

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

VIVOTIF®

VACCIN ANTITYPHOÏDIQUE VIVANT ORAL ATTÉNUÉ TY21A

AGENT IMMUNISANT ACTIF

Un emballage de VIVOTIF® contient une plaquette alvéolée de 4 capsules gastro-résistantes (contenant chacune une dose de bactérie lyophilisée) pour administration par voie orale.

Norme pharmaceutique : prescription

Classification thérapeutique : J07AP01

Fabriqué par :
PaxVax Berna GmbH

Oberriedstrasse 68
3174-Thörishaus, Bern
Switzerland

Distribué par :
Quality and Compliance Services Inc.
2550 Argentia Road, Suite 119
Mississauga, ON L5N 5R1
Canada

DIN : 00885975

Numéro de contrôle : **218764**

Date d'approbation :
28 août,2018

Marques de commerce utilisées sous licence.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	17
MICROBIOLOGIE	17
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	18
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	20

VIVOTIF®

VACCIN ANTITYPHOÏDIQUE VIVANT ORAL ATTÉNUÉ TY21A

AGENT IMMUNISANT ACTIF

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Capsule gastro-résistante contenant 2,0 – 10,0 x 10 ⁹ unités formatrices de colonies de la souche Ty21A de <i>S. typhi</i> .	Mélange d'acides aminés, acide ascorbique, lactose, stéarate de magnésium et sucrose. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les formes posologiques, la composition et le conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VIVOTIF® (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué TY21A) est indiqué pour :
l'immunisation des adultes et des enfants contre l'affection causée par une bactérie appelée *Salmonella typhi* (nouvelle nomenclature : *Salmonella enterica* sous-espèce *enterica* serovar Typhi).

Les résultats obtenus au cours des études cliniques indiquent que les adultes et les enfants de plus de 5 ans peuvent être protégés contre la fièvre typhoïde après l'ingestion orale de 4 doses de VIVOTIF® (capsules gastro-résistantes).

L'immunisation (ingestion des quatre capsules) devrait être obtenue au minimum une semaine avant l'exposition à la bactérie *S. typhi* (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le vaccin contre la typhoïde n'est pas systématiquement administré au Canada, toutefois il vaut mieux envisager l'immunisation dans les cas suivants^{1,2} :

- 1) un séjour dans des régions endémiques pendant des périodes prolongées ou en dehors des circuits touristiques habituels;
- 2) une exposition en permanence à un porteur de la typhoïde dans l'environnement familial ou intime;
- 3) une manipulation fréquente de cultures de *S. typhi* dans le cadre d'un emploi exercé dans un laboratoire.

Les personnes vaccinées avec VIVOTIF® ne seront pas toutes entièrement protégées contre la fièvre typhoïde. C'est pourquoi les voyageurs prendront toutes les précautions nécessaires pour éviter tout contact

avec de la nourriture ou de l'eau pouvant contenir la bactérie ainsi que toute consommation de celles-ci.

Aucune donnée ne permet d'affirmer que le vaccin contre la typhoïde peut être utilisé pour contrôler les épidémies de source commune, les maladies apparaissant après des catastrophes naturelles ou chez des personnes faisant du camping l'été à la campagne.

VIVOTIF[®] n'offrira aucune protection contre les germes entériques autres que la bactérie *S. typhi*.

Aucune étude n'a été effectuée concernant l'utilisation de VIVOTIF[®] comme vaccin de rappel pour les personnes déjà vaccinées à l'aide du vaccin parentéral.

Aucun schéma optimal de revaccination n'a été établi jusqu'à présent. Toutefois, il est recommandé de procéder tous les 7 ans à une revaccination consistant en l'ingestion des 4 capsules, à raison d'une capsule tous les deux jours, en cas d'exposition prolongée ou répétée à la fièvre typhoïde (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La fièvre typhoïde demeure une maladie importante dans de nombreuses régions du monde. Les personnes voyageant dans ces régions courent le risque de contracter la fièvre typhoïde après avoir consommé de la nourriture ou de l'eau pouvant contenir la bactérie.

Gériatrie :

Aucune donnée disponible.

Pédiatrie (< 5 ans) :

L'efficacité de VIVOTIF[®] (capsules gastro-résistantes) n'a pas été établie chez les enfants de moins de 5 ans. Il n'est par conséquent pas recommandé d'utiliser la formulation de la capsule chez les enfants de moins de 5 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou à la capsule gastro-résistante. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.
- La sécurité du vaccin n'a pas été démontrée chez les personnes qui présentent une déficience au niveau de la réponse immunitaire humorale ou cellulaire en raison d'un état congénital ou d'un état immunodéficient acquis, y compris à la suite d'un traitement par des immunosuppresseurs ou des antimétabolites. Le vaccin ne devrait pas être administré chez ces personnes quels qu'en soient les bienfaits.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le vaccin ne devrait pas être administré chez les personnes atteintes d'une maladie fébrile aiguë.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune donnée disponible.

Cardiovasculaire

Aucune donnée disponible.

Dépendance/tolérance

Aucune donnée disponible.

Oreille/nez/gorge

Aucune donnée disponible.

Endocrinien et métabolisme

Aucune donnée disponible.

Gastro-intestinal

Le vaccin ne devrait pas être administré chez les personnes atteintes d'une maladie gastro-intestinale aiguë.

Génito-urinaire

Aucune donnée disponible.

Hématologique

Aucune donnée disponible.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune donnée disponible.

Immunitaire

Aucune donnée disponible.

Neurologique

Aucune donnée disponible.

Ophthalmologique

Aucune donnée disponible.

Considérations périopératoires

Aucune donnée disponible.

Psychiatrique

Aucune donnée disponible.

Rénal

Aucune donnée disponible.

Respiratoire

Aucune donnée disponible.

Sensibilité/résistance

Aucune donnée disponible.

Fonction sexuelle/reproduction

Aucune donnée disponible.

Peau

Aucune donnée disponible.

Populations particulières

Aucune donnée disponible.

Femmes enceintes :

Aucune étude portant sur l'effet de VIVOTIF[®] sur la reproduction chez l'animal n'a été effectuée. On ignore si VIVOTIF[®] peut mettre le fœtus en danger s'il est administré à la femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. VIVOTIF[®] ne devrait être administré à la femme enceinte qu'en cas d'urgence.

Femmes qui allaitent :

Il n'existe aucune donnée en faveur de l'utilisation de ce produit chez la femme qui allaite. On ignore si VIVOTIF[®] est excrété dans le lait maternel.

Pédiatrie (< 5 ans) :

La sécurité de VIVOTIF[®] (capsules gastro-résistantes) n'a pas été établie chez les enfants de moins de 5 ans. Il n'est par conséquent pas recommandé d'utiliser la capsule chez les enfants de moins de 5 ans.

Gériatrie :

Aucune donnée disponible.

Surveillance et essais de laboratoire

Sans objet

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Aucune réaction systémique indésirable grave n'a été rapportée au cours des essais cliniques. Plusieurs lots de VIVOTIF[®] (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué TY21A) ont été évalués dans différents essais pratiques chez des adultes et des enfants en âge scolaire. Aucune différence significative d'un point de vue statistique n'a été mise en évidence pour les différents effets indésirables sollicités, à savoir douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, fièvre, à l'exception d'une incidence plus élevée des nausées et des éruptions cutanées chez les personnes vaccinées par rapport au groupe placebo³. La surveillance post-marketing depuis plus de 20 ans confirme que les effets secondaires sont généralement peu fréquents et légers⁴. Les effets indésirables signalés sont les nausées, les douleurs abdominales, les vomissements, la diarrhée, la fièvre, les maux de tête, les éruptions cutanées ou l'urticaire au niveau du tronc ou des extrémités.

Effet indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Plusieurs lots de VIVOTIF® (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué TY21A) ont été évalués dans différents essais pratiques chez des adultes et des enfants. Dans l'essai pratique réalisé en Indonésie, VIVOTIF® a été comparé à une substance placebo pour évaluer ses effets secondaires éventuels⁵. Aucune différence significative d'un point de vue statistique n'a été mise en évidence pour les différents effets indésirables sollicités, à savoir douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, fièvre, nausées, à l'exception d'une incidence plus élevée des nausées et des éruptions cutanées chez les personnes vaccinées par rapport au groupe placebo. À la différence des effets secondaires observés dans l'essai réalisé en Indonésie, les effets indésirables sollicités ne se sont pas présentés à une fréquence statistiquement plus élevée chez les enfants chiliens d'âge scolaire⁶ (capsules gastro-résistantes), chez les enfants thaï de 2 à 6 ans^{7,8} (formulation en sachet) ou chez les adultes européens⁴ qui avaient reçu le vaccin par rapport au groupe placebo.

Dans les études cliniques, les effets indésirables suivants ont été répertoriés :

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent (> 1/100, < 1/10)

- Douleurs abdominales
- Nausées
- Diarrhées
- Vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent (> 1/100, < 1/10)

- Fièvre

Troubles du système nerveux

Fréquent (> 1/100, < 1/10)

- Céphalées

Troubles cutanés et sous-cutanés

Fréquent (> 1/100, < 1/10)

- Éruptions

Ces symptômes ont généralement disparu spontanément en l'espace de quelques jours. Aucune réaction systémique indésirable grave n'a été observée.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques, peu courants (< 1 %)

Aucune donnée disponible

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucune donnée disponible

Effets indésirables déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

L'expérience de la surveillance post-marketing a confirmé que les effets indésirables étaient rares : Plus de 122 millions de capsules de VIVOTIF® ont été vendues de 1991 à 2004, ce qui correspond à près de 40 millions de vaccinations. Au cours de cette période, 3,6 effets indésirables par 100 000 immunisations ont été répertoriés. Les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément :

Troubles gastro-intestinaux

Douleurs abdominales
Nausées
Diarrhées
Vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fièvre

Troubles du système nerveux

Céphalées

Troubles cutanés et sous-cutanés

Réactions cutanées comme dermatites, exanthèmes, prurits et urticaires.

Les symptômes suivants ont été observés dans des cas isolés :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie, malaise, fatigue, frissons, tremblements

Troubles du système nerveux

Paresthésie, étourdissements

Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os

Arthralgie, myalgie

Les symptômes suivants ont été observés dans des cas extrêmement rares :

Troubles du système immunitaire

Réactions allergiques et anaphylactiques

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Antibiotiques

Étant donné que la croissance des germes du vaccin peut être inhibée par la prise simultanée de sulfamides ou d'antibiotiques, la vaccination ne pourra commencer qu'au minimum trois jours après

L'arrêt d'un traitement comportant ces agents. De même, une thérapie comportant des sulfamides ou des antibiotiques ne sera instaurée qu'au minimum trois jours après la prise de la dernière dose de VIVOTIF®.

Alcool

La consommation d'alcool doit être évitée dans l'heure qui précède la prise de VIVOTIF® ainsi que dans les deux heures qui suivent.

Interactions médicament-médicament

Plusieurs médicaments antimalariques, tels la méfloquine, la chloroquine et le proguanil, possèdent une activité antibactérienne pouvant interférer avec l'immunogénicité de VIVOTIF® (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué TY21A)^{9,10}. Toutefois, il a été démontré que l'administration de chloroquine, de méfloquine et de la préparation combinée pyriméthamine/sulphadoxine n'influençait pas la réponse immunitaire au VIVOTIF®¹¹. Par ailleurs, l'effet des médicaments anti-malaria sur la réponse immunitaire humorale anti-*S. typhi* a pu être déterminé : des sujets adultes sains ont reçu de la méfloquine (250 mg une fois par semaine; n = 30), de la chloroquine (500 mg une fois par semaine; n = 30) ou du proguanil (200 mg une fois par jour; n = 30) en même temps que la souche vaccinale *S. typhi* Ty21a¹². Le traitement concomitant à la méfloquine ou à la chloroquine n'a pas entraîné de diminution significative ($p > 0,05$) de la réponse immunitaire du sérum anti-*S. typhi* par rapport à celle des sujets qui avaient reçu uniquement le vaccin (n = 45). L'administration simultanée du seul agent proguanil a par contre entraîné une diminution significative ($p = 0,01$) du taux de réponse immunitaire. Toutefois, bien que le proguanil soit connu pour son activité antibactérienne, il a été démontré, dans le cadre d'une étude portant sur 330 sujets âgés de 4 à 16 ans¹³ que l'association atovaquone/proguanil (62,5-187,5 mg/jour d'atovaquone selon le poids corporel et 25-75 mg/jour de proguanil selon le poids corporel) n'avait pas altéré la réponse immunitaire des personnes vaccinées avec VIVOTIF® ($p > 0,05$), lors de l'utilisation de la préparation combinée commercialisée (Malarone®). Ces résultats indiquent que la préparation combinée atovaquone/proguanil peut être administrée en même temps que VIVOTIF®.

Lorsqu'une prophylaxie contre la malaria est prévue simultanément avec une prophylaxie contre la typhoïde, les préparations combinées atovaquone/chlorhydrate de proguanil ou pyriméthamine/sulfadoxine peuvent être administrées en même temps que VIVOTIF®. De même, l'administration de VIVOTIF® et de méfloquine ou de chloroquine peut se faire simultanément.

En cas d'utilisation d'un autre médicament antimalarique, l'immunisation au VIVOTIF® doit précéder la prophylaxie antimalarique. L'intervalle entre la dernière dose de VIVOTIF® et le début de la prophylaxie antimalarique devrait en principe être de trois jours.

L'administration concomitante des vaccins oraux contre la polio ou la fièvre jaune n'a pas inhibé la réponse immunitaire déclenchée par la souche vaccinale *S. typhi* Ty21a¹². Aucune donnée ne permet de penser que l'administration simultanée de VIVOTIF® et de vaccins parentéraux ou d'immunoglobulines pourrait diminuer l'efficacité de VIVOTIF®.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments spécifiques n'a été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-essais de laboratoire

Aucune interaction avec des essais de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Sans objet.

Posologie recommandée et modification posologique

Le vaccin doit être pris approximativement une heure avant le repas ou deux heures après le repas tel que mentionné ci-après. Le programme complet d'immunisation consiste à ingérer les 4 capsules gastro-résistantes en respectant chaque fois un jour d'intervalle, en répartissant, par exemple, la prise des capsules sur les jours 1, 3, 5 et 7. Une réponse immunitaire optimale ne peut être obtenue qu'en respectant le cycle complet de vaccination. Les personnes qui prennent VIVOTIF® (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué TY21A) ne seront pas toutes entièrement protégées contre la fièvre typhoïde. Les personnes qui voyagent devront par conséquent prendre les précautions nécessaires pour éviter d'entrer en contact avec des aliments ou de l'eau contaminés ou d'en consommer.

L'administration de VIVOTIF® doit respecter la procédure suivante. Chaque emballage contenant les capsules de vaccin doit être inspecté afin de vous assurer que le papier d'aluminium et les capsules sont intacts. Les capsules doivent être prises avec au moins 4 onces (118 ml) d'eau froide ou tiède (la température ne doit pas dépasser la température du corps, à savoir 37 °C ou 98,6 °F) suivant le cycle posologique alterné, soit une capsule les jours 1, 3, 5 et 7. Les capsules ne peuvent être mastiquées, mais doivent être avalées rapidement une fois en bouche.

Revaccination : Le schéma optimal de revaccination avec VIVOTIF® n'a pas encore été déterminé. Il a été démontré que la protection demeurerait efficace au minimum pendant 7 ans. Toutefois, on ne dispose d'aucune expérience concernant l'utilisation de VIVOTIF® pour la revaccination des personnes précédemment immunisées au moyen d'un vaccin parentéral contre la typhoïde. Malgré ces restrictions, en cas d'exposition prolongée ou répétée à la fièvre typhoïde, il est recommandé de procéder tous les 7 ans à la revaccination par l'ingestion de 4 capsules gastro-résistantes, à raison d'une capsule tous les deux jours.

VIVOTIF® (une capsule) doit être avalé approximativement une heure avant le repas ou deux heures après le repas.

Dose oubliée

Pour obtenir la protection conférée par VIVOTIF®, il faut donner à chaque dose un temps optimal de stimulation du système immunitaire, avant la lyse. Une fois absorbée, chaque dose de souche Ty21a se reproduit 3 à 5 fois pour ensuite lyser en l'espace d'environ 48 heures. C'est pourquoi les doses sont espacées à un jour d'intervalle afin d'obtenir une stimulation optimale du système immunitaire sur une période de vaccination de 7 jours.

Cette période de 7 jours repose sur des données cliniques qui ont fait apparaître des pics de cellules sécrétrices d'anticorps entre le 7^e et le 10^e jour qui suit l'ingestion de la première dose, d'où

l'importance primordiale de terminer le cycle dans les 7 jours.

Tout écart par rapport au programme recommandé (soit 7 jours avec chaque fois un jour d'intervalle) serait un emploi non conforme. En d'autres termes, un intervalle de 72 heures entre deux doses au lieu de 48 heures ou un cycle de 8 jours au lieu de 7 jours n'aura probablement pas d'effet considérable en matière d'efficacité du vaccin étant donné que les pics de cellules sécrétrices d'anticorps se situent entre le 7^e et le 10^e jour. Toutefois, en l'absence de données cliniques concernant ces programmes d'immunisation, il est impossible de définir l'effet de ceux-ci en termes de pourcentage de protection conférée.

SURDOSAGE

Cinq à huit doses de la souche vaccinale Ty21a contenant 3 à 10 x 10¹⁰ de germes vivants du vaccin ont été administrées à 155 adultes sains de sexe masculin. Cette posologie était, au minimum, trois fois supérieure à la dose actuellement recommandée. Aucune réaction significative, telle par exemple des vomissements, des troubles abdominaux aigus et un état fébrile n'a été observée. Avec la posologie recommandée, la souche vaccinale *S. typhi* Ty21a n'est pas excrétée dans les selles. Toutefois, les études cliniques menées chez des sujets volontaires ont mis en évidence que le surdosage pouvait favoriser l'excrétion de faibles quantités de la bactérie *S. typhi* Ty21a dans les selles. Après trois jours, seul un des 155 sujets de l'étude avait des souches vaccinales *S. typhi* Ty21a dans les selles¹⁴.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

VIVOTIF[®] (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué TY21A) est un vaccin vivant à souche atténuée administré oralement. Ce vaccin contient la souche atténuée de la bactérie *Salmonella typhi* Ty21a.

La *Salmonella typhi* (nouvelle nomenclature : *Salmonella enterica* sous-espèce *enterica* serovar Typhi) est l'agent étiologique de la fièvre typhoïde, une maladie entérique fébrile aiguë. Ce vaccin n'offre aucune protection contre les autres espèces de *Salmonella*, c'est-à-dire celles qui ne sont pas des *Salmonella typhi*, ni contre d'autres bactéries qui pourraient causer une maladie entérique.

Après ingestion, les souches virulentes de *S. typhi* traversent la barrière gastrique acide, colonisent le tractus intestinal, pénètrent dans la paroi intestinale et entrent dans la circulation lymphatique et le flux sanguin et déclenchent ainsi la maladie. Le risque de maladie grave augmente en l'absence d'acide gastrique, notamment en cas de gastrectomie antérieure, de thérapie antiacide, de traitement avec des antagonistes des récepteurs H₂ ou chez les patients immunodéprimés. L'un des mécanismes possibles de prévention de la maladie est de susciter une réponse immunitaire locale au niveau du tractus intestinal. Une telle réponse immunitaire locale peut être induite par l'ingestion d'une souche atténuée vivante de la bactérie *S. typhi* qui va provoquer une infection avortée.

La capacité qu'a la bactérie *S. typhi* d'exercer un effet pathogène et d'induire une réponse immunitaire protectrice dépend de la présence ou non de lipopolysaccharides complets chez la

bactérie^{15,16}. La souche vaccinale *S. typhi* Ty21a, obtenue par mutagenèse chimique, est déficiente au niveau de l'activité du gène gal E; elle est par conséquent limitée dans sa capacité à produire des lipopolysaccharides complets. En outre, la souche Ty21a a plusieurs auxotrophies nutritives, croît approximativement deux fois moins vite que la souche parente Ty2, ne produit pas d'H₂S et ne contient pas l'antigène Vi (polysaccharide acide capsulaire présent dans la quasi-totalité des souches virulentes de la bactérie *S. typhi*). La souche Ty21a qui se développe en présence de faibles concentrations de galactose, est immunogène, ce qui suggère que la prise de galactose par la bactérie Ty21a permet la production de lipopolysaccharides, induisant l'immunogénicité. L'on a émis l'hypothèse qu'un apport exagéré de galactose entraînait l'accumulation de métabolites toxiques à l'intérieur des cellules bactériennes, ce qui provoquait leur lyse. Il semble que l'atténuation et la sécurité de la souche Ty21a s'expliquent par la combinaison d'une mutation du gène gal E et de l'absence de l'antigène Vi. Toutefois, un gène mutant analogue (Vi négatif, mutant de délétion du gène gal E) de la bactérie *S. typhi* élaboré par des techniques de recombinaison de l'ADN s'est avéré virulent¹⁷. En outre, la lyse de la souche Ty21a, induite par le galactose, est inhibée *in vitro* en présence de glucose. Par conséquent, la sécurité de la souche Ty21a et l'échec de la récupération des germes du vaccin chez les personnes ingérant la dose habituelle ne peuvent être imputés à la combinaison des mutations du gène gal E et Vi. L'atténuation de la souche Ty21a résulte d'un mécanisme non élucidé complètement à ce jour.

Pharmacodynamique

Sans objet pour les vaccins

Pharmacocinétique

Sans objet

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

VIVOTIF[®] (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué TY21A) est instable à température ambiante. VIVOTIF[®] doit être expédié et conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (35,6 °F et 46,4 °F). Les capsules du vaccin doivent être conservées au réfrigérateur entre la prise des différentes doses. Le vaccin peut être sorti du réfrigérateur pendant une période de temps raisonnable, lors du trajet entre la clinique et le domicile du patient. La qualité des capsules laissées, par mégarde, en dehors du réfrigérateur à température ambiante (25 °C ou 77 °F) pendant une période maximale de 12 heures et à une seule occasion, ne sera pas altérée; ces capsules pourront être utilisées. Chaque emballage est muni d'une date de péremption. Cette date n'est valable que si le produit a été conservé, en permanence, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (35,6 °F et 46,4 °F). Bien qu'il n'y ait aucun risque quant à la viabilité du vaccin, il n'est pas recommandé de congeler les capsules. Le produit doit être conservé dans un endroit sec à l'abri de la lumière.

Température :

Le produit doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (35,6 °F et 46,4 °F).

Lumière :

Le produit doit être conservé à l'abri de la lumière.

Humidité :

Le produit doit être protégé de l'humidité.

Le produit doit être conservé à l'abri de toute humidité élevée.

Divers :

Le produit doit être conservé hors de portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque plaquette alvéolée de VIVOTIF® (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué TY21A) contient 4 capsules gastro-résistantes (contenant chacune une dose de bactérie lyophilisée) pour administration par voie orale.

Composants d'une capsule gastro-résistante de VIVOTIF®

Germes vivants de *S. typhi* Ty21a 2,0 – 10,0 x 10⁹ de germes vivants
Germes inactivés de *S. typhi* Ty21a 5 – 60 x 10⁹ de cellules bactériennes
Sucrose 3,3 – 34,2 mg
Mélange d'acides aminés 0,3 – 3,0 mg
Acide ascorbique 0,2 – 2,4 mg
Lactose jusqu'à 180 – 200 mg
Stéarate de magnésium 3,6 – 4,0 mg

Enrobage des capsules :

Phtalate d'hydroxypropylcellulose 27 – 33 mg
Phthalate de diéthyle 6 – 15 mg
Ethylène glycol ≤ 1,5 mg

Composition de l'enveloppe de la capsule :

Gélatine type B 45 – 55 mg

Coiffe de la capsule :

Dioxyde de titane
CI 1956, 77891 (E171) 0,360 – 0,440 mg
Erythrosine FD+C rouge 3
CI 1956, 45430, (E127) 0,002 – 0,0024 mg
Oxyde de fer jaune
CI 1956, 77492, (E172) 0,045 – 0,055 mg

Corps de la capsule :

Oxyde de fer rouge
CI 1956, 77491, (E172) 0,030 – 0,037 mg
Dioxyde de titane
CI 1956, 77891 (E171) 0,540 – 0,660 mg

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin antityphoïdique vivant oral atténué Ty21a

Dénomination biologique : *Salmonella typhi* Ty21a (nouvelle nomenclature : *Salmonella enterica* sous-espèce *enterica* serovar Typhi Ty21a)

Formule moléculaire et masse moléculaire : S/O

Formule développée : S/O

Propriétés physico-chimiques : Le lyophilisat de *S. typhi* Ty21a est une poudre fortement hygroscopique contenant du sucrose, de l'acide ascorbique et un mélange d'acides aminés en guise de stabilisateurs. La teneur résiduelle en eau est comprise entre 1,5 % et 4 %. Le lyophilisat est stable à $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, protégé de la lumière et de l'humidité, pendant au moins 36 mois.

ESSAIS CLINIQUES

VIVOTIF[®] (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué Ty21a) est un vaccin vivant atténué pour administration par voie orale. Le vaccin contient la souche atténuée *Salmonella typhi* Ty21a.

Salmonella typhi (nouvelle nomenclature : *Salmonella enterica* sous-espèce *enterica* serovar Typhi) est l'agent étiologique de la fièvre typhoïde, une maladie entérique fébrile aiguë. Ce vaccin n'offre aucune protection contre les espèces de *Salmonella* autres que *Salmonella typhi*, ni contre d'autres bactéries qui pourraient causer une maladie entérique.

L'incidence de la fièvre typhoïde est en déclin constant au Canada. Environ 80 cas sont signalés par an. La plupart de ces infections ont été contractées à l'étranger, mais un petit nombre survient au Canada, principalement dans les régions où les conditions sanitaires et d'hygiène sont inadéquates¹.

S. typhi est la cause principale de la fièvre typhoïde, une maladie entérique fébrile aiguë. La fièvre typhoïde continue d'être une maladie infectieuse courante dans de nombreuses régions du monde. Les voyageurs qui se rendent dans les régions infectées sont à risque de contracter la fièvre typhoïde des suites de la consommation d'aliments ou d'eau contaminés. L'incidence de la fièvre typhoïde est modérée à forte dans les régions suivantes : l'Asie, l'Afrique, l'Amérique latine, les Caraïbes, le Mexique et l'Océanie, à l'exception de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande. Aux États-Unis (É.-U.), 74 % des nouveaux cas ont été associés aux voyages en dehors des É.-U., même brefs, et 84 % de ces patients ont dû être hospitalisés¹⁸.

La majorité des cas de typhoïde répondent favorablement à l'antibiothérapie. Cependant,

l'émergence de souches résistantes au chloramphénicol ou à l'ampicilline a considérablement compliqué la thérapie. Même avec une antibiothérapie appropriée, il y a eu 7 décès parmi les 901 cas de typhoïde aiguë signalés aux États-Unis de 1977 à 1979¹⁹. Environ 3 à 5 % des cas de typhoïde aiguë débouchent sur le développement d'un état de porteur chronique²⁰. Ces porteurs asymptomatiques sont les réservoirs naturels pour *S. typhi* et peuvent servir à maintenir la maladie dans son état endémique ou à infecter directement les individus¹⁹. L'éradication de l'état de porteur par l'antibiothérapie a échoué²¹. L'effet de l'immunisation au VIVOTIF® (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué Ty21a) sur l'état de porteur est inconnu.

Dès l'ingestion, les souches virulentes de *S. typhi* sont capables de traverser la barrière acide de l'estomac, de coloniser le tractus intestinal, de pénétrer la lumière et d'entrer dans le système lymphatique et le flux sanguin, causant ainsi la maladie. Le risque de maladie grave augmente en l'absence d'acide gastrique, notamment en cas de gastrectomie antérieure, de thérapie antiacide, de traitement avec des antagonistes des récepteurs H₂ ou chez les patients immunodéprimés. L'un des mécanismes possibles de prévention de la maladie est de susciter une réponse immunitaire locale au niveau du tractus intestinal. Une telle réponse immunitaire locale peut être induite par l'ingestion orale d'une souche atténuée vivante de la bactérie *S. typhi* qui va provoquer une infection avortée.

La capacité qu'a la bactérie *S. typhi* d'exercer un effet pathogène et d'induire une réponse immunitaire protectrice dépend de la présence ou non de lipopolysaccharides complets chez la bactérie^{15,16}. La souche vaccinale *S. typhi* Ty21a, obtenue par mutagenèse chimique, est déficiente au niveau de l'activité du gène gal E; elle est par conséquent limitée dans sa capacité à produire des lipopolysaccharides complets. En outre, la souche Ty21a a plusieurs auxotrophies nutritives, croit approximativement deux fois moins vite que la souche parente Ty2, ne produit pas d'H₂S et ne contient pas l'antigène Vi (polysaccharide acide capsulaire présent dans la quasi-totalité des souches virulentes de la bactérie *S. typhi*). La souche Ty21a qui se développe en présence de faibles concentrations de galactose, est immunogène, ce qui suggère que la prise de galactose par la bactérie Ty21a permet la production de lipopolysaccharides, induisant l'immunogénicité. L'on a émis l'hypothèse qu'un apport exagéré de galactose entraînait l'accumulation de métabolites toxiques à l'intérieur des cellules bactériennes, ce qui provoquait leur lyse. Il semble que l'atténuation et la sécurité de la souche Ty21a s'expliquent par la combinaison d'une mutation du gène gal E et de l'absence de l'antigène Vi. Toutefois, un gène mutant analogue (Vi négatif, mutant de délétion du gène gal E) de la bactérie *S. typhi* élaboré par des techniques de recombinaison de l'ADN s'est avéré virulent¹⁷. En outre, la lyse de la souche Ty21a, induite par le galactose, est inhibée *in vitro* en présence de glucose. Par conséquent, la sécurité de la souche Ty21a et l'échec de la récupération des germes du vaccin chez les personnes ingérant la dose habituelle ne peuvent être imputés à la combinaison des mutations du gène gal E et Vi. L'atténuation de la souche Ty21a résulte d'un mécanisme non élucidé complètement à ce jour.

L'efficacité de la souche vaccinale *S. typhi* Ty21a, qui est l'ingrédient actif de VIVOTIF®, a été évaluée lors d'une série d'essais pratiques, randomisés, à double insu et contrôlés par placebo. Un essai a été réalisé à Plaju, en Indonésie, au sein d'une population à l'étude de 20 543 sujets âgés de 3 à 44 ans⁵. Les sujets ont été randomisés pour recevoir soit 3 doses de vaccin, en sachets ou en capsules gastro-résistantes, soit un placebo à l'aspect identique. Chaque dose de vaccin a été administrée à intervalle d'une semaine. Après 30 mois de surveillance passive, il a été déterminé que l'efficacité du vaccin était de 42 % (avec un intervalle de confiance de 95 % : 23 à 56,6 %) pour les capsules gastro-résistantes (préparation standard de VIVOTIF®) et 53 % (avec un intervalle de confiance de 95 % : 35,8 à 65,8 %) pour les sachets. La différence dans le degré de protection

générale conférée contre la fièvre typhoïde par les deux différentes présentations de vaccin n'était pas statistiquement significative. Un second essai de conception semblable (3 doses administrées à intervalle d'une semaine) a été réalisé à Santiago, au Chili, avec une population à l'étude de 81 621 écoliers âgés de 5 à 19 ans³. La protection contre la fièvre typhoïde dans tous les groupes d'âge après 36 mois de surveillance passive était de 33,2 % (avec un intervalle de confiance de 95 % : 0 à 57 %) pour la préparation gastro-résistante par comparaison à 76,9 % (avec un intervalle de confiance de 95 % : 60 à 87 %) pour la préparation en sachet. La différence dans les taux de protection était très significative ($p < 0,0001$). Cette découverte peut être attribuée au fait que, tandis que la préparation en sachet offrait une protection significative contre la maladie à la fois chez les plus jeunes (âgés de 5 à 9 ans) et les moins jeunes enfants (> 9 ans), la préparation en capsule était inefficace chez les plus jeunes avec cette posologie.

L'efficacité de la souche vaccinale *S. typhi* Ty21a a été évaluée dans plusieurs essais pratiques supplémentaires à double insu et randomisés. Le premier a été réalisé à Alexandrie, en Égypte, avec une population à l'étude de 32 388 enfants âgés de 6 à 7 ans. Trois doses de vaccin, sous forme d'une suspension fraîchement reconstituée administrée après ingestion de 1 g de bicarbonate, ont été administrées à 1 jour d'intervalle. L'immunisation a eu pour résultat la diminution de 95 % de l'incidence de la fièvre typhoïde sur une période de surveillance de 3 ans^{21,22}.

Une nouvelle série d'essais pratiques a été réalisée à Santiago, au Chili, afin d'évaluer l'efficacité là où le vaccin était administré uniquement sous la forme d'une capsule antiacide gastro-résistante. L'essai initial a porté sur 82 543 enfants âgés de 5 à 19 ans et a comparé 1 ou 2 doses de vaccin administrées à intervalle d'une semaine. Après 33 mois de surveillance passive, l'efficacité du vaccin était de 25 % pour la posologie d'une dose et de 52 % pour la posologie de 2 doses²³. Un essai supplémentaire réalisé à Santiago, au Chili, a porté sur 109 594 sujets âgés de 6 à 21 ans²⁴. Trois doses de vaccin ont été administrées à intervalle d'un jour (calendrier de vaccination accéléré) ou à 21 jours d'intervalle (calendrier de vaccination allongé). Après 36 mois de surveillance, la vaccination a entraîné une baisse de 67 % de l'incidence de la fièvre typhoïde au sein du groupe ayant pris trois capsules à raison d'une capsule tous les deux jours et 49 % de réduction dans le groupe à calendrier d'immunisation allongé²⁴. Après 7 ans de surveillance, l'efficacité vaccinale a été évaluée à 62,8 % pour le calendrier d'immunisation accéléré⁴. Par la suite, un essai pratique a été mené à Santiago, au Chili, pour déterminer l'efficacité relative de deux, trois et quatre doses de vaccin gastro-résistant administrées à intervalle d'un jour à des enfants d'âge scolaire. Un groupe placebo n'était pas possible d'un point de vue éthique étant donné que l'efficacité avait déjà été établie dans le groupe au régime à trois doses. L'efficacité vaccinale relative, telle que déterminée par comparaison avec l'incidence de la maladie au sein des trois groupes vaccinés, était la plus élevée pour le régime à quatre doses. Dans le groupe ayant reçu quatre doses, 95,8 cas de fièvre typhoïde ont été détectés pour 100 000 sujets de l'étude (IC à 95 % = 71 à 121) par comparaison avec le groupe ayant reçu trois doses, dans lequel l'incidence de la fièvre typhoïde était de 160,5 pour 100 000 (IC à 95 % = 130 à 191) ($p < 0,004$)²⁵.

L'efficacité de la souche vaccinale *S. typhi* Ty21a a été démontrée uniquement dans les régions du monde où la fièvre typhoïde est endémique. L'efficacité a seulement été partiellement démontrée pour des individus résidant dans des régions non endémiques qui entrent dans une région où la fièvre typhoïde est endémique^{26,27}. Le fait que l'immunisation d'un adulte puisse susciter une réponse humorale anticorps anti-LPS de *S. typhi* est connu. En tirant parti de ce fait, le taux de séroconversion a été comparé lors d'une étude ouverte entre adultes vivant dans une région endémique (Chili) et dans des régions non endémiques (États-Unis et Suisse). Après l'ingestion de

trois doses de vaccin, des taux comparables de séroconversion ont été observés entre ces groupes.

Lors d'une étude sur des volontaires en Amérique du Nord, une protection immunitaire de 87 % a été démontrée dans le groupe vacciné par comparaison avec le groupe de contrôle après un test de provocation avec une souche virulente de *S. typhi* ($p = 0,0002$)¹⁴. En raison de la très faible incidence de la fièvre typhoïde chez les résidents d'Amérique du Nord, des études d'efficacité ne sont pas faisables présentement au sein de cette population. Cependant, les observations ci-dessus soutiennent la prévision que VIVOTIF[®] offrira une protection aux personnes provenant des régions non endémiques telles que les États-Unis et le Canada qui reçoivent le vaccin.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Aucune étude pharmacologique/toxicologique officielle n'a été faite avec VIVOTIF[®] (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué Ty21a) chez l'animal à l'exception de l'« épreuve générale d'innocuité » classique, dans laquelle le vaccin est administré à 5 souris et 2 cobayes par voie intrapéritonéale afin de détecter une « toxicité anormale ». Cette épreuve est réalisée avec chaque lot de vaccin en guise d'étape de l'essai final mené en vue de l'autorisation de mise en circulation du produit fini.

Historiquement, des études pharmacologiques/toxicologiques officielles chez les animaux n'ont pas été réalisées sur les vaccins pour les raisons suivantes. Tout d'abord, les régimes posologiques simples et plus particulièrement multiples peuvent être réfutés par le fait que l'administration du composé à l'essai pourrait, par définition, constituer une immunisation et entraînerait l'induction d'une réponse immunitaire subséquente. Ainsi, l'élimination du composé serait due à un équilibre entre les mécanismes naturels et la formation de complexes antigène-anticorps. Deuxièmement, un tel antigène est rapidement éliminé par les macrophages et lymphocytes dans le cadre du mécanisme normal de la réponse immunitaire.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Aucune étude pharmacologique/toxicologique officielle n'a été faite avec VIVOTIF[®] (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué Ty21a) chez l'animal à l'exception de l'« épreuve générale d'innocuité » classique, dans laquelle le vaccin est administré à 5 souris et 2 cobayes par voie intrapéritonéale afin de détecter une « toxicité anormale ». Cette épreuve est réalisée avec chaque lot de vaccin en guise d'étape de l'essai final mené en vue de l'autorisation de mise en circulation du produit fini.

Des études à long terme sur l'animal pour évaluer les propriétés cancérogènes ou mutagènes potentielles ou les événements indésirables sur la fertilité n'ont pas été menées avec VIVOTIF[®].

RÉFÉRENCES

1. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on typhoid immunization. Canada Communicable Disease Report 1993; 19-2 : 9 - 13.
2. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Statement on overseas travellers and typhoid. Canada Communicable Disease Report 1994; 20-8 : 61 - 62.
3. Levine MM, Ferreccio C, Cryz SJ, Ortiz E. Comparison of enteric-coated capsules and liquid formulation of Ty21a typhoid vaccine in randomized controlled field trial. *Lancet* 1990; 336 : 891 - 894.
4. Données internes. Crucell Switzerland Ltd, Switzerland.
5. Simanjuntak CH, Paleologo FP, Punjabi NH, Darmowigoto R, Soeprawoto, Totosudirjo H, Maryanto P, Suprijanto E, Witham ND, Hoffman SL. Oral Immunization against typhoid fever in Indonesia with Ty21a vaccine. *Lancet* 1991; 338 : 1055 - 1059.
6. Levine MM, Black RE, Ferreccio C, Clements ML, Lanata C, Rooney J, Germanier R, Schuster A, Rodriguez H, Borgono JM, Lobos H, Prenzel I, Ristorio C, Pinto ME. The efficacy of attenuated *S. typhi* oral vaccine strain Ty21a evaluated in controlled field trials. In : Development of Vaccines and Drugs against Diarrhea. 11th Noble Conference, Stockholm, 1985 : 90 - 101. J Holmgren, A Lindberg and R. Mollby (eds.). Studentlitteratur, Lund, Sweden, 1986.
7. Olanratmanee T, Levine MM, Losonsky G, Thisyakorn U, Cryz SJ, Jr. Safety and immunogenicity of *Salmonella typhi* Ty21a liquid formulation vaccine in 4- to 6-year-old Thai children. *J Infect Dis* 1992; 166 : 451 - 452.
8. Cryz SJ, Jr., Vanprapar N, Thisyakorn U, Olanratmanee T, Losonsky G, Levine MM, Chearskul S. Safety and immunogenicity of *Salmonella typhi* Ty21a vaccine in young Thai children. *Infect Immun* 1993; 61 : 1149 - 1151.
9. Cryz SJ, Jr. Post-marketing experience with live oral Ty21a Vaccine. *Lancet* 1993; 341 : 49 - 50. Données internes, Swiss Serum and Vaccine Institute, Berne, Switzerland.
10. Horowitz H, Carbonaro CA. Inhibition of the *Salmonella typhi* oral vaccine strain Ty21a, by mefloquine and chloroquine. *J Infect Dis* 1992; 166 : 1462 - 1464.
11. Ambrosch F, Hirschl A, Kreamsner P, Kundi M, Kunz Ch, Rappold E and Wiedermann G. Orale Typhus-Lebendimpfung. *Münch med Wschr* 1985; 127 : 775 - 778. English Translation.
12. Kollaritsch H, Que JU, Wiedermann X, Herzog C, Cryz SJ, Jr. Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with anti-malaria drugs, oral polio vaccine or yellow fever vaccine. *J Infect Dis* 1997; 175 : 871 - 875.
13. Faucher JF, Binder R, Missinou MA, Matsiegui PB, Gruss H, Neubauer R, Lell B, Que JU, Miller GB, Kreamsner PG. Efficacy of Atovaquone/Proguanil for Malaria Prophylaxis in Children and Its Effect on the Immunogenicity of Live Oral Typhoid and Cholera Vaccines. *Clin Infect Dis* 2002; 35 : 1147 - 1154.
14. Gilman R, Hornick R, Woodward W, DuPont H, Snyder M, Levine M, Libonati J. Evaluation of a UDP-glucose-4-epimeraseless mutant of *Salmonella typhi* as a live oral vaccine. *J Infect Dis* 1977; 136 : 717 - 723.
15. Germanier R. Immunity in experimental salmonellosis. I. Protection induced by rough mutants of *Salmonella typhimurium*. *Infect Immun* 1970; 2; 309 - 315.
16. Germanier R, Fürer E. Immunity in experimental salmonellosis. II. Basis for the avirulence and protective capacity of gal E mutants of *Salmonellosis typhimurium*. *Infect Immun* 1971; 4 : 663 - 673.
17. Hone DM, Attridge SR, Forrest B, Morona R, Daniels D, LaBrooy JT, BartholomeuszRCA, Shearman DJC, Hackett J. A gal E via (Vi antigen-negative) mutant of *Salmonella typhi* Ty2

retains virulence in humans. *Infect Immun* 1988; 56 : 1326 - 1333.

18. Steinberg EB, Bishop R, Haber P, Dempsey AF, Hoekstra RM, Nelson JM, Ackers M, Calugar A, Mintz ED. Typhoid fever in Travelers : Who Should Be Targeted for Prevention? *Clin Infect Dis* 2004; 39 : 186 - 191.
19. Taylor DN, Pollard RA, Blake PA. Typhoid in the United States and the risk to the international traveller. *J Infect Dis* 1983; 148 : 599 - 602.
20. Ames WR, Robbins M. Age and sex as factors in the development of the typhoid carrier state, and a model for estimating carrier prevalence. *Am J Public Health* 1943; 33 : 221 - 230.
21. Germanier R. Typhoid Fever. In : Bacterial Vaccines. R. Germanier (ed.). Academic Press, Orlando, FL 1984 : 137 - 165.
22. Wahdan MH, Sérié C, Cerisier Y, Sallam S, Germanier R. A controlled field trial of live *Salmonella typhi* strain Ty21a oral vaccine against typhoid : three-year results. *J Infect Dis* 1982; 145 : 292 - 296.
23. Black RE, Levine MM, Ferreccio C, Clements ML, Lanata C, Rooney J, Germanier R, Chilean Typhoid Committee. Efficacy of one or two doses of Ty21a *Salmonella typhi* vaccine in enteric-coated capsules in a controlled field trial. *Vaccine*, 1990; 15-18.
24. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Germanier R, Chilean Typhoid Committee. Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation. *Lancet* 1987; 1 : 1049 - 1052.
25. Ferreccio C, Levine MM, Rodriguez H, Contreras R, Chilean Typhoid Committee. Comparative efficacy of two, three or four doses of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsules : a field trial in endemic area. *J Infect Dis* 1989; 159 : 766 - 769.
26. Schwartz E, Shlim DR, Eaton M, Jenks, N, Houston R. The Effect of Oral and Parenteral Typhoid Vaccination on the Rate of Infection With *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi A* Among Foreigners in Nepal. *Arch Intern Med* 1990; 150 : 349 - 351.
27. Meltzer E, Sadik C, Schwartz E. Enteric Fever in Israeli Travelers : A Nationwide Study. *J Travel Med* 2005; 12 : 275 - 281.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

VIVOTIF®

Vaccin antityphoïdique vivant oral atténué TY21A

Le présent dépliant constitue la troisième partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de VIVOTIF® au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des capsules VIVOTIF®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

VIVOTIF® (vaccin antityphoïdique vivant oral atténué TY21A) est un vaccin destiné à l'immunisation des adultes et des enfants de plus de 5 ans contre la fièvre typhoïde, une affection due à une bactérie appelée *Salmonella enterica* serovar Typhi (abréviation *S. typhi*). Vous pouvez contracter la fièvre typhoïde en buvant de l'eau ou en mangeant des aliments contaminés par la bactérie *S. typhi*. En l'absence de traitement antibiotique approprié, la fièvre typhoïde peut être mortelle. Le vaccin est destiné aux personnes qui :

- se rendent ou séjournent dans des pays où le risque de contracter la fièvre typhoïde existe;
- sont exposés en permanence à un porteur de la typhoïde dans leur environnement familial ou intime;
- travaillent dans un laboratoire et manipulent fréquemment des cultures de *S. typhi*.

Les effets de ce médicament :

VIVOTIF® est un vaccin oral qui vous confère une protection contre la fièvre typhoïde. Il est préparé à partir de la souche *S. typhi*, qui a perdu son pouvoir pathogène (souche *S. typhi* Ty21a).

L'organisme qui ne sait pas que cette souche n'est plus pathogène stimule les défenses immunitaires contre la bactérie de la fièvre typhoïde. Cette protection dure 7 ans. Mais toutes les personnes vaccinées ne sont pas entièrement protégées contre la fièvre typhoïde, même après un cycle de vaccination complet par VIVOTIF®. C'est pourquoi, vous devez éviter de consommer des aliments ou de l'eau pouvant contenir la bactérie qui transmet la fièvre typhoïde, même en étant vacciné.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Si vous avez fait une réaction allergique à l'un des ingrédients de VIVOTIF®.

Si vous avez des défenses immunitaires affaiblies, quelle qu'en soit la raison.

Si vous souffrez d'une infection avec fièvre ou d'une affection gastro-intestinale (p.ex., une diarrhée), vous devez repousser la vaccination jusqu'à la guérison.

L'ingrédient médicamenteux est :

vaccin antityphoïdique vivant oral atténué TY21A.

Les ingrédients non médicinaux sont :

un mélange d'acides aminés, de l'acide ascorbique, du lactose, du stéarate de magnésium et du sucrose.

Pour la liste complète des ingrédients non médicinaux voir la Partie I de la monographie de produit.

Les formes posologiques sont :

une seule plaquette alvéolée par emballage contenant 4 capsules (4 doses).

Chaque capsule contient 2,0 – 10,0 x 10⁹ de germes vivants de la souche atténuée Ty21a de la bactérie *S. typhi*. Les bactéries ont été lyophilisées et enfermées dans des capsules recouvertes d'un enrobage spécial empêchant leur dissolution dans l'estomac (capsules gastro-résistantes).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser VIVOTIF® vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous avez de la fièvre ou si vous souffrez d'une infection gastro-intestinale;
- si vous êtes ou pensez être enceinte. VIVOTIF® ne doit être administré chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité;
- si vous allaitez. On ne sait pas si la bactérie vivante ou les autres ingrédients de VIVOTIF® passent dans le lait maternel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La réponse immunologique risque d'être atténuée si VIVOTIF® est administré en même temps que des médicaments contre des infections bactériennes (antibiotiques, y compris les sulfamides). VIVOTIF® ne doit être administré que trois jours au moins après la dernière dose d'antibiotique et, si possible, on ne doit pas commencer un traitement par des

antibiotiques dans les trois jours qui suivent l'administration de la dernière dose de VIVOTIF®.

Ne pas consommer d'alcool une heure avant et deux heures après avoir pris VIVOTIF®.

Vous pouvez prendre VIVOTIF® le même jour que des comprimés contre le paludisme contenant de la chloroquine ou de la méfloquine et des préparations combinées d'atovaquone/proguanil ou de pyriméthamine/sulfadoxine. Toutefois, si votre professionnel de la santé vous prescrit d'autres médicaments antipaludéens, vous ne devez les prendre que 3 jours après la dernière dose de VIVOTIF®. De même, vous devez respecter un intervalle de 3 jours entre la prise de la dernière dose du traitement antipaludéen et le début du traitement par VIVOTIF®.

Les vaccins oraux contre la polio et la fièvre jaune peuvent être administrés simultanément avec VIVOTIF® de même que les vaccins injectables ou les immunoglobulines.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Choisissez un jour donné pour prendre la première capsule (jour 1). La deuxième capsule devra être prise le jour 3 (ce qui signifie que vous sauterez un jour après la prise de la 1^{re} capsule), la troisième capsule sera prise le jour 5 et la quatrième le jour 7.

Vérifiez la plaquette alvéolée contenant les capsules de vaccin afin de vous assurer que le papier d'aluminium et les capsules sont intacts.

Vous devez prendre la capsule (une dose) environ 1 heure avant le repas ou 2 heures après le repas avec un peu d'eau froide ou tiède [température n'excédant pas la température du corps, soit 37 °C (98,6 °F)]. La capsule ne doit pas être mastiquée ni ouverte mais doit être avalée rapidement une fois en bouche.

Surdosage :

Bien qu'il n'y ait aucun risque pour votre santé si vous prenez les capsules sans avoir respecté un jour d'intervalle, vous pouvez ne pas être protégé contre la fièvre typhoïde. Vous devez donc prévenir votre médecin ou infirmière de votre erreur dans la prise des capsules.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, vous devriez

parler avec votre professionnel de la santé pour lui indiquer depuis combien de temps vous n'avez pas pris votre dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Dans les études cliniques, les effets secondaires suivants ont été signalés le plus fréquemment (chez moins d'une personne sur dix mais plus d'une personne sur cent) : douleurs abdominales, nausées et vomissements, diarrhée, fièvre, symptômes pseudogrippaux, maux de tête et éruptions cutanées.

Dans de très rares cas (chez moins d'une personne sur dix milles) et lors d'utilisation normale, on a rapporté les effets secondaires suivants : irritations cutanées, éruptions cutanées, éruptions rouges et boursoufflées, démangeaisons et urticaire. Des réactions allergiques sévères avec chute de la tension artérielle et perte de conscience. Faiblesse, malaise général, frissons, fatigue, sensations de picotements ou de fourmillements, étourdissements, douleurs articulaires et musculaires.

Ces symptômes disparaissent spontanément en quelques jours.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de VIVOTIF®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez VIVOTIF® hors de la vue et de la portée des enfants.

VIVOTIF® étant instable à température ambiante, il doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (35,6 °F et 46,4 °F). Les capsules de vaccin doivent être conservées au réfrigérateur entre la prise des différentes doses. Le vaccin peut être sorti du réfrigérateur pendant une période de temps raisonnable, lors du trajet entre la clinique et le domicile du patient. La qualité des capsules laissées par mégarde en dehors du réfrigérateur, à température ambiante (25 °C ou 77 °F) pendant une période maximale de 12 heures, et à une seule occasion, ne sera pas altérée; ces capsules pourront être utilisées. Chaque emballage est muni d'une date de péremption. Cette date n'est valable que si le produit a été conservé à une température entre 2 °C et 8 °C (35,6 °F et 46,4 °F). VIVOTIF® doit être conservé dans un endroit sec à l'abri de la lumière.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SUSPECTÉS**

Pour surveiller l'innocuité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille des renseignements sur les effets indésirables qui surviennent après la vaccination.

À l'attention 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**.

À l'attention du grand public :

Advenant que vous ayez un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez demander à votre médecin, infirmière/infirmier ou pharmacien/pharmacienne de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

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 :

Numéro de téléphone sans frais : 1-866-844-0018

Numéro de télécopie sans frais : 1-866-844-5931

Courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca

Site Web : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>

Courrier :

Agence de santé publique du Canada
Section de la sécurité des vaccins
130, chemin Colonnade, A/L 6502A
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre prestataire de soins de santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS
publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.
On peut trouver ce document et la monographie

complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.paxvax.com> or by contacting PaxVax USA, Inc at 1-800-533-5899.

Ce dépliant a été préparé par PaxVax USA, Inc

Dernière révision : November 27, 2014