



Havrix™ 1440 Adult / 720 Junior

Havrix™ 1440 Adult / 720 Junior

Inactivated hepatitis A vaccine

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Havrix™ hepatitis A virus vaccine is a sterile suspension containing formaldehyde-inactivated hepatitis A virus (HM175 hepatitis A virus strain) adsorbed onto aluminium hydroxide.

The virus is propagated in MRC₅ human diploid cells. Before viral extraction the cells are extensively washed to remove culture medium constituents. A virus suspension is then obtained by lysis of the cells followed by purification using ultrafiltration techniques and gel chromatography. The virus is inactivated with formaldehyde.

Havrix™ meets the World Health Organisation requirements for the Hepatitis A vaccine (inactivated).

Havrix™ contains a purified sterile suspension of inactivated hepatitis A virus; the viral antigen content is determined by an ELISA test.

Havrix™ 1440 Adult is standardised to ensure a viral antigen content of not less than 1440 ELISA Units (EL.U.) of viral antigens per 1.0 ml.

Havrix™ 720 Junior is standardised to ensure a viral antigen content of not less than 720 EL.U. of viral antigens per 0.5 ml.

PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection.

CLINICAL PARTICULARS

Indications

Havrix™ is indicated for active immunisation against hepatitis A virus (HAV) infection in subjects at risk of exposure to HAV.

Havrix™ will not prevent hepatitis infection caused by other agents such as hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis E virus or other pathogens known to infect the liver.

In areas of low to intermediate prevalence of hepatitis A, immunisation with Havrix™ is particularly recommended in subjects who are, or will be, at increased risk of infection such as:

Travellers: Persons travelling to areas where the prevalence of hepatitis A is high. These areas include Africa, Asia, the Mediterranean basin, the Middle East, Central and South America.

Armed Forces: Armed Forces personnel who travel to higher endemicity areas or to areas where hygiene is poor have an increased risk of HAV infection. Active immunisation is indicated for these individuals.

Persons for whom hepatitis A is an occupational hazard or for whom there is an increased risk of transmission: These include employees in day-care centres, nursing, medical and paramedical personnel in hospitals and institutions, especially gastroenterology and paediatric units, sewage workers, food handlers, among others.

Persons at increased risk due to their sexual behaviour: Homosexuals, persons with multiple sexual partners.

Haemophiliacs

Abusers of injectable Drugs

Contacts of Infected Persons: Since virus shedding of infected persons may occur for a prolonged period, active immunisation of close contacts is recommended.

Persons who require protection as part of hepatitis A outbreak control or because of regionally elevated morbidity:

Specific population groups known to have a higher incidence of hepatitis A:

For example American Indians, Eskimos, recognised community-wide HAV epidemics.

Subjects with chronic liver disease or who are at risk of developing chronic liver disease (e.g. Hepatitis B (HB) and Hepatitis C (HC) chronic carriers and alcohol abusers):

In areas of intermediate to high prevalence of hepatitis A (eg Africa, Asia, the Mediterranean basin, the Middle East, Central and South America) susceptible individuals should be considered for active immunisation. These include children and adolescents especially in high socio-economic groups and urban areas.

Dosage and Administration

• Posology

Primary vaccination

- Adults from age 19 years and onwards

A single dose of Havrix™ 1440 Adult (1.0 ml suspension) is used for primary immunisation.

- Children and adolescents from 1 year up to and including 18 years of age

A single dose of Havrix™ 720 Junior (0.5 ml suspension) is used for primary immunisation.

Booster vaccination

After primary vaccination with either Havrix™ 1440 Adult or Havrix™ 720 Junior, a booster dose is recommended in order to ensure long term protection. This booster dose should be given at any time between 6 months and 5 years, but preferably between 6 and 12 months after the primary dose (see *Pharmacodynamics*).

• Method of administration

Havrix™ is for intramuscular administration. The vaccine should be injected in the deltoid region in adults and children, in the antero-lateral part of the thigh in young children.

The vaccine should not be administered in the gluteal region.

The vaccine should not be administered subcutaneously/intradermally since administration by these routes may result in a less than optimal anti-HAV antibody response.

Havrix™ should under no circumstances be administered intravascularly.

Havrix™ should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects. Firm pressure should be applied to the injection site (without rubbing) for at least two minutes.

Contraindications

Havrix™ should not be administered to subjects with known hypersensitivity to any component of the vaccine (see *Qualitative and quantitative composition* and *List of excipients*), or to subjects having shown signs of hypersensitivity after previous administration of Havrix™.

Warnings and Precautions

As with other vaccines, the administration of Havrix™ should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection, however, is not a contra-indication for vaccination.

It is possible that subjects may be in the incubation period of a hepatitis A infection at the time of vaccination. It is not known whether Havrix™ will prevent hepatitis A in such cases.

In haemodialysis patients and in subjects with an impaired immune system, adequate anti-HAV antibody titres may not be obtained after a single dose of Havrix™ and such patients may therefore require administration of additional doses of vaccine.

or Havrix™ 720 Junior. In clinical trials, virtually all vaccinees were seropositive one month after the booster dose. However, if the booster dose has not been given between 6 and 12 months after the primary dose, the administration of this booster dose can be delayed up to 5 years. In a comparative trial, a booster dose given up to 5 years after the primary dose has been shown to induce similar antibody levels as a booster dose given between 6 and 12 months after the primary dose.

Long term persistence of hepatitis A antibody titers following 2 doses of Havrix™ given 6 to 12 months apart has been evaluated.

Data available after 10 years allows prediction that at least 97% of subjects will remain seropositive (>20 mIU/ml) 25 years after vaccination.

Current data do not support the need for booster vaccination among immunocompetent subjects after a 2 dose vaccination course.

Pharmacokinetics

Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

Clinical Studies

See section "Pharmacodynamics".

Pre-clinical Safety Data

Appropriate safety tests have been performed.

In an experiment in 8 non-human primates, the animals were exposed to an heterologous hepatitis A strain and vaccinated 2 days after exposure.

This post exposure vaccination resulted in protection of all animals.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

List of Excipients

Aluminium hydroxide, amino acids for injections, disodium phosphate, monopotassium phosphate, polysorbate 20, potassium chloride, sodium chloride, water for injections.

Incompatibilities

Havrix™ should not be mixed with other vaccines or immunoglobulins in the same syringe.

Shelf Life

The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging.

Special Precautions for Storage

Havrix™ should be stored at +2°C to +8°C.

Do not freeze; discard if vaccine has been frozen.

Additional Information on the stability:

The following experimental data give an indication of the stability of the vaccine and are not recommendations for storage: the monodose of Havrix™ has been kept at +37°C for 3 weeks without a significant loss of potency.

Nature and Contents of Container

The content, upon storage, may present a fine white deposit with a clear colourless supernatant.

Havrix™ is presented in a glass vial or prefilled glass syringe.

The vials and syringes are made of neutral glass type I, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements.

Instructions for Use/Handling

The vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect prior to administration. Before use of Havrix™, the vial/syringe should be well shaken to obtain a slightly opaque white suspension. Discard the vaccine if the content appears otherwise.

For further information, please contact manufacturer.

Not all presentations are available in every country.

Havrix is a trademark of the GlaxoSmithKline group of companies.

Havrix™ 1440 Adult / 720 Junior

Vaccin de l'hépatite A (inactivé)

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Havrix™ est un vaccin contre le virus de l'hépatite A présenté sous forme de suspension stérile contenant le virus de l'hépatite A inactivé par du formaldéhyde (souche du virus de l'hépatite A HM175) adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

Le virus est propagé dans des cellules diploïdes humaines MRC₅. Avant extraction virale, les cellules sont nettoyées en profondeur afin d'enlever les constituants du milieu de culture. On obtient ensuite une suspension du virus par lyse des cellules, suivie par leur purification à l'aide de techniques d'ultrafiltration et de chromatographie sur gel. Le virus est inactif avec du formaldéhyde.

Havrix™ est conforme aux exigences de l'Organisation Mondiale de la Santé concernant le vaccin de l'Hépatite A (inactivé).

Havrix™ contient une suspension stérile purifiée du virus inactivé de l'hépatite A, le contenu antigénique viral étant déterminé par un test ELISA.

Havrix™ 1440 Adult est standardisé afin de garantir un contenu en antigène viral minimum de 1440 unités ELISA (EL.U.) dans 1,0 ml.

Havrix™ 720 Junior est standardisé afin de garantir un contenu en antigène viral minimum de 720 EL.U. dans 0,5 ml.

FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour injection.

DONNEES CLINIQUES

Indications

Havrix™ est indiqué pour l'immunisation active contre le virus de l'hépatite A (VHA) chez les sujets susceptibles d'être exposés au VHA. Havrix™ ne protège pas des infections de nature hépatique causées par d'autres agents comme le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le virus de l'hépatite E ou autres pathogènes connus pour causer des infections du foie.

Dans les régions où le taux d'infection par Hépatite A est faible à moyen, il est particulièrement recommandé d'utiliser Havrix™ pour immuniser les sujets qui sont, ou seront, exposés à un risque accru d'infection. On peut distinguer les groupes suivants:

Les voyageurs. Personnes voyageant dans les régions où la prévalence de l'hépatite A est élevée. Ces régions comprennent l'Afrique, l'Asie, le bassin Méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Amérique centrale et l'Amérique du sud.

Les forces armées. Le personnel des forces armées qui voyage dans les régions où l'endémie est élevée ou dans les régions souffrant d'un manque d'hygiène, court un risque accru d'infection par le virus de l'hépatite A. L'immunisation active de ces personnes est recommandée.

Les personnes exposées au virus de l'hépatite A à de leur profession ou qui sont exposées à un risque accru de transmission. Cette catégorie comprend (entre autres) les personnes travaillant dans les dispensaires de soins et les garderies, le personnel infirmier, médical et paramédical travaillant dans les hôpitaux ou les cliniques, en particulier dans les services de gastroentérologie et de pédiatrie, ainsi que les employés des

In haemodialysis patients and in subjects with an impaired immune system, adequate anti-HAV antibody titres may not be obtained after a single dose of Havrix™ and such patients may therefore require administration of additional doses of vaccine.

Havrix™ contains traces of neomycin. The vaccine should be used with caution in patients with known hypersensitivity to this antibiotic. As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available for treatment in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.

Havrix™ can be given to HIV-infected persons.

Seropositivity against hepatitis A is not a contra-indication.

Interactions

Since Havrix™ is an inactivated vaccine its concomitant use with other inactivated vaccines is unlikely to result in interference with the immune responses.

Concomitant administration of typhoid, yellow fever, cholera (injectable) or tetanus does not interfere with Havrix™ immune response.

Concomitant administration of immunoglobulins does not impact the protective effect of the vaccine.

When concomitant administration of other vaccines or of immunoglobulins is considered necessary, the products must be given with different syringes and needles and at different injection sites.

Pregnancy and Lactation

Adequate human data on use during pregnancy and adequate animal reproduction studies are not available. However, as with all inactivated viral vaccines the risks to the foetus are considered to be negligible. Havrix™ should be used during pregnancy only when clearly needed.

Lactation

Adequate human data on use during lactation and adequate animal reproduction studies are not available. Although the risk can be considered as negligible, Havrix™ should be used during lactation only when clearly needed.

Effects on Ability to Drive and Use Machines

The vaccine is unlikely to produce an effect on the ability to drive and use machines.

Adverse Reactions

- Clinical trials

The safety profile presented below is based on data from more than 5300 subjects.

Frequencies per dose are defined as follows:

Very common: $\geq 10\%$

Common: $\geq 1\% \text{ and } < 10\%$

Uncommon: $\geq 0.1\% \text{ and } < 1\%$

Rare: $\geq 0.01\% \text{ and } < 0.1\%$

Very rare: $< 0.01\%$

Infections and infestations

Uncommon: upper respiratory tract infection, rhinitis

Metabolism and nutrition disorders

Common: appetite lost

Psychiatric disorders

Very common: irritability

Nervous system disorders

Very common: headache

Common: drowsiness

Uncommon: dizziness

Rare: hypoesthesia, paraesthesia

Gastrointestinal disorders

Common: gastrointestinal symptoms (such as diarrhoea, nausea, vomiting)

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: rash

Rare: pruritus

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Uncommon: myalgia, musculoskeletal stiffness

General disorders and administration site conditions

Very common: pain and redness at the injection site, fatigue

Common: swelling, malaise, fever ($\geq 37.5^\circ\text{C}$), injection site reaction (such as induration)

Uncommon: influenza like illness

Rare: chills

- Post-marketing surveillance

Immune system disorders

Anaphylaxis, allergic reactions including anaphylactoid reactions and mimicking serum sickness

Nervous system disorders

Convulsions

Vascular disorders

Vasculitis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Angioneurotic oedema, urticaria, erythema multiforme

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Athralgia

Overdose

Cases of overdose have been reported during post-marketing surveillance. Adverse events reported following overdosage were similar to those reported with normal vaccine administration.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamics

Pharmaco-therapeutic group: Hepatitis A vaccines, ATC code J07BC02.

Havrix™ confers immunisation against HAV by stimulating specific immune responses evidenced by the induction of antibodies against HAV. In clinical studies, 99% of vaccinees seroconverted 30 days after the first dose. In a subset of clinical studies where the kinetics of the immune response was studied, early and rapid seroconversion was demonstrated following administration of a single dose of Havrix™ in 79% of vaccinees at day 13, 85.3% at day 15, 95.2% at day 17 and 100% at day 19, which is shorter than the average incubation period of hepatitis A (4 weeks). (see also *Preclinical Safety Data*).

The efficacy of Havrix™ was evaluated in different community-wide outbreaks (Alaska, Slovakia, USA, UK, Israel and Italy). These studies demonstrated that vaccination with Havrix™ led to termination of the outbreaks. A vaccine coverage of 80% led to termination of the outbreaks within 4 to 8 weeks.

In order to ensure long term protection, a booster dose should be given between 6 and 12 months after the primary dose of Havrix™ 1440 Adult

comprend (entre autres) les personnes travaillant dans les dispensaires de soins et les garderies, le personnel infirmier, médical et paramédical travaillant dans les hôpitaux ou les cliniques, en particulier dans les services de gastroentérologie et de pédiatrie, ainsi que les employés des stations d'épuration et des unités de préparation alimentaire.

Les personnes exposées à un risque accru par leur comportement sexuel. Homosexuels, personnes à partenaires multiples.

Les hémophiles.

Les toxicomanes utilisant des drogues par injection.

Les personnes en contact avec des personnes infectées. La durée de propagation du virus chez les personnes infectées pouvant être relativement longue, il est recommandé d'immuniser leurs proches de manière active.

Les personnes qui doivent être protégées dans le cadre d'un programme de contrôle des cas d'hépatite A ou qui vivent dans des régions avec un taux de morbidité élevé.

Les groupes spécifiques de population connus pour présenter une incidence plus élevée d'hépatite A. Par exemple, les Indiens d'Amérique, les Esquimaux, les populations étant affectées de manière endémique par le VHA.

Les sujets souffrant d'une maladie chronique du foie ou risquant de développer une telle maladie (par exemple, les porteurs chroniques de l'hépatite B (HB) et de l'hépatite C (HC) ou les alcooliques).

Dans les zones où le taux d'infection par hépatite A est moyen à élevé (comme l'Afrique, l'Asie, le bassin Méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Amérique centrale et du sud), il est conseillé d'immuniser les individus susceptibles de contracter le virus. Ceci inclus tout particulièrement les enfants et adolescents des groupes sociaux économiques élevés et des zones urbaines.

Posologie et mode d'administration

Posologie

Primo-vaccination

- Adultes à partir de 19 ans

Une seule dose d'Havrix™ 1440 Adult (suspension de 1,0 ml) est utilisée pour l'immunisation primaire.

- Enfants et adolescents âgés entre 1 an et 18 ans inclus.

Une seule dose d'Havrix™ 720 Junior (suspension de 0,5 ml) est utilisée pour l'immunisation primaire.

Vaccination de rappel

Après la primo-vaccination avec Havrix™ 1440 Adult ou Havrix™ 720 Junior, une injection de rappel est recommandée pour garantir une protection à long terme. Cette dose de rappel doit être administrée entre 6 mois et 5 ans, mais de préférence de 6 à 12 mois après la primo-vaccination (voir *Pharmacodynamique*).

Mode d'administration

Havrix™ est administré par voie intramusculaire. Le vaccin doit être injecté dans la région deltioïde chez les adultes et les enfants, dans la partie antéro-latérale de la cuisse chez les nourrissons.

Le vaccin ne doit pas être injecté dans le fessier.

Le vaccin ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intradermique puisque ce type d'administration risque de réduire la réponse en anticorps anti-VHA.

Havrix™ ne doit, en aucun cas, être administré par voie intravasculaire.

Havrix™ doit être administré avec prudence chez les sujets souffrant de thrombocytopénie ou de problèmes de saignement puisque des saignements peuvent apparaître chez ces personnes suite à une injection par voie intramusculaire. Il est donc recommandé d'exercer une pression au point d'injection (sans frotter) pendant au moins deux minutes.

Contre-indications

Havrix™ ne doit pas être administré chez les sujets souffrant d'une hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin (Voir *Composition qualitative et quantitative et Liste des excipients*) ou à des personnes qui ont montré des signes d'hypersensibilité après une administration antérieure d'Havrix™.

Mise en garde et précautions

Comme pour les autres vaccins, l'administration d'Havrix™ devra être reportée si le sujet souffre d'un état fébrile sévère. La présence d'une infection bénigne ne devra cependant pas empêcher l'administration du vaccin.

Il peut arriver que les sujets soient en période d'incubation de l'hépatite A au moment de la vaccination. Il n'a pas été déterminé si Havrix™ est susceptible d'empêcher le développement de la maladie dans ce cas.

Chez les sujets en hémodialyse ou chez les personnes immunodéficientes, des titres d'anticorps anti-VHA adéquats peuvent ne pas être obtenus après une seule dose d'Havrix™. Des doses supplémentaires du vaccin seront à envisager dans ce cas.

Havrix™ contient des traces de néomycine. La prudence est recommandée chez les patients ayant une hypersensibilité connue à cet antibiotique.

Comme pour tout vaccin administrable par injection, Havrix™ sera administré sous contrôle médical afin de faire face à de rares cas de réactions anaphylactiques.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, ou même avant toute vaccination, en réponse psychogène à l'injection. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter une blessure en cas d'évanouissement.

Havrix™ peut être administré chez les sujets infectés par le virus HIV.

La séropositivité au virus de l'hépatite A n'est pas une contre-indication.

Interactions

Puisque Havrix™ est un vaccin inactivé, il est peu probable que son usage avec d'autres vaccins inactivés puisse interférer avec les réponses immunitaires.

L'administration conjointe d'Havrix™ et des vaccins contre la fièvre typhoïde, la fièvre jaune, le choléra (par injection) ou le tétaïno, n'interfère pas avec la réponse immunitaire au vaccin Havrix™.

L'administration simultanée d'Havrix™ et d'immunoglobulines n'affecte pas l'effet protecteur du vaccin.

S'il est nécessaire d'administrer d'autres vaccins ou d'immunoglobulines en même temps qu'Havrix™, ces produits doivent être injectés avec des seringues et des aiguilles différentes à différents sites d'injection.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'informations appropriées sur l'utilisation du vaccin chez les humains pendant la grossesse ni de résultats d'études de reproduction animales. Cependant, comme pour tous les vaccins inactivés, les risques pour le foetus sont considérés négligeables. Havrix™ ne doit être utilisé pendant la grossesse que si cela est strictement nécessaire.

Allaitement

Il n'existe pas d'informations appropriées sur l'utilisation du vaccin chez les humains pendant l'allaitement ni de résultats d'études de reproduction animales. Bien que le risque soit considéré négligeable, Havrix™ ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si cela est strictement nécessaire.

Effets sur la conduite et l'utilisation de machines

Il est peu probable que le vaccin puisse affecter l'habileté à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

Effets indésirables

Etudes cliniques

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur des données portant sur plus de 5300 sujets.

La fréquence par dose administrée est définie comme suit :

Très fréquent : $\geq 10\%$

Fréquent : $\geq 1\% \text{ à } < 10\%$

Peu fréquent : $\geq 0.1\% \text{ à } < 1\%$

Rare : $\geq 0.01\% \text{ à } < 0.1\%$

Très rare : $< 0.01\%$

Infections et infestations
Peu fréquent : infections des voies respiratoires supérieures, rhinite
Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquent : perte d'appétit
Affections psychiatriques
Très fréquent : irritabilité
Affections du système nerveux
Très fréquent : céphalées
Fréquent : somnolence
Peu fréquent : vertiges
Rare : hyposthésie, paresthésies
Affections gastro-intestinales
Fréquent : symptômes gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Peu fréquent : éruption
Rare : prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques
Peu fréquent : myalgies, ankylose
Problèmes généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent : douleur et rougeur au site d'injection, fatigue
Fréquent : œdème, malaise, fièvre ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$), réaction locale au site d'injection (telle qu'induration)
Peu fréquent : symptômes de type grippal
Rare : frissons

• **Pharmacovigilance**

Affections du système immunitaire

Anaphylaxie, réactions allergiques incluant des réactions anaphylactoïdes et des réactions mimant une maladie sérique

Affections du système nerveux

Convulsions

Affections vasculaires

Vasculite

Affections de la peau et du système sous-cutané

Œdème de Quincke, urticaire, érythème multiforme

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Arthralgies

Surdosage

Des cas de surdosage ont été décrits dans le cadre de la pharmacovigilance. Les effets indésirables signalés à la suite d'un surdosage ont été identiques à ceux constatés lors d'une vaccination normale.

DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

Pharmacodynamique

Classe pharmaco-thérapeutique : vaccins contre l'hépatite A, code ATC : J07BC02.

Havrix™ confère une immunisation contre le VHA en stimulant les réponses immunitaires spécifiques, qui se manifestent par l'induction d'anticorps anti-VHA.

Dans les études cliniques, une séroconversion a été observée 30 jours après la première dose chez 99 % des sujets vaccinés. Dans un sous-ensemble d'études cliniques visant à étudier la cinétique de la réponse immunitaire, une séroconversion précoce et rapide a été démontrée après l'administration d'une seule dose d'Havrix™ chez 79 % des sujets au jour 13, 86,3 % au jour 15, 95,2 % au jour 17 et 100 % au jour 19, ce qui représente un délai plus court que la période d'incubation moyenne de l'hépatite A (4 semaines) (voir également *Données préliminaires de sécurité*).

L'efficacité d'Havrix™ a été évaluée pendant plusieurs épidémies communautaires (Alaska, Slovaquie, Etats-Unis, Royaume-Uni, Israël et Italie). Ces études ont montré que la vaccination avec Havrix™ mettait fin à l'épidémie. Une couverture vaccinale de 80 % a permis d'arrêter l'épidémie en 4 à 8 semaines. Afin de garantir une protection à long terme, une dose de rappel doit être administrée de 6 à 12 mois après la première dose d'Havrix™ 1440 Adult ou d'Havrix™ 720 Junior. Dans les essais cliniques, pratiquement tous les sujets ont été séropositifs un mois après la dose de rappel. Cependant, si la dose de rappel n'est pas administrée de 6 à 12 mois après la dose de primo-vaccination, l'injection de cette dose de rappel peut être différée pendant 5 ans. Dans une étude comparative, une dose de rappel administrée jusqu'à 5 ans après la dose de primo-vaccination a induit des taux d'anticorps similaires à une dose de rappel administrée 6 à 12 mois après la primo-vaccination.

La persistance à long terme des titres d'anticorps contre l'hépatite A après deux doses d'Havrix™ administrées entre 6 à 12 mois d'intervalle a été évaluée. Les données disponibles au bout de 10 ans permettent de prédire que 97 % au moins des sujets seront toujours séropositifs ($> 20 \text{ mIU/ml}$) 25 ans après la vaccination.

Les données actuelles ne justifient pas le besoin d'une vaccination de rappel chez des sujets immunocompétents après un schéma vaccinal en deux injections.

Pharmacocinétique

L'analyse des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

Essais cliniques

Voir rubrique <*Pharmacodynamique*>

Données préliminaires de sécurité

Les tests de sécurité appropriés ont été effectués.

Dans une étude sur 8 primates non humains, les animaux ont été exposés à une souche hétérologue de l'hépatite A et vaccinés 2 jours après l'exposition. Cette vaccination post-exposition a conféré une protection à tous les animaux.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Hydroxyde d'aluminium, acides aminés injectables, phosphate disodique, phosphate monopotassique, polysorbate 20, chlorure de potassium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Incompatibilités

Havrix™ ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou immunoglobulines.

Durée de conservation

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

Précautions particulières de conservation

Havrix™ doit être conservé à une température de $+2^{\circ}\text{C}$ à $+8^{\circ}\text{C}$.

Ne pas mettre au congélateur. Jeter le vaccin s'il a été congelé.

Informations supplémentaires sur la stabilité :

Les données suivantes fournissent une indication sur la stabilité du vaccin mais ne sont pas des recommandations de conservation. Havrix™ en présentation de dose unique a été conservé à une température de $+27^{\circ}\text{C}$ pendant 3 semaines sans perte significative de son efficacité.

Advertencias y precauciones

Como ocurre con otras vacunas, se debe posponer la administración de Havrix™ en personas con una enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. Es posible que algunas personas se encuentren en el periodo de incubación de una infección por hepatitis A en el momento de la vacunación. No se sabe si en estos casos Havrix™ previene la hepatitis A.

En pacientes sometidos a hemodialisis y en personas con un sistema inmunológico deficiente puede que no se obtengan títulos de anticuerpos anti-VHA adecuados tras la dosis única de Havrix™. Por tanto, estos pacientes podrán requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Havrix™ contiene pequeñas cantidades de neomicina. La vacuna deberá utilizarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a este antibiótico. Como con todas las vacunas inyectables, se debe tener a disposición inmediata el tratamiento médico y supervisión adecuados en el raro caso que se presenten reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Havrix™ puede administrarse a personas infectadas con el VIH. La seropositividad contra la hepatitis A no resulta una contraindicación.

Interacciones

Dado que Havrix™ es una vacuna inactivada, es poco probable que su utilización concomitante con otras vacunas inactivadas produzca interferencia con las respuestas inmunes.

La administración concomitante con antígenos de la tiroide, fiebre amarilla, cólera (inyectable) o tétanos, no interfere con la respuesta inmune de Havrix™.

La administración concomitante de inmunoglobulinas no perjudica el efecto protector de la vacuna. Cuando se considera necesaria la administración concomitante de otras vacunas o inmunoglobulinas, los productos deberán aplicarse con jeringas y agujas distintas y en diferentes sitios de inyección.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se poseen adecuados datos en humanos sobre el uso de la vacuna durante el embarazo ni estudios de reproducción animal adecuados. Sin embargo, al igual que todas las vacunas virales inactivadas, los riesgos hacia el feto son considerados insignificantes. Havrix™ se debe utilizar durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Lactancia

No se poseen adecuados datos en humanos sobre el uso de la vacuna durante la lactancia ni estudios de reproducción animal adecuados. Aunque el riesgo es considerado insignificante, Havrix™ debería ser administrado durante la lactancia sólo cuando es claramente necesario.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que la vacuna produzca algún efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias.

Reacciones adversas

Datos clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 5300 pacientes.

Las frecuencias por dosis se comunican como:

Muy frecuentes : $\geq 10\%$

Frecuentes : $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Poco frecuentes : $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$

Raras : $\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$

Muy raras : $< 0.01\%$

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes : Infecciones de las vías respiratorias superiores, rinitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: pérdida del apetito

Trastornos sistémicos:

Muy frecuentes: irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Frecuentes: somnolencia

Raras: mareos

Raras: hipotensión, paroesteza

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: síntomas gastrointestinales (como diarrea, náusea, vómito)

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Poco frecuentes: exantema

Raras: prurito

Trastornos musculosqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: migraña, anquilosamiento musculosquelético

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga

Frecuentes: hinchazón, malestar, fiebre ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$), reacciones en el sitio de inyección (como induración)

Poco frecuentes: síntomas pseudogripales

Raras: escalofríos

Datos de Poscomercialización

Trastornos inmunológicos

Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones

Trastornos vasculares

Vasculitis

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Edema angioneurótico, urticaria, eritema multiforme

Trastornos musculosqueléticos y del tejido conectivo

Artralgia

Sobredosis

Se han reportado casos de sobredosis durante la vigilancia postcomercialización. Las reacciones adversas reportadas después de la sobredosis fueron similares a las reportadas con la administración normal de la vacuna.

Sobreaviso
Se han reportado casos de sobredosis durante la vigilancia postcomercialización. Las reacciones adversas reportadas después de la sobredosis fueron similares a las reportadas con la administración normal de la vacuna.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna contra la hepatitis A, código ATC J07BC02

Havrix™ confiere inmunización contra el VHA mediante la estimulación de respuestas inmunitarias específicas demostradas por la inducción de anticuerpos frente al VHA.
En los estudios clínicos, el 99% de las personas vacunadas presentó una seroconversión 30 días después de la primera dosis. En un subconjunto de estudios clínicos en los que se estudió la cinética de la respuesta inmunitaria, se demostró una seroconversión temprana y rápida tras la administración de una sola dosis de **Havrix™** en el 79% de las personas vacunadas en el día 13, el 86,3% en el día 15, el 95,2% en el día 17 y del 100% en el día 19, tiempo menor que el período de incubación medio de la hepatitis A (4 semanas). (Véase asimismo *Datos de seguridad preclínica*)
Se evaluó la eficacia de **Havrix™** en diversos brotes extrahospitalarios (Alaska, Estevagüia, USA, Reino Unido, Israel e Italia). Estos estudios demostraron que la vacunación con **Havrix™** acababa con los brotes. Una protección de vacunación del 80% acabó con los brotes en el plazo de 4 a 8 semanas.

A fin de garantizar la protección a largo plazo, deberá administrarse una dosis de refuerzo a los 6 - 12 meses de la primera dosis de **Havrix™ 1440 Adult** o **Havrix™ 720 Junior**. En los ensayos clínicos, virtualmente, todas las personas vacunadas eran seropositivas un mes después de la dosis de refuerzo.

Sin embargo, si la dosis de refuerzo no se ha administrado a los 6 - 12 meses de la primera dosis, la administración de esta dosis de refuerzo puede retrasarse hasta los 5 años. En un ensayo comparativo, una dosis de refuerzo administrada hasta 5 años después de la primera dosis ha demostrado inducir niveles de anticuerpos similares a los de una dosis de refuerzo administrada entre los 6 y 12 meses después de la primera dosis.

Se ha evaluado la persistencia a largo plazo de títulos de anticuerpos frente a la hepatitis A después de 2 dosis de **Havrix™** administradas con un intervalo de 6 a 12 meses. Los datos disponibles después de 10 años permiten predecir que al menos el 97% de los sujetos seguirán siendo seropositivos (>20 mIU/ml) 25 años después de la vacunación.
Los datos actuales no apoyan la necesidad de una vacuna de refuerzo entre los sujetos inmunocompetentes después de un ciclo de vacunación de 2 dosis.

Farmacocinéticas

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

Estudios clínicos

Ver la Sección "Farmacodinamia".

Datos de seguridad preclínica

Se han realizado las pruebas sobre seguridad adecuadas.

En un experimento en 8 primates, los animales fueron expuestos a una cepa heteróloga de hepatitis A y vacunados 2 días después de la exposición. Esta vacunación después de la exposición produjo la protección de todos los animales.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de excipientes

Hidróxido de aluminio, aminoácidos para inyección, fosfato disódico, fosfato monopotásico, polisorbato 20, cloruro de potasio, cloruro de sodio, agua para inyectables.

Incompatibilidades

Havrix™ no se debe mezclar con otras vacunas o immunoglobinas en la misma jeringa.

Período de caducidad

La fecha de caducidad se indica en la etiqueta y en el envase.

Precauciones especiales de conservación

Havrix™ se debe conservar entre +2°C y +8°C.

No Congelar

Descartar la vacuna si ha sido congelada.

Información adicional sobre la estabilidad:

Los datos experimentales siguientes proporcionan información sobre la estabilidad de la vacuna y no son recomendaciones de almacenamiento: El monodosis de **Havrix™** se mantiene a una temperatura de +37°C durante 3 semanas sin una pérdida de actividad significativa.

Naturaleza y contenido del envase

Durante el almacenamiento, el contenido puede presentar un fino depósito blanquecino y un sobreandante transparente incoloro.
Havrix™ se presenta en un vial de vidrio o en jeringa de vidrio prellenada. Los viales y jeringas se fabrican con vidrio neutro tipo I y cumplen con los requisitos de la Farmacopea Europea.

Instrucciones para el Empleo/Manejo

Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente la vacuna para detectar la presencia de partículas extrañas y/o cambios en la apariencia física. Antes de utilizar **Havrix™** se deberá agitar bien la jeringa/vial para obtener una suspensión ligeramente blanquecina opaca.

Desechar la vacuna, si el contenido aparece con otro aspecto.

Para información adicional, favor de referirse al fabricante.

No todas las presentaciones existen en todos los países.

Havrix es una marca registrada del Grupo de Compañías GlaxoSmithKline.

International Product Information version 6 (09/02/2011)
©2011 GlaxoSmithKline group of companies

Manufacturer/Fabricant/Fabricante:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.
Tel: (32.2) 656 81 11 Fax: (32.2) 656 80 00



Havrix™ 1440 Adult / 720 Junior

Vacuna antihépatitis A (inactivada)

COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUANTITATIVA

Havrix™, la vacuna del virus de la hepatitis A, es una suspensión estéril que contiene el virus de la hepatitis A (cepaa del virus de la hepatitis A HM 175) inactivado con formaldehído y adsorbido en hidróxido de aluminio.

El virus es propagado en células diploides humanas MRC-5. Antes de proceder a la extracción viral, las células se lavan cuidadosamente para eliminar los componentes del medio de cultivo. Después se obtiene una suspensión de virus mediante lisis de las células, seguido de purificación, empleando técnicas de ultrafiltración y cromatografía en gel. Los virus se inactivan con formaldehído.

Havrix™ cumple con los requisitos de la Organización Mundial de la Salud para la vacuna contra la hepatitis A (inactivada).

Havrix™ contiene una suspensión estéril purificada del virus de la hepatitis A inactivado; el contenido de antigeno viral se determina mediante el ensayo ELISA.

Havrix™ 1440 Adult es estandarizada para asegurar un contenido viral de no menos de 1440 Unidades ELISA de antígeno viral en 1,0 ml.

Havrix™ 720 Junior es estandarizada para asegurar un contenido viral de no menos de 720 Unidades ELISA de antígeno viral en 0,5 ml.

FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inyección.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

Havrix™ está indicado para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) en personas en riesgo de exposición al VHA.

Havrix™ no previene la infección de hepatitis causada por otros agentes tales como el virus de la hepatitis B, hepatitis C, hepatitis E y otros patógenos conocidos que pueden infectar el hígado.

En zonas de baja a media prevalencia de hepatitis A, la inmunización con **Havrix™** está especialmente recomendada en sujetos que están o estarán expuestos a un elevado riesgo de infección, como es el caso de:

Viageros. Personas que se desplazan a zonas en las que la prevalencia de la hepatitis A es elevada. Dichas zonas incluyen África, Asia, la cuenca Mediterránea, Oriente Medio, América Central y Sudamérica.

Fuerzas Armadas. El personal de las Fuerzas Armadas que se desplaza a zonas altamente endémicas o a zonas con un bajo nivel higiénico poseen un mayor riesgo de infección por el VHA. Se recomienda una inmunización activa para tales individuos.

Individuos con riesgo profesional de hepatitis A o con riesgo elevado de transmisión. Se incluye personal en centros de cuidado infantil, personal médico, paramédico y de enfermería en hospitales e instituciones, en especial unidades de gastroenterología y pediatría, trabajadores de aguas residuales, manipuladores de alimentos, entre otros.

Individuos con riesgo elevado debido a su comportamiento sexual. Homosexuales, personas con múltiples compañeros sexuales.

Hemofílicos.

Individuos que abusan de Drogas Inyectables.

Contactos con Personas Infectadas. Puesto que la transmisión del virus en personas infectadas puede ocurrir durante un período prolongado, se recomienda la inmunización activa de personas con un contacto cercano.

Individuos que requieren protección como parte del control de un brote de hepatitis A o debido a una morbilidad elevada en una región.

Los grupos de población específica que se sabe poseen una mayor incidencia de hepatitis A.

Por ejemplo, Indios Americanos, Esquimeses, epidemias del VHA reconocidas en una comunidad.

Individuos que padecen enfermedad hepática crónica o que presentan el riesgo de desarrollar enfermedad hepática crónica (p. ej., portadores crónicos de Hepatitis B (HB) y Hepatitis C (HC) y personas que abusan del alcohol).

En zonas de media a alta prevalencia de la hepatitis A (por ej., África, Asia, la cuenca mediterránea, el Oriente Medio, América Central y Sudamérica), los individuos susceptibles deben ser considerados para su inmunización activa. Esto incluye a los niños y adolescentes especialmente en grupos de alto nivel socio-económico y en áreas urbanas.

Posología y administración

Posología

Vacunación primaria

- Adultos a partir de 19 años de edad y en adelante.

Una dosis única de **Havrix™ 1440 Adult** (1 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad hasta los 18 años inclusive.

Una dosis única de **Havrix™ 720 Junior** (0,5 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

Vacunación de refuerzo

Tras la vacunación primaria con **Havrix™ 1440 Adult** o **Havrix™ 720 Junior**, se recomienda una dosis de refuerzo a fin de garantizar la protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo deberá administrarse en cualquier momento entre los 6 meses y los 5 años, pero preferiblemente entre 6 y 12 meses después de la primera dosis (véase *Farmacodinamia*).

Método de administración

Havrix™ se debe administrar por vía intramuscular. En adultos, adolescentes y niños mayores la vacuna debe inyectarse en la región deltoides; en los niños muy pequeños en la cara anterolateral del muslo.

La vacuna no debe administrarse en la región glútea.

La vacuna no debe administrarse de forma subcutánea/intradérmica, dado que la administración por estas rutas puede producir una respuesta de anticuerpos anti-VHA menor a la óptima.

Havrix™ no deberá administrarse por vía intravascular bajo ninguna circunstancia.

Havrix™ debe administrarse con precaución en sujetos con trombocitopenia o alteración hemorrágica, puesto que en estos sujetos puede producirse sangrado tras la administración intramuscular. Se aplicará una presión firme en el lugar de la inyección (sin frotar) durante un mínimo de dos minutos.

Contraindicaciones

No se debe administrar **Havrix™** a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna (véase *Composición cualitativa y cuantitativa* y *Lista de excipientes*), ni a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración anterior de **Havrix™**.