt et qui ont besoin d'une vaccination de rappel contre l'hépatite A et d'une protection contre la fièvre typhoïde.

Administration

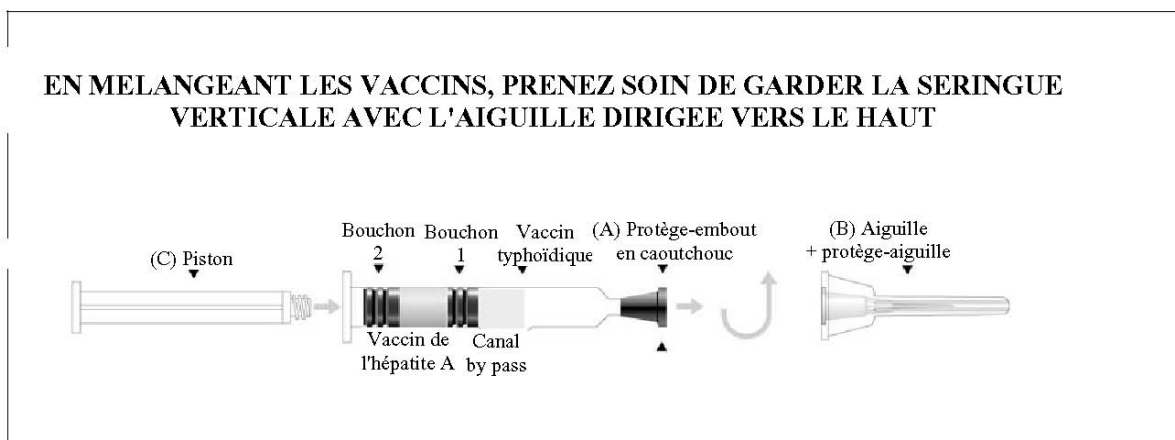
Avant l'utilisation, examiner le vaccin pour y déceler la présence éventuelle de particules étrangères ou d'une coloration anormale. (Voir DESCRIPTION.) Si c'est le cas, ne pas administrer le produit.

Le vaccin typhoïdique polysaccharidique Vi purifié est contenu dans le compartiment de la seringue le plus proche de l'extrémité de la seringue, et le vaccin inactivé contre l'hépatite A dans le compartiment le plus proche du piston.

Les deux composants du vaccin ne doivent être mélangés qu'**immédiatement** avant l'injection. Le volume final à injecter est de 1 mL.

Une technique aseptique s'impose. Utiliser une aiguille et une seringue stériles distinctes à usage unique pour chaque patient afin d'éviter toute transmission de maladie. Ne pas remettre les capuchons sur les aiguilles, et se débarrasser de celles-ci conformément aux lignes directrices relatives aux déchets biologiques dangereux.

Figure 1. Mode d'emploi – Seringue à double compartiment



1. Retirer le capuchon (A).
2. Fixer l'aiguille et le protège-aiguille (B) sur la seringue.
3. Visser la tige du piston (C) dans l'embout du piston (embout 2).
4. Secouer la seringue, puis mélanger les ingrédients du vaccin en poussant lentement le piston et en pointant l'aiguille vers le haut. Le vaccin du compartiment inférieur est transféré dans le compartiment supérieur en passant par le conduit de contournement.
5. Secouer vigoureusement jusqu'à obtention d'une suspension homogène, trouble et blanchâtre.
6. En le tenant par l'extrémité, ôter le protège-aiguille en le tirant vers le haut, sans tourner.
7. Effectuer immédiatement l'injection. Les embouts peuvent se séparer, mais il faut veiller à ce que l'embout 2 n'atteigne pas le conduit de contournement afin d'éviter toute fuite de liquide. Administrer le vaccin par **voie intramusculaire** (I.M.). La région idéale pour l'injection est le deltoïde.

Remettre au patient un carnet de vaccination personnel permanent. En outre, il est essentiel que le médecin ou l'infirmière inscrive les antécédents vaccinaux dans le dossier médical de chaque patient. Ce dossier permanent doit contenir le nom du vaccin, la date d'inoculation, la dose, le nom du fabricant et le numéro de lot.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le VHA est un virus à acide ribonucléique (ARN) de sérotype unique, de la famille des *Picornaviridae*. Le VHA est transmis par voie fécale-buccale, ce qui peut avoir lieu par contact étroit avec une personne infectée, par contamination de l'environnement ou des objets, ou par des aliments ou de l'eau contaminés. (2)

Salmonella typhi est l'agent étiologique de la fièvre typhoïde, une maladie entérique aiguë et fébrile transmise par l'eau et les aliments contaminés. (3)

Mécanisme d'action

TYPHIM Vi^{MD} confère une protection significative contre la fièvre typhoïde par production d'anticorps mesurables, principalement de la classe des IgG. (11) AVAXIM^{MD} confère une immunité contre l'infection par le VHA en induisant la production d'anticorps spécifiques anti-VHA.

Pharmacodynamique

Dans deux essais cliniques menés auprès de 787 participants, le taux de séroprotection contre le VHA (% \geq 20 mUI/mL) observé suite à une première vaccination était de 95,6 % après 14 jours (n = 153) et de 99,7 % après 28 jours (n = 738). Le taux de séroprotection contre le Vi (% \geq 1 μ g/mL) était de 89,3 % après 14 jours (n = 158) et de 90,3 % après 28 jours (n = 707). (6)

Durée de l'effet

Les sujets qui continuent de présenter des risques devraient recevoir une dose de rappel du vaccin typhoïdique polysaccharidique Vi purifié contre la fièvre typhoïde (comme TYPHIM Vi^{MD} ou ViVAXIM^{MD}) tous les trois ans ou moins.

Des données sur la persistance à long terme des anticorps anti-VHA après l'administration de ViVAXIM^{MD} ne sont pas encore disponibles. Les données publiées laissent entendre que les anticorps anti-VHA persistent pendant plus de 10 ans après la vaccination de rappel chez les personnes en bonne santé. (12) (13) (14) (15) (16) Selon le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), les modèles cinétiques de la baisse des anticorps indiquent que les taux protecteurs d'anticorps anti-VHA pourraient se maintenir pendant au moins 20 ans. (16) (2)

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F). **Ne pas congeler.** Jeter le produit s'il a été exposé au gel. Ne pas utiliser après la date de péremption.

Administrer le vaccin immédiatement après l'avoir mélangé.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentations

ViVAXIM^{MD} est présenté dans une seringue à double compartiment contenant 0,5 mL de vaccin typhoïdique polysaccharidique Vi purifié (solution injectable transparente et incolore) et 0,5 mL de vaccin inactivé contre l'hépatite A (suspension injectable blanchâtre et trouble) qui doivent être mélangés juste avant l'administration pour produire une suspension blanchâtre et trouble.

Composition

La seringue à double compartiment contient 0,5 mL de vaccin typhoïdique polysaccharidique Vi purifié et 0,5 mL de vaccin inactivé contre l'hépatite A.

Chaque dose (1 mL) est formulée pour contenir :

Premier compartiment

Ingrédient actif

vaccin polysaccharide capsulaire Vi purifié contre <i>Salmonella typhi</i> (souche Ty2)	25 µg
--	-------

Autres ingrédients

solution tampon au phosphate contenant :

chlorure de sodium	4,150 mg
dihydrate de phosphate disodique	0,065 mg
dihydrate de phosphate de sodium dihydrogéné	0,023 mg
eau pour injection	q.s. à 0,5 mL

Second compartiment

Ingrédient actif

virus inactivé contre l'hépatite A, souche GBM	160 unités d'antigène†
--	------------------------

Autres ingrédients

2-phénoxyéthanol	2,5 µL
formaldéhyde	12,5 µg
hydroxyde d'aluminium (exprimé en tant qu'aluminium)	0,3 mg
milieu 199 Hanks/eau pour injection‡	q.s. à 0,5 mL
polysorbate 80	≤ 750 µg

Résidus du processus de fabrication : de la néomycine est présente à l'état de traces.

† En l'absence d'une référence internationale normalisée, la quantité d'antigène est exprimée à l'aide d'une référence interne.

‡ Le milieu 199 Hanks (sans rouge de phénol) est un mélange d'acides aminés, de sels minéraux, de vitamines et

d'autres composants avec du polysorbate 80 en guise de complément.

ViVAXIM^{MD} est présenté dans une seringue préremplie monodose à double compartiment.

Les seringues sont faites en verre de type 1. La tête du piston et le protège-aiguille de la seringue ne contiennent pas de latex (caoutchouc naturel).

ViVAXIM^{MD} est présenté dans des boîtes contenant :

1 seringue (dose unique) à double compartiment de 1 mL, sans aiguille fixée.

Service d'information sur les vaccins : 1-888-621-1146 ou (416) 667-2779. Heures d'ouverture : de 7 h 30 à 19 h 30 (heure de l'Est), du lundi au vendredi.

Monographie complète du produit disponible sur demande ou sur notre site :
www.sanofipasteur.ca

Les renseignements sur le produit ont été mis à jour en octobre 2015.

Fabriqué par :
Sanofi Pasteur SA
Lyon, France

Distribué par :
Sanofi Pasteur Limitée
Toronto, Ontario, Canada

R4-1015 Canada

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin combiné typhoïdique polysaccharidique Vi purifié et hépatite A inactivé

Caractéristiques du produit

ViVAXIM^{MD} est une suspension blanchâtre, stérile et trouble de vaccin inactivé contre l'hépatite A et *Salmonella typhi*.

L'antigène Vi contenu dans le vaccin TYPHIM Vi^{MD} est extrait de la capsule bactérienne de la souche Ty2 de *Salmonella typhi*. Chaque dose du vaccin typhoïdique polysaccharidique Vi purifié contient 25 µg.

L'ingrédient actif d'AVAXIM^{MD} est un VHA purifié et inactivé à l'aide de formaldéhyde, obtenu à partir de la souche GBM cultivée sur des cellules diploïdes humaines MRC-5. Le virus de l'hépatite A est adsorbé sur de l'aluminium. Chaque dose (0,5 mL) de vaccin inactivé contre l'hépatite A contient 160 unités d'antigène (en l'absence d'une référence internationale normalisée, la quantité d'antigène est exprimée à l'aide d'une référence interne).

ESSAIS CLINIQUES

Tableau 2 : Résumé des données démographiques et de la méthodologie des essais consacrés à ViVAXIM^{MD}

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Fourchette d'âge	Sexe
AVi01398 (7)	Essai multicentrique ouvert, randomisé comparant le vaccin HA/Vi et l'administration concomitante de vaccins contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde Suivi après 1, 2 et 3 ans Vaccination de rappel avec ViVAXIM ^{MD} après 3 ans	1 dose, 1,0 mL I.M. du vaccin HA/Vi ou 1 dose, 0,5 mL I.M. du vaccin contre l'hépatite A et 1 dose, 0,5 mL I.M. du vaccin contre la fièvre typhoïde	N = 360	16 – 65 ans	Hommes N = 144 Femmes N = 216
AVi02398 (8)	Essai multicentrique, à double insu, randomisé comparant trois lots de vaccins combinés contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde (HA/Vi)	1 dose, 1,0 mL I.M. du vaccin HA/Vi	N = 610	16 – 59 ans	Hommes N = 276 Femmes N = 334

Immunogénicité

TYPHIM Vi^{MD} confère une protection significative contre la fièvre typhoïde par production d'anticorps mesurables, principalement de la classe des IgG. (11)

AVAXIM^{MD} confère l'immunité contre l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA) en induisant la production d'anticorps spécifiques anti-virus de l'hépatite A.

Dans le cadre d'une étude clinique menée auprès d'adultes âgés de 16 à 65 ans, 179 personnes ont reçu ViVAXIM^{MD} tandis que 181 autres ont reçu AVAXIM^{MD} dans un bras et TYPHIM Vi^{MD} dans l'autre bras. On a observé des taux de séroconversion équivalents, 14 et 28 jours après l'administration des vaccins. Dans le cadre d'un autre essai clinique mené chez des adultes âgés de 16 à 59 ans, 610 personnes ont reçu une dose de ViVAXIM^{MD}. Les réponses immunitaires sont présentées aux Tableau et Tableau . (6)

Tableau 3 : Réponse immunitaire à Vi 14 et 28 jours après la vaccination par ViVAXIM^{MD} (6)

Titre d'anticorps Vi (µg/mL)	Jour 0	Jour 14	Jour 28
		N = 787	N = 177
TGM (IC à 95 %)*	0,206 (0,196 – 0,217)	2,98 (2,61 – 3,40)	2,83 (2,67 – 3,01)
≥ 1 µg/mL	N = 35	N = 158	N = 702
% (IC à 95 %)	4,4 (3,1 – 6,1)	89,3 (83,7 – 93,4)	89,4 (87,1 - 91,5)
≥ multiplication par 4	-	N = 153	N = 707
% (IC à 95 %)	-	86,4 (80,5 – 91,1)	90,3 (88,0 – 92,3)

* IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %

Tableau 4 : Réponse immunitaire au VHA 14 et 28 jours après la vaccination par ViVAXIM^{MD} chez des sujets initialement séronégatifs aux anticorps du VHA

Titre anti-VHA (mUI/mL)	Jour 0	Jour 14	Jour 28
		N = 743	N = 160
TGM (IC à 95 %)*	6,14 (5,93 – 6,35)	232 (188 - 285)	858 (799 - 921)
≥ 20 mUI/mL	N = 0	N = 153	N = 738
% (IC à 95 %)	0,0 (0,0 – 0,5)	95,6 (91,2 – 98,2)	99,7 (99,0 - 100)

* IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %

Pour évaluer la persistance des anticorps, les sujets de l'étude comparative ont été suivis pendant trois ans. Durant cette période de suivi, les tendances des anticorps pour les deux valences étaient similaires dans les deux groupes (voir les tableaux 5 et 6). Les titres d'anticorps Vi et les pourcentages de séroconversion ont diminué graduellement au cours des trois ans dans les deux groupes. Pour ce qui est des titres d'anticorps du VHA, plus de 99 % des sujets présentaient encore une séroconversion trois ans plus tard, que le groupe ait reçu initialement ViVAXIM^{MD} ou AVAXIM^{MD} et TYPHIM Vi^{MD}. (6)

Tableau 5 : Réponse immunitaire au Vi

	ViVAXIM ^{MD}			TYPHIM Vi ^{MD} et AVAXIM ^{MD}		
	Année 1 N = 139	Année 2 N = 124	Année 3 N = 112	Année 1 N = 140	Année 2 N = 117	Année 3 N = 104
Titre anti-Vi (µg/mL)						
TGM	0,85	0,698	0,641	0,944	0,704	0,662
IC à 95 %	0,716 – 1,01	0,585 – 0,834	0,530 – 0,776	0,769 – 1,16	0,564 – 0,878	0,520 – 0,843
≥ 1 µg/mL						
%	44,6	40,3	32,1	44,3	41	35,6
IC à 95 %	36,2 – 53,3	31,6 – 49,5	23,6 – 41,6	35,9 – 52,9	32,0 – 50,5	26,4 – 45,6

Tableau 6 : Réponse immunitaire au VHA

	ViVAXIM ^{MD}			TYPHIM Vi ^{MD} et AVAXIM ^{MD}		
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
Titre anti-Vi (µg/mL)						
TGM	548	419	425	321	257	258
IC à 95 %	443 - 678	340 - 518	345 - 524	265 - 390	204 - 324	202 - 329
≥ 20 mUI/mL						
%	99,3	98,4	99,1	99,3	98,3	99
IC à 95 %	96,1 - 100	94,3 – 99,8	95,1 - 100	96,1 - 100	93,9 – 99,8	94,7 - 100

Trois ans après l'immunisation initiale, un sous-groupe de 102 sujets ont été à nouveau vaccinés avec ViVAXIM^{MD}. Des résultats sérologiques complets étaient disponibles pour 46 sujets qui avaient reçu ViVAXIM^{MD} lors de l'immunisation initiale et 37 sujets qui avaient reçu simultanément AVAXIM^{MD} et TYPHIM Vi^{MD} en des points distincts. D'après la comparaison des titres géométriques moyens (TGM) 28 jours après l'injection de ViVAXIM^{MD} à la 3^e année, pour les deux valences, les TGM obtenus pour le groupe recevant ViVAXIM^{MD} ne sont pas inférieurs aux TGM obtenus pour le groupe recevant AVAXIM^{MD} et TYPHIM Vi^{MD}. (6) (7)

Innocuité

Dans les essais cliniques contrôlés sur ViVAXIM^{MD}, les réactions indésirables les plus fréquemment signalées étaient celles qui se produisaient au point d'injection.

Lors d'une étude clinique comparant ViVAXIM^{MD} avec les deux vaccins monovalents administrés simultanément en des points distincts, une douleur au point d'injection a été signalée par 89,9 % des sujets (douleur sévère pour 4,5 %) après l'administration de ViVAXIM^{MD} et par 84,9 % des sujets (douleur sévère pour 5 %) ayant reçu un vaccin typhoïdique polysaccharidique Vi monovalent et un vaccin inactivé contre l'hépatite A en des points d'injection distincts. (6)

Service d'information sur les vaccins : 1-888-621-1146 ou (416) 667-2779. Heures d'ouverture : de 7 h 30 à 19 h 30 (heure de l'Est), du lundi au vendredi.

Monographie complète du produit disponible sur demande ou sur notre site : www.sanofipasteur.ca

Les renseignements sur le produit ont été mis à jour en octobre 2015.

Fabriqué par :
Sanofi Pasteur SA
Lyon, France

Distribué par :
Sanofi Pasteur Limitée
Toronto, Ontario, Canada

R4-1015 Canada

RÉFÉRENCES

- 1 Zuckerman J, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of two inactivated hepatitis A vaccines. *Adv Therapy* 1997;14(3):116-24.
- 2 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Part 4 - Active Vaccines: Hepatitis A Vaccine. In: *Canadian Immunization Guide*. [Online]. 2012. Available from: URL:<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-hepa-eng.php>
- 3 National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Canadian Immunization Guide, Part 4 - Active Vaccines: Typhoid Vaccine* [Online]. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2014. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-typh-eng.php>
- 4 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Vaccine safety and adverse events following immunization. Recommended immunization. In: *Canadian Immunization Guide*. 7th ed. Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada. 2006. p. 80-4, 107-12, 117-30, 134-5.
- 5 CDC. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR-15):1-48.
- 6 Data on file at Sanofi Pasteur Limited.
- 7 Overbosch D, et al. Combined typhoid fever and hepatitis A vaccine: comparison of immunogenicity and safety to concomitant monovalent vaccine over 3 years. *J Travel Med* 2005;12:319-26.
- 8 Loebermann M, et al. A randomized, open-label study of the immunogenicity and reactogenicity of three lots of a combined typhoid fever/hepatitis A vaccine in healthy adults. *Clin Ther* 2004;26(7):1084-91.
- 9 Zanetti A, et al. Does immunoglobulin interfere with the immunogenicity to Pasteur Merieux inactivated hepatitis A vaccine? *J Hepatol* 1997;26:25-30.
- 10 Dumas R, et al. Safety and immunogenicity of a new inactivated hepatitis A vaccine in concurrent administration with a typhoid fever vaccine or a typhoid fever and yellow fever vaccine. *Adv Therapy* 1997;14(4):160-7.
- 11 Robbins JD, Robbins JB. Re-examination of the protective role of the capsular polysaccharide (Vi antigen) of *Salmonella typhi*. *J Infect Dis* 1984;150:436-49.
- 12 Van Herck K, et al. Mathematical models for assessment of long-term persistence of antibodies after vaccination with two inactivated hepatitis A vaccines. *J Med Virol* 2000;60:1-7.
- 13 Wiedermann G, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence. *Vaccine* 1997;15(6-7):612-15.
- 14 Van Herck K and Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: follow-up and estimates of long-term persistence. *J Med Virol* 2001;63(1):1-7.

- 15 Van Damme P, et al. Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. *J Med Virol* 1994;44(4):446-51.
- 16 Van Damme P, et al. International Consensus Group on Hepatitis A Virus Immunity. Consensus Statement. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet* 2003;362(9389):1065-71.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

ViVAXIM^{MD}

Vaccin combiné typhoïdique polysaccharidique Vi purifié et hépatite A inactivé

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ViVAXIM^{MD}. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet ViVAXIM^{MD}.

Pourquoi ViVAXIM^{MD} est-il utilisé?

ViVAXIM^{MD} est un vaccin utilisé pour la prévention de la fièvre typhoïde et l'hépatite A. Il peut être administré à des personnes âgées de 16 ans et plus.

La fièvre typhoïde est une maladie infectieuse qui se propage par la consommation d'eau et d'aliments contaminés par la bactérie (appelée *Salmonella enterica*, sous-type *typhi*) qui cause la maladie. Il s'agit d'une maladie grave pouvant être mortelle, surtout si elle n'est pas traitée rapidement.

L'hépatite A est une maladie contagieuse du foie qui se propage d'une personne à l'autre par la consommation d'aliments et de boissons contaminées par le virus de l'hépatite A (VHA). Elle peut également être transmise à la suite d'un contact intime étroit. Cette maladie est plus courante dans les régions du monde où les conditions sanitaires laissent à désirer. L'hépatite A peut entraîner une maladie légère. Toutefois, environ 1 personne sur 5 doit être hospitalisée après l'avoir contractée. Certaines personnes en meurent. Ces deux maladies sont plus courantes dans les régions du monde où les conditions sanitaires laissent à désirer.

La plupart des personnes qui reçoivent le vaccin ViVAXIM^{MD} produiront suffisamment d'anticorps pour être mieux protégées contre ces deux maladies. Toutefois, comme c'est le cas de tous les vaccins, une protection à 100 % ne peut pas être garantie.

Comment ViVAXIM^{MD} agit-il?

ViVAXIM^{MD} amène l'organisme à créer lui-même sa propre protection naturelle contre la fièvre typhoïde et l'hépatite A. Après que vous avez reçu le vaccin, votre corps commence à produire des substances appelées anticorps. Ces anticorps aident votre organisme à combattre la maladie. Si une personne vaccinée entre en contact avec l'un des microbes qui causent ces maladies, le corps est habituellement prêt à le détruire.

Quels sont les ingrédients de ViVAXIM^{MD}?

Ingrédients médicinaux : *Salmonella typhi* purifiée et virus de l'hépatite A inactivé.

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate d'aluminium, formaldéhyde, néomycine, 2-phénoxyéthanol et polysorbate 80.

ViVAXIM^{MD} est offert sous la forme posologique qui suit :

ViVAXIM^{MD} est un vaccin liquide offert dans une seringue préremplie à deux compartiments de 1 mL.

Ne prenez pas ViVAXIM^{MD} si :

- Vous souffrez d'une allergie grave connue à l'un des ingrédients du vaccin ou de son contenant, ou si vous avez déjà souffert d'une réaction allergique grave après avoir reçu un vaccin qui contenait des ingrédients similaires.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ViVAXIM^{MD} afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de la santé, notamment si :

- **Vous présentez une forte fièvre ou une affection grave.** Attendez de vous sentir mieux pour vous faire vacciner.
- **Vous êtes allergique à l'un des composants du vaccin ou de son contenant.**
- **Votre système immunitaire est affaibli.** Il se peut que le vaccin vous confère un niveau de protection plus faible que celui observé chez les personnes dont le système immunitaire est sain.
- **Vous présentez un trouble du saignement ou vous prenez des médicaments fluidifiant le sang.** Informez la personne qui vous administre l'injection de votre état de santé. L'injection doit être effectuée avec soin pour éviter un saignement excessif.
- **Vous êtes enceinte ou vous allaitez.** Il est important que vous compreniez les risques et les avantages de la vaccination. ViVAXIM^{MD} ne doit être administré à une femme enceinte que si cela est manifestement nécessaire. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, prévenez-en la personne qui vous administre l'injection.
- **Vous avez perdu connaissance après une injection antérieure.** Un évanouissement peut se produire après la vaccination. Des mesures appropriées doivent être prises pour prévenir toute lésion attribuable à une chute.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ViVAXIM^{MD} :

- **NE PAS mélanger ViVAXIM^{MD} avec d'autres vaccins ou produits médicamenteux dans la même seringue.**

Comment prendre ViVAXIM^{MD}?

Dose habituelle :

On recommande l'administration d'une dose unique de 1 mL pour immuniser les personnes âgées de 16 ans et plus.

L'immunisation initiale sera assurée par une dose de ViVAXIM^{MD}. Pour obtenir une protection à

long terme contre l'hépatite A, une vaccination de rappel avec le virus inactivé de l'hépatite A ou ViVAXIM^{MD} doit être administrée 6 à 36 mois après la première injection de ViVAXIM^{MD}. L'organisme n'acquiert aucune protection à long terme (plus de 3 ans) contre la fièvre typhoïde. La vaccination de rappel est donc requise pour continuer à en être protégé.

Le vaccin devrait être injecté dans un muscle, préférentiellement dans la région du deltoïde (épaule).

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de ViVAXIM^{MD}, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Sans objet dans le cas de ce vaccin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ViVAXIM^{MD}?

Si vous recevez ViVAXIM^{MD} vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Comme tout médicament, un vaccin peut causer des problèmes graves, tels que des réactions allergiques sévères. Le risque de survenue de problèmes graves après l'administration de ViVAXIM^{MD} est extrêmement limité. Les faibles risques associés à l'administration de ViVAXIM^{MD} sont bien inférieurs à ceux associés aux maladies contre lesquelles il vous protège.

Si vous ne vous sentez pas bien après avoir reçu le vaccin ViVAXIM^{MD}, informez-en dès que possible votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien.

Les effets secondaires graves sont extrêmement rares.

Il se peut que certaines personnes ayant reçu ViVAXIM^{MD} présentent des effets secondaires bénins, tels que douleur au point d'injection, associée à des rougeurs et une enflure. Les autres effets indésirables possibles comprennent fièvre, maux de tête, étourdissements, faiblesse, douleurs musculaires ou troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements ou diarrhée. Ces effets secondaires disparaissent habituellement en quelques jours.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires soupçonnés du vaccin

A l'intention du grand public :

Advenant que vous ayez un effet secondaire grave ou imprévu suivant l'immunisation, veuillez demander à votre professionnel de la santé de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire..

À l'intention des professionnels de la santé :

Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

Pour toute question ou si vous éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale des services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada:

Par téléphone (numéro sans frais): 1-866-844-0018

Par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931

Par courrier électronique: caefi@phac-aspc.gc.ca

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Entreposer ViVAXIM^{MD} au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F). **Ne pas congeler.** Jeter le produit s'il a été exposé au gel.

Ne pas se servir du vaccin après la date de péremption.

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de ViVAXIM^{MD} :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou le site Web de Sanofi Pasteur Limited (<http://www.sanofipasteur.ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au Service d'information sur les vaccins de Sanofi Pasteur Limitée au 1-888-621-1146 (numéro gratuit) ou au 416-667-2779 (région de Toronto). Horaires d'ouverture : de 7 h 30 à 19 h 30 (heure de l'Est), du lundi au vendredi.

Ce dépliant a été rédigé par Sanofi Pasteur Limitée.

Dernière révision : Octobre 2015

R4-1015 Canada