

**Interações medicamentosas e outras formas de interação**  
Havix é uma vacina inativada, portanto, o seu uso concomitante com outras vacinas inativadas não deve interferir nas respostas imunes.

A Havix pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas: febre tifoide, febre amarela, cólera (injetável), tétano, ou com vacinas monovalentes e combinadas compostas por sarampo, caxumba, rubéola e varíola.

A administração concomitante de imunoglobulinas não interfere no efeito protetor da vacina.

Quando considerada necessária a administração concomitante de outras vacinas ou de imunoglobulinas, devem-se administrar os produtos com diferentes seringas e agulhas e em diferentes locais de aplicação.

#### Gravidez e lactação

**Gravidez**  
Não há dados suficientes disponíveis sobre o uso durante a gravidez em humanos e estudos de reprodução animal adequados. Apesar de se considerar para as outras vacinas de vírus inativado que o risco para o feto pode ser mínimo, Havix só deve ser usada durante a gravidez se estreitamente necessário.

**Lactação**  
Não há dados suficientes disponíveis sobre o uso durante a lactação em humanos e estudos de reprodução animal adequados. Embora a risca possa ser considerado mínimo, Havix só deve ser administrada em lactantes se estreitamente necessário.

**Reações adversas**

A frequência por dose está definida abaixo:  
Muito comum: ≥ 10%  
Comum: ≥ 1% < 10%  
Incomum: ≥ 0,1% e < 1%

Raro: ≥ 0,01% e < 0,1%  
Muito raro: < 0,01%

**Dados dos estudos clínicos**  
Infecções e infestações  
Incomum: infecção do trato respiratório superior, rinite

Distúrbios metabólicos e nutricionais  
Comum: perda do apetite  
Distúrbios psiquiátricos

Muito comum: irritabilidade  
Distúrbios do sistema nervoso  
Muito comum: cefaleia  
Comum: sonolência  
Incomum: tontura  
Raros: hipotonia, parestesia  
Distúrbios gastrointestinais

Comum: sintomas gastrointestinais (como, diarreia, náuseas, vômitos)  
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos  
Incomum: erupção cutânea  
Rare: prurido

Distúrbios musculosqueléticos e do tecido conjuntivo  
Incomum: mal-estar, dor e desconforto no local da administração

Muito comum: dor ou vermelhidão no local da injeção, fadiga  
Comuns: mal-estar, febre (≥ 37,5 °C), reação no local da injeção (como inchão ou endurecimento)

Incomum: sintomas semelhantes aos da gripe  
Rare: calafrios

**Vigilância pós-comercialização**

Distúrbios do sistema imune  
Anafilaxia, reações alérgicas, incluindo reações anafilactoides e semelhantes à doença sérica.

Distúrbios do sistema nervoso

Convulsões

Distúrbios vasculares

Vasculite

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Edema angioneurótico, urticária, eritema multiforme

Distúrbios musculosqueléticos e do tecido conjuntivo

Artralgia

**PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**  
Propriedades farmacodinâmicas

Havix confere imunidade contra a infecção por vírus da hepatite A (VHA) estimulando respostas imunes específicas por meio da produção de anticorpos contra o VHA.

**Resposta imune**

Em estudos clínicos, foram obtidos anticorpos humorais específicos contra o VHA em 99% das pessoas vacinadas, 30 dias após a administração da primeira dose. Num subconjunto de estudos clínicos no qual a cinética da resposta imune foi estudada, uma seroconversão precoce e rápida foi demonstrada após a administração de dose única de Havix em 79% dos vacinados no 1º dia, 86,3% no 15º dia, 95,2% no 17º dia e 100% no 19º dia, um período menor do que a média do período de incubação da hepatite A (4 semanas).

**Persistência da resposta imune**

Com o objetivo de assegurar proteção de longo prazo, uma dose de reforço deve ser administrada entre 6 a 12 meses após a vacinação primária com Havix 1440 Adult ou Havix 720 Junior. Em estudos clínicos virtualmente todos os vacinados tornaram-se soropositivos um mês após a dose de reforço.

No entanto, se a dose de reforço não foi administrada entre 6 a 12 meses após a primeira dose, a administração da dose de reforço pode ser adiada por até 5 anos. Em um estudo comparativo, uma dose de reforço administrada até 5 anos após a vacinação primária induziu níveis de anticorpos similares aos da dose de reforço administrada entre 6 a 12 meses após a vacinação primária.

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A, é a lista de reações adversas mais comuns**

**Lísta, que, para a hepatite A**

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 17 years allows prediction that at least 95% (95% CI: 88% - 99%) and 90% (95% CI: 82% - 95%) of subjects will remain seropositive ( $\geq 15$  mIU/ml) 30 and 40 years after vaccination, respectively. Current data do not support the need for further booster vaccination among immunocompetent subjects after a 2-dose vaccination course.

#### Efficacy of Havix for outbreak control

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

#### Impact of mass vaccination on disease incidence

A reduction in the incidence of hepatitis A has been observed in countries where a two-dose Havix immunisation programme was implemented in children in their second year of life.

- In Israel, two retrospective database studies showed 88% and 95% reduction in hepatitis A incidence in the general population 5 and 8 years after the implementation of the vaccination programme, respectively. Data from National Surveillance also showed a 95% reduction in hepatitis A incidence as compared to the pre-vaccination era.
- In Panama, a retrospective database study showed a 90% reduction in reported hepatitis A incidence in the vaccinated population, and 87% in the general population, 3 years after implementation of the vaccination programme. In paediatric hospitals in Panama City, confirmed acute hepatitis A cases were no longer diagnosed 4 years after implementation of the vaccination programme.
- The observed reductions in hepatitis A incidence in the general population (vaccinated and non-vaccinated) in both countries demonstrate herd immunity.

#### PHARMACEUTICAL PARTICULARS

##### Incompatibilities

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

##### Shelf life

The expiry date is indicated on the label and packaging.

##### Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze; discard if vaccine has been frozen.

Store in the original package in order to protect from light.

Stability data indicate that Havix is stable at temperatures up to 25°C for 3 days. These data are intended to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursion only.

##### Nature and contents of container

- Havix 1400 Adult: 1 ml of suspension in a vial (type I glass) for 1 dose with a stopper (butyl rubber) - pack sizes of 1, 10, 25 and 100.

- Havix 720 Junior: 0.5 ml of suspension in a vial (type I glass) for 1 dose with a stopper (butyl rubber) - pack sizes of 1, 10, 25 and 100.

Not all pack sizes may be marketed.

##### Special precautions for disposal and other handling

The vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect prior to administration.

Before use of Havix, the vial should be well shaken to obtain a slightly opaque white suspension. Discard the vaccine if the content appears otherwise.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

##### Vaccine Vial Monitor (see VVM pictogram at the end of the leaflet)

The Vaccine Vial Monitor (VVM) is part of the label used for all Havix batches supplied by GlaxoSmithKline Biologicals. The colour dot that appears on the label of the vial is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the ring, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the ring or of a darker colour than the ring, then the vial should be discarded. It is absolutely critical to ensure that the storage conditions specified above in particular the cold chain are complied with. GlaxoSmithKline Biologicals will assume liability in the event Havix has not been stored in compliance with the storage instructions.

For further information, please contact the manufacturer.

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

## Havix 1440 Adult / Havix 720 Junior

#### DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

##### Havix 1440 Adult suspension injectable

##### Havix 720 Junior suspension injectable

##### Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)

#### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (1 ml) de Havix 1440 Adult contient :

Virus de l'hépatite A (inactivé)<sup>1</sup> 1440 unités ELISA

1 Produit sur des cellules diploïdes humaines (MRC-5)

2 Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté 0,50 milligramme Al<sup>3+</sup>

Une dose (0,5 ml) d'Havix 720 Junior contient :

Virus de l'hépatite A (inactivé)<sup>1</sup> 720 unités ELISA

1 Produit sur des cellules diploïdes humaines (MRC-5)

2 Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté 0,25 milligramme Al<sup>3+</sup>

Exipients : solution injectable d'acides aminés, phosphate disodique, phosphate monopotassique, polysorbate 20, chlorure de potassium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Résidu du processus de fabrication : sulfate de néomycine.

Havix est une suspension liquide trouble. Un fin dépôt blanc avec un surtenseur incolore limpide peut être observé pendant la conservation.

#### DONNÉES CLINIQUES

##### Indications thérapeutiques

Havix est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA) chez les patients ayant un risque d'exposition au VHA.

Havix protège pas contre l'infection causée par d'autres agents tels que le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le virus de l'hépatite E ou par d'autres pathogènes connus pour provoquer une infection hépatique.

Dans les régions de prévalence faible à intermédiaire de l'hépatite A, l'immunisation avec Havix est particulièrement recommandée chez les sujets présentant ou susceptibles de présenter un risque accru d'infection, tels que les :

Voyageurs. Personnes se rendant dans des régions où le taux de prévalence de l'hépatite A est élevé. Ces régions sont l'Afrique, l'Asie, le bassin méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Amérique centrale et du Sud.

Forces armées. Le personnel des forces armées qui séjourne à la forte endémie ou dans les régions à faible niveau d'hygiène à un risque accru d'infection par le VHA. La vaccination est indiquée chez ces sujets.

Personnes pour lesquelles l'hépatite A constitue un risque professionnel ou pour lesquelles il existe un risque plus élevé de transmission. Ce sont notamment les employés des crèches, le personnel infirmier, médical et paramédical dans les hôpitaux et institutions, en particulier les services de gastro-entérologie et de pédiatrie, le personnel de traitements des eaux usées (égoutiers, époueurs), les manipulateurs d'aliments, etc.

Personnes ayant un risque accru en raison de leur comportement sexuel. Homosexuels, personnes ayant des partenaires sexuels multiples.

Hémophiles.

Toxico-maniac. L'excrétion du virus par les sujets infectés pouvant se produire pendant une période prolongée, la vaccination des contacts proches est recommandée.

Personnes ayant besoin d'une protection dans le cadre du contrôle d'une épidémie d'hépatite A ou en raison d'une morbidité élevée au niveau régional.

Groupe de populations particulières connues pour présenter une incidence élevée d'hépatite A. Par exemple, Amérindiens, Eskimos, épidémies communautaires d'infection par le VHA reconnues.

Sujets atteints ou présentant un risque d'hépatopathie chronique (par exemple sujets présentant une hépatite B ou C chronique et sujets alcooliques). L'hépatite A a tendance à aggraver l'évolution de la hépatopathie chronique.

Dans les régions de prévalence intermédiaire à élevée d'hépatite A (par exemple Afrique, Asie, bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Amérique centrale et du Sud), la vaccination peut être envisagée chez les sujets à risque.

##### Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### • Primovaccination

- Adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus

La primovaccination consiste dans l'administration d'une dose unique d'Havix 1440 Adult (1 ml de suspension).

- Enfants et adolescents âgés de 1 à 15 ans inclus\*

La primovaccination consiste dans l'administration d'une dose unique d'Havix 720 Junior (0,5 ml de suspension).

\* Les adolescents jusqu'à 18 ans inclus peuvent recevoir une dose unique d'Havix 720 Junior.

##### • Vaccination de rappel

Après la primovaccination avec Havix 1440 Adult ou Havix 720 Junior, une dose de rappel est recommandée afin de garantir une protection à long terme. Cette dose de rappel sera administrée à tout moment de 6 mois à 5 ans après la primovaccination, mais de préférence 6 à 12 mois après la première dose (voir Propriétés pharmacodynamiques).

##### Mode d'administration

Havix doit être administré par voie intramusculaire.

Le vaccin doit être injecté dans la région du deltoides chez les adultes et les enfants, et dans la partie antéro-latérale de la cuisse chez les jeunes enfants.

Le vaccin ne doit pas être administré dans le muscle fessier.

Le vaccin ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intradermique, car la réponse immunitaire contre le VHA peut ne pas être optimale en cas d'administration par ces voies.

Havix ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

Havix doit être administré avec prudence aux sujets présentant une thrombopénie ou une coagulopathie en raison du risque de saignement susceptible de survenir après une injection intramusculaire chez ces sujets. Une pression ferme doit être exercée sur le site d'injection (sans frotter) pendant au moins deux minutes.

##### Contre-indications

Havix ne doit pas être administré à des sujets présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin (voir Composition qualitative et quantitative) ou à des sujets ayant présenté des signes d'hyper-sensibilité après une administration précédente du vaccin.

##### Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec les autres vaccins, l'administration d'Havix doit être différée chez les sujets présentant un syndrome fébrile aigu sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure ne constitue pas une contre-indication à la vaccination.

Il est possible qu'un sujet soit en période d'incubation d'une infection par le virus de l'hépatite A au moment de la vaccination. On ne sait pas si Havix préviendra l'hépatite A dans ce cas.

Chez les sujets sous hémodialyse et chez les sujets immunodéprimés, des titres d'anticorps anti-VHA adéquats peuvent ne pas être obtenus après une dose unique d'Havix et l'administration de doses supplémentaires du vaccin peut donc être nécessaire chez ces sujets.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance dans le cas où une réaction anaphylactique rare surviendrait après l'administration du vaccin.

Une synovite (épanouissement) peut survenir après, voire avant toute vaccination, en réponse psychogène à l'injection avec une aiguille. Il est important de prendre des précautions afin d'éviter une blessure en cas d'évanouissement.

La synovite peut être administré chez les sujets infectés par le VHA.

La séronegativité pour le VHA ne constitue pas une contre-indication.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Havix étant un vaccin inactif, il est peu probable que son administration concomitante avec d'autres vaccins n'entraîne aucune interférence avec les réponses immunitaires.

Havix peut être co-administré avec l'un quelconque des vaccins suivants : typhoïde, fièvre jaune, choléra (vaccin injectable), tétanos, ou avec les vaccins monovalents ou combinés contenant les valences rougeole, oreillons, rubéole et varicelle.

L'administration concomitante d'immunoglobulines ne diminue pas l'effet protecteur du vaccin.

Si l'administration concomitante d'autres vaccins ou d'immunoglobulines est jugée nécessaire, les produits doivent être administrés à des sites d'injection séparés en utilisant des seringues et aiguilles différentes.

##### Grossesse et allaitement

Il n'existe ni de données humaines pertinentes sur l'utilisation pendant la grossesse, ni d'études de reproduction pertinentes chez l'animal. Cependant, avec tous les vaccins à virus inactif, les risques pour le fœtus sont considérés comme négligeables. Havix ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement

Il n'existe ni de données pertinentes sur l'utilisation pendant l'allaitement, ni d'études de reproduction pertinentes chez l'animal. Bien que le risque puisse être considéré comme négligeable, Havix ne doit être utilisé pendant l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

##### Effets indésirables

Tous les effets indésirables sont définis comme suit :

Très fréquent :  $\geq 10\%$

Fréquent :  $\geq 1\% < 10\%$

Peu fréquent :  $\geq 0,1\% < 1\%$

Rare :  $\geq 0,01\% < 0,1\%$

Très rare :  $< 0,01\%$

##### Données des études cliniques

Pour la sécurité et l'efficacité de Havix, voir le pictogramme de la PCV à la fin de la notice.

La sécurité de Havix est évaluée par rapport à celle de l'agent comparateur, la vacuna Havix.

En cas de réaction adverse, il convient de faire une déclaration à la Commission nationale de Vigilance Sanitaire (CNVS) ou à l'autorité régionale de santé.

Les données de l'étude de Havix sont comparées avec celles de l'agent comparateur, la vacuna Havix.

Les données de l'étude de Havix sont comparées avec celles de l'agent comparateur, la vacuna Havix.

Les données de l'étude de Havix sont comparées avec celles de l'agent comparateur, la vacuna Havix.

Les données de l'étude de Havix sont comparées avec celles de l'agent comparateur, la vacuna Havix.

Les données de l'étude de Havix sont comparées avec celles de l'agent comparateur, la vacuna Havix.

Les données de l'étude de Havix sont comparées avec celles de l'agent comparateur, la vacuna Havix.

Les données de l'étude de Havix sont comparées avec celles de l'agent comparateur, la vacuna Havix.

Les données de l'étude de Havix sont comparées avec celles de l'agent comparateur, la vacuna Havix.

Les données de l'étude de Havix sont comparées avec celles de l'agent comparateur, la vacuna Havix.

Les données de l'étude de Havix sont comparées avec celles de l'agent comparateur, la vacuna Havix.

Les données de l'étude de Havix sont

Following pages contain larger font text version of the product insert.

## **WHO PRODUCT INFORMATION**

## **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Havrix 1440 Adult suspension for injection  
Havrix 720 Junior suspension for injection  
Hepatitis A (inactivated) vaccine (adsorbed)

## **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

One dose (1 ml) of Havrix 1440 Adult contains:

Hepatitis A virus (inactivated)<sup>1,2</sup> 1440 ELISA Units

<sup>1</sup>Produced on human diploid (MRC-5) cells

<sup>2</sup>Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated 0.50 milligrams Al<sup>3+</sup>

One dose (0.5 ml) of Havrix 720 Junior contains:

Hepatitis A virus (inactivated)<sup>1,2</sup> 720 ELISA Units

<sup>1</sup>Produced on human diploid (MRC-5) cells

<sup>2</sup>Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated 0.25 milligrams Al<sup>3+</sup>

Excipients: Amino acids for injections, disodium phosphate, monopotassium phosphate, polysorbate 20, potassium chloride, sodium chloride, water for injections.

Neomycin sulphate is present as a residue from the manufacturing process.

Havrix is a turbid liquid suspension. Upon storage, a fine white deposit with a clear colourless supernatant can be observed.

## **CLINICAL PARTICULARS**

### **Therapeutic 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 and Hepatitis C chronic carriers and alcohol abusers). Hepatitis A tends to compromise the outcome of the chronic liver disease.

In areas of intermediate to high prevalence of hepatitis A (e.g. Africa, Asia, the Mediterranean basin, the Middle East, Central and South America) susceptible individuals may be considered for active immunisation.

### **Posology and method of administration**

#### **Posology**

- **Primary vaccination**

- **Adults and adolescents 16 years of age and above**

A single dose of Havrix 1440 Adult (1 ml suspension) is used for primary immunisation.

- **Children and adolescents from 1 year up to and including 15 years of age\***

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

\*It is acceptable for adolescents up to and including 18 years of age to receive a single dose of Havrix 720 Junior.

- **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 Pharmacodynamic properties).

### **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), or to subjects having shown signs of hypersensitivity after previous administration of Havrix.

### **Special warnings and precautions for use**

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 contraindication 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.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available 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 contraindication.

### **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

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

Havrix can be given concomitantly with any of the following vaccines: typhoid, yellow fever, cholera (injectable), tetanus, or with monovalent and combination vaccines comprised of measles, mumps, rubella and varicella.

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**

#### **Pregnancy**

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.

### **Undesirable effects**

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:  $\geq 0.01\%$  and  $< 0.1\%$   
Very rare:  $< 0.01\%$

## Clinical trial data

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

Arthralgia

## PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### Pharmacodynamic properties

Havrix confers immunisation against HAV by stimulating specific immune responses evidenced by the induction of antibodies against HAV.

Immune response

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 were studied, early and rapid seroconversion was demonstrated following administration of a single dose of Havrix in 79% of vaccinees at day 13, 86.3% 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).

Persistence of the immune response

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 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 17 years allows prediction that at least 95% (95% CI: 88% - 99%) and 90% (95% CI: 82% - 95%) of subjects will remain seropositive ( $\geq 15$  mIU/ml) 30 and 40 years after vaccination, respectively.

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

Efficacy of Havrix for outbreak control

The efficacy of Havrix was evaluated in different community-wide hepatitis A 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.

#### *Impact of mass vaccination on disease incidence*

A reduction in the incidence of hepatitis A was observed in countries where a two-dose Havrix immunisation programme was implemented for children in their second year of life:

- In Israel, two retrospective database studies showed 88% and 95% reduction in hepatitis A incidence in the general population 5 and 8 years after the implementation of the vaccination program, respectively. Data from National Surveillance also showed a 95% reduction in hepatitis A incidence as compared to the pre-vaccination era.
- In Panama, a retrospective database study showed a 90% reduction in reported hepatitis A incidence in the vaccinated population, and 87% in the general population, 3 years after implementation of the vaccination programme. In paediatric hospitals in Panama City, confirmed acute hepatitis A cases were no longer diagnosed 4 years after implementation of the vaccination programme.
- The observed reductions in hepatitis A incidence in the general population (vaccinated and non-vaccinated) in both countries demonstrate herd immunity.

## **PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **Incompatibilities**

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

### **Shelf life**

The expiry date is indicated on the label and packaging.

### **Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze; discard if vaccine has been frozen.

Store in the original package in order to protect from light.

Stability data indicate that Havrix is stable at temperatures up to 25°C for 3 days. These data are intended to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursion only.

### **Nature and contents of container**

- Havrix 1440 Adult: 1 ml of suspension in a vial (type I glass) for 1 dose with a stopper (butyl rubber) - pack sizes of 1, 10, 25 and 100.
- Havrix 720 Junior: 0.5 ml of suspension in a vial (type I glass) for 1 dose with a stopper (butyl rubber) - pack sizes of 1, 10, 25 and 100.

Not all pack sizes may be marketed.

### **Special precautions for disposal and other 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 should be well shaken to obtain a slightly opaque white suspension. Discard the vaccine if the content appears otherwise.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

### **Vaccine Vial Monitor (see VVM pictogram at the end of the leaflet)**

The Vaccine Vial Monitor (VVM) is part of the label used for all Havrix batches supplied by GlaxoSmithKline Biologicals. The colour dot that appears on the label of the vial is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the ring, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the ring or of a darker colour than the ring, then the vial should be discarded.

It is absolutely critical to ensure that the storage conditions specified above (in particular the cold chain) are complied with. GlaxoSmithKline Biologicals will assume no liability in the event Havrix has not been stored in compliance with the storage instructions.



Inner square lighter than outer circle. **If the expiry date has not been passed, USE the vaccine.**



At a later time, inner square still lighter than outer circle. **If the expiry date has not been passed, USE the vaccine.**



**Discard point:** Inner square matches colour of outer circle. **DO NOT use the vaccine.**



**Beyond the discard point:** Inner square darker than outer ring. **DO NOT use the vaccine.**

For further information, please contact the manufacturer.

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

**WHO Product Information**

Version number: GDS012/WHO Product Information 04/ Date of issue: 14/03/2018

©2018 GSK group of companies or its licensor

**Manufacturer:**

*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

## **INFORMACIÓN DEL PRODUCTO DE LA OMS**

## NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Havrix 1440 Adult suspensión inyectable  
Havrix 720 Junior suspensión inyectable  
Vacuna (inactivada) antihepatitis A (adsorbida)

## COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (1 ml) de Havrix 1440 Adult contiene:

Virus de la hepatitis A (inactivado) <sup>1,2</sup>	1440 unidades ELISA
<sup>1</sup> Producido en células diploides humanas (MRC-5)	
<sup>2</sup> Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado	0,50 miligramos Al <sup>3+</sup>

Una dosis (0,5 ml) de Havrix 720 Junior contiene:

Virus de la hepatitis A (inactivado) <sup>1,2</sup>	720 unidades ELISA
<sup>1</sup> Producido en células diploides humanas (MRC-5)	
<sup>2</sup> Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado	0,25 miligramos Al <sup>3+</sup>

Excipientes: aminoácidos para inyección, fosfato disódico, fosfato monopotásico, polisorbato 20, cloruro de potasio, cloruro de sodio, agua para inyección.

El sulfato de neomicina está presente como residuo del proceso de fabricación.

Havrix es una suspensión líquida turbia. Al almacenarse, puede observarse un fino depósito blanco y un sobrenadante incoloro transparente.

## DATOS CLÍNICOS

### Indicaciones terapéuticas

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

Havrix no previene la infección por hepatitis causada por otros agentes, como el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis E u otros agentes patógenos que se sabe infectan el hígado.

En zonas donde la hepatitis A tiene una prevalencia de baja a intermedia, se recomienda la inmunización con Havrix especialmente en personas que están o estarán expuestas a un mayor riesgo de infección, como en los siguientes casos:

**Viajeros.** Personas que viajen a zonas en las que la prevalencia de la hepatitis A es elevada. Estas zonas incluyen África, Asia, la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio, América Central y América del Sur.

**Fuerzas armadas.** El personal de las fuerzas armadas que viaje a zonas altamente endémicas o a zonas con condiciones higiénicas deficientes estará expuesto a un mayor riesgo de infección por el VHA. Para estas personas está indicada la inmunización activa.

**Personas con riesgo profesional de exposición a la hepatitis A o con mayor riesgo de transmisión.** Entre ellas se incluyen los empleados de guarderías, el personal médico, paramédico y de enfermería de hospitales e instituciones, en especial las unidades de gastroenterología y pediatría, los trabajadores de aguas residuales, y personas que manipulan alimentos, entre otros.

**Personas con riesgo elevado debido a su comportamiento sexual.** Homosexuales, personas con múltiples parejas sexuales.

**Hemofílicos.**

**Individuos que abusan de drogas inyectables.**

**Contactos de personas infectadas.** Puesto que la diseminación del virus en las personas infectadas puede durar un período prolongado, se recomienda la inmunización activa de las personas en contacto cercano con la persona infectada.

**Personas que requieren protección como parte del control de un brote epidémico de hepatitis A o a causa de una morbilidad regional elevada.**

**Grupos de poblaciones específicas que se sabe presentan una mayor incidencia de hepatitis A.** Por ejemplo, indios americanos, esquimales, epidemias de VHA reconocidas a escala comunitaria.

**Personas con enfermedad hepática crónica o con riesgo de presentar enfermedad hepática crónica** (p. ej., portadores crónicos de hepatitis B y hepatitis C, y personas que consumen bebidas alcohólicas en exceso). La hepatitis A tiende a comprometer la evolución de la enfermedad hepática crónica.

En zonas donde la hepatitis A tiene una prevalencia de intermedia a alta (p. ej., África, Asia, la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio, América Central y América del Sur), puede considerarse la inmunización activa en las personas propensas a adquirir la enfermedad.

## **Posología y forma de administración**

### **Posología**

- **Vacunación primaria**

- **Adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores**

Se emplea una dosis única de Havrix 1440 Adult (1 ml de suspensión) para la inmunización primaria.

**- Niños y adolescentes a partir del primer año de edad hasta los 15 años inclusive\***

Se emplea una dosis única de Havrix 720 Junior (0,5 ml de suspensión) para la inmunización primaria.

\* Para adolescentes de hasta 18 años de edad inclusive, se considera aceptable la aplicación de una dosis única de Havrix 720 Junior.

**• Vacunación de refuerzo**

Después de la vacunación primaria con Havrix 1440 Adult o Havrix 720 Junior, se recomienda una dosis de refuerzo para asegurar una protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo se administrará en cualquier momento entre los 6 meses y los 5 años, pero preferentemente entre los 6 y 12 meses posteriores a la dosis primaria (ver Propiedades farmacodinámicas).

**Forma de administración**

Havrix es para administración **intramuscular**. En adultos y niños, la vacuna se inyecta en la región deltoidea; en niños pequeños, se aplica en la cara anterolateral del muslo.

La vacuna no debe administrarse en la región glútea.

La vacuna no debe administrarse por vía subcutánea/intradérmica, dado que la administración por estas vías puede ocasionar que la respuesta de anticuerpos anti-VHA sea menor que la óptima.

Havrix no debe administrarse por vía intravascular bajo ninguna circunstancia.

Havrix debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, dado que puede producirse sangrado tras la administración intramuscular en estas personas. Se debe presionar firmemente en el sitio de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

**Contraindicaciones**

Havrix no debe administrarse en personas con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna (ver Composición cualitativa y cuantitativa) ni en personas que hayan presentado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de Havrix.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Como sucede con otras vacunas, debe posponerse la administración de Havrix en personas que padecen de enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor no constituye una contraindicación para la vacunación.

Es posible que algunas personas se encuentren en el período de incubación de una infección por hepatitis A en el momento de la vacunación. Se desconoce si Havrix previene la hepatitis A en dichos casos.

En pacientes hemodializados y en personas con deterioro del sistema inmunitario, es posible que no se obtengan títulos de anticuerpos anti-VHA adecuados después de una dosis única de Havrix; por lo tanto, estos pacientes podrían requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento de tratamiento y supervisión médica adecuados en caso de que se produzca algún evento anafiláctico poco frecuente luego de administrar la vacuna.

Como respuesta psicógena a la inyección con una aguja, puede producirse un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación. Es importante que se implementen los debidos procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Havrix puede administrarse en personas infectadas por el VIH.

La seropositividad contra la hepatitis A no constituye una contraindicación.

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Dado que Havrix es una vacuna inactivada, es poco probable que su utilización concomitante con otras vacunas inactivadas interfiera en las respuestas inmunitarias.

Havrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: tifoidea, fiebre amarilla, cólera (inyectable), tétanos o con vacunas monovalentes o combinadas compuestas de sarampión, paperas, rubeola y varicela.

La administración concomitante de inmunoglobulinas no altera el efecto protector de la vacuna.

Cuando se considere necesaria la administración concomitante de otras vacunas o de inmunoglobulinas, los productos deben aplicarse con jeringas y agujas distintas, y en diferentes sitios de inyección.

### **Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

No se dispone de datos adecuados sobre el uso durante el embarazo en seres humanos ni de estudios sobre reproducción en animales. Sin embargo, como sucede con todas las vacunas virales inactivadas, los riesgos para el feto se consideran insignificantes. El uso de Havrix durante el embarazo debe realizarse únicamente cuando sea claramente necesario.

## **Lactancia**

No se dispone de datos adecuados sobre el uso durante la lactancia en seres humanos ni de estudios sobre reproducción en animales. Si bien el riesgo puede considerarse insignificante, el uso de Havrix durante la lactancia debe realizarse únicamente cuando sea claramente necesario.

## **Reacciones adversas**

Las frecuencias por dosis se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes:	$\geq 10\%$
Frecuentes:	$\geq 1\% \text{ y } < 10\%$
Poco frecuentes:	$\geq 0,1\% \text{ y } < 1\%$
Raros:	$\geq 0,01\% \text{ y } < 0,1\%$
Muy raros:	$< 0,01\%$

## **Datos de ensayos clínicos**

### Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección de las vías respiratorias superiores, rinitis

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: pérdida del apetito

### Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad

### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Frecuentes: somnolencia

Poco frecuentes: mareos

Raros: hipoestesia, parestesia

### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción cutánea

Raros: prurito

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: mialgia, rigidez musculoesquelética

### Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

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

Frecuentes: malestar, fiebre ( $\geq 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), reacción en el sitio de inyección (como inflamación o induración)

Poco frecuentes: enfermedad pseudogripal

Raros: escalofríos

## **Vigilancia poscomercialización**

### Trastornos del sistema inmunitario

Anafilaxia, reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilactoides y similares a la enfermedad del suero

### Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones

### Trastornos vasculares

Vasculitis

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Edema angioneurótico, urticaria, eritema multiforme

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artralgia

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

Havrix confiere inmunidad contra el VHA mediante la estimulación de respuestas inmunitarias específicas que se manifiestan en la inducción de anticuerpos contra el VHA.

#### Respuesta inmunitaria

En los estudios clínicos, el 99 % de los vacunados 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 luego de la administración de una dosis única de Havrix en el 79 % de los vacunados el día 13, el 86,3 % el día 15, el 95,2 % el día 17 y el 100 % el día 19, que son tiempos menores que el período promedio de incubación de la hepatitis A (4 semanas).

#### Persistencia de la respuesta inmunitaria

A fin de asegurar una protección a largo plazo, debe administrarse una dosis de refuerzo entre los 6 y 12 meses posteriores a la dosis primaria de Havrix 1440 Adult o Havrix 720 Junior. En los ensayos clínicos, prácticamente todos los vacunados fueron seropositivos al cabo de un mes de haber recibido la dosis de refuerzo.

Sin embargo, si no se ha administrado la dosis de refuerzo entre los 6 y 12 meses posteriores a la dosis primaria, la administración de esta dosis de refuerzo puede

retrasarse hasta 5 años. En un ensayo comparativo, se ha demostrado que una dosis de refuerzo administrada hasta 5 años después de la dosis primaria induce niveles de anticuerpos similares a los obtenidos con una dosis de refuerzo administrada entre los 6 y 12 meses posteriores a la dosis primaria.

Se ha evaluado la persistencia a largo plazo de los títulos de anticuerpos contra la hepatitis A luego de 2 dosis de Havrix administradas con una diferencia de 6 a 12 meses. Los datos disponibles después de 17 años permiten predecir que al menos el 95 % (IC del 95%: 88% - 99%) y el 90 % (IC del 95%: 82% - 95%) de los sujetos seguirán siendo seropositivos ( $\geq 15$  mUI/ml) 30 y 40 años después de la vacunación, respectivamente.

Los datos actuales no respaldan la necesidad de una vacunación de refuerzo adicional entre las personas inmunocompetentes luego de un ciclo de vacunación de 2 dosis.

#### Eficacia de Havrix para el control del brote

La eficacia de Havrix se evaluó en diferentes brotes de hepatitis A a escala comunitaria (Alaska, Eslovaquia, EE. UU., Reino Unido, Israel e Italia). Estos estudios demostraron que la vacunación con Havrix logró terminar con los brotes. Una cobertura de vacunación del 80 % terminó con los brotes en un plazo de 4 a 8 semanas.

#### Impacto de la vacunación masiva sobre la incidencia de la enfermedad

Se observó una reducción en la incidencia de la hepatitis A en los países donde se implementó un programa de inmunización con Havrix en dos dosis para niños de dos años de edad:

- En Israel, dos estudios retrospectivos de base de datos mostraron una reducción del 88 % y del 95 % en la incidencia de la hepatitis A en la población general, 5 y 8 años después de la implementación del programa de vacunación, respectivamente. Los datos del Sistema Nacional de Vigilancia también mostraron una reducción del 95 % en la incidencia de la hepatitis A en comparación con la época anterior a la vacunación.
- En Panamá, un estudio retrospectivo de base de datos mostró una reducción del 90 % en la incidencia informada de hepatitis A en la población vacunada, y del 87 % en la población general, 3 años después de la implementación del programa de vacunación. En hospitales pediátricos en la Ciudad de Panamá, ya no se diagnosticaron casos confirmados de hepatitis A aguda 4 años después de la implementación del programa de vacunación.
- Las reducciones observadas en la incidencia de hepatitis A en la población general (vacunados y no vacunados) en ambos países demuestran la inmunidad colectiva.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

## **Incompatibilidades**

Havrix no debe mezclarse con otras vacunas ni con inmunoglobulinas en la misma jeringa.

## **Período de validez**

La fecha de caducidad está indicada en la etiqueta y en el envase.

## **Precauciones especiales de conservación**

Conservar en refrigerador (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar; desechar la vacuna si ha sido congelada.

Conservar el producto en su envase original para protegerlo de la luz.

Los datos de estabilidad indican que Havrix es estable en temperaturas de hasta 25 °C durante 3 días. Con estos datos se pretende guiar a los profesionales de la salud solamente en casos de oscilaciones temporales de la temperatura.

## **Naturaleza y contenido del envase**

- Havrix 1440 Adult: 1 ml de suspensión en vial (vidrio de tipo I) para 1 dosis, con tapón (goma de butilo); presentaciones de 1, 10, 25 y 100 unidades.
- Havrix 720 Junior: 0,5 ml de suspensión en vial (vidrio de tipo I) para 1 dosis, con tapón (goma de butilo); presentaciones de 1, 10, 25 y 100 unidades.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

## **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Antes de la administración, la vacuna debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas extrañas y/o cambios en el aspecto físico.

Antes de utilizar Havrix, se debe agitar bien el vial para obtener una suspensión blanca ligeramente opaca. Desechar la vacuna si el contenido presenta otro aspecto.

Todo producto no utilizado o material desechable debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

## **Monitor del Vial Vacunal (véase el pictograma VVM al final del prospecto)**

El sensor de control del vial de la vacuna (*vaccine vial monitor*, VVM) forma parte de la etiqueta utilizada para todas las partidas de Havrix suministradas por GlaxoSmithKline Biologicals. El punto de color que aparece en la etiqueta del vial es un VVM. Se trata de un punto sensible al tiempo y a la temperatura que sirve de indicador del calor acumulado al que ha estado expuesto el vial. Advierte al usuario final cuando es probable que la exposición al calor haya degradado la vacuna más allá de un nivel aceptable.

La interpretación del VVM es sencilla. Fíjese en el cuadrado central. Su color cambiará progresivamente. Siempre y cuando el color de este cuadrado sea más claro que el color

del anillo, la vacuna puede usarse. En cuanto el color del cuadrado central se torne del mismo color que el del anillo o adquiera una coloración más oscura, el vial debe desecharse.

Es absolutamente fundamental asegurar que se cumplan las condiciones de conservación especificadas anteriormente (en particular, la cadena de frío). GlaxoSmithKline Biologicals no asumirá responsabilidad alguna en caso de que Havrix no se haya almacenado de conformidad con las instrucciones de conservación.



El cuadrado interior es más claro que el círculo exterior. **Si no se ha excedido la fecha de caducidad, USE la vacuna.**



Más tarde, el cuadrado interior sigue siendo más claro que el círculo exterior. **Si no se ha excedido la fecha de caducidad, USE la vacuna.**



**Momento de desechar el producto:** el color del cuadrado interior es igual al del círculo exterior. **NO use la vacuna.**



**Pasado el momento de desechar el producto:** el color del cuadrado interior es más oscuro que el del círculo exterior. **NO use la vacuna.**

Para obtener más información, comuníquese con el fabricante.

Las marcas comerciales son propiedad o tienen licencia del grupo de empresas GSK.

#### **WHO Product Information**

Version number: GDS012/WHO Product Information 04/ Date of issue: 14/03/2018  
©2018 GSK group of companies or its licensor

#### **Manufacturer:**

*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

## **INFORMATIONS SUR LE PRODUIT OMS**

## DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Havrix 1440 Adult suspension injectable  
Havrix 720 Junior suspension injectable  
Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (1 ml) d'Havrix 1440 Adult contient :

Virus de l'hépatite A (inactivé)<sup>1,2</sup> 1440 unités ELISA

<sup>1</sup> Produit sur des cellules diploïdes humaines (MRC-5)

<sup>2</sup> Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté 0,50 milligramme Al<sup>3+</sup>

Une dose (0,5 ml) d'Havrix 720 Junior contient :

Virus de l'hépatite A (inactivé)<sup>1,2</sup> 720 unités ELISA

<sup>1</sup> Produit sur des cellules diploïdes humaines (MRC-5)

<sup>2</sup> Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté 0,25 milligramme Al<sup>3+</sup>

Excipients : solution injectable d'acides aminés, phosphate disodique, phosphate monopotassique, polysorbate 20, chlorure de potassium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Résidu du processus de fabrication : sulfate de néomycine.

Havrix est une suspension liquide trouble. Un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore limpide peut être observé pendant la conservation.

## DONNÉES CLINIQUES

### Indications thérapeutiques

Havrix est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA) chez les patients ayant un risque d'exposition au VHA.

Havrix ne protège pas contre l'infection causée par d'autres agents tels que le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le virus de l'hépatite E ou par d'autres pathogènes connus pour provoquer une infection hépatique.

Dans les régions de prévalence faible à intermédiaire de l'hépatite A, l'immunisation avec Havrix est particulièrement recommandée chez les sujets présentant ou susceptibles de présenter un risque accru d'infection, tels que les :

**Voyageurs.** Personnes se rendant dans des régions où le taux de prévalence de l'hépatite A est élevé. Ces régions sont l'Afrique, l'Asie, le bassin méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Amérique centrale et du Sud.

**Forces armées.** Le personnel des forces armées qui séjourne dans les régions à forte endémie ou dans les régions à faible niveau d'hygiène a un risque accru d'infection par le VHA. La vaccination est indiquée chez ces sujets.

**Personnes pour lesquelles l'hépatite A constitue un risque professionnel ou pour lesquelles il existe un risque plus élevé de transmission.** Ce sont notamment les employés des crèches, le personnel infirmier, médical et paramédical dans les hôpitaux et institutions, en particulier les services de gastro-entérologie et de pédiatrie, le personnel de traitements des eaux usées (égoutiers, éboueurs), les manipulateurs d'aliments, etc.

**Personnes ayant un risque accru en raison de leur comportement sexuel.**  
Homosexuels, personnes ayant des partenaires sexuels multiples.

**Hémophiles.**

**Toxicomanes par voie intraveineuse.**

**Contacts de sujets infectés.** L'excrétion du virus par les sujets infectés pouvant se produire pendant une période prolongée, la vaccination des contacts proches est recommandée.

**Personnes ayant besoin d'une protection dans le cadre du contrôle d'une épidémie d'hépatite A ou en raison d'une morbidité élevée au niveau régional.**

**Groupes de populations particulières connues pour présenter une incidence élevée d'hépatite A.** Par exemple, Amérindiens, Esquimaux, épidémies communautaires d'infection par le VHA reconnues.

**Sujets atteints ou présentant un risque d'hépatopathie chronique** (par exemple sujets présentant une hépatite B ou C chronique et sujets alcooliques). L'hépatite A a tendance à aggraver l'évolution de l'hépatopathie chronique.

Dans les régions de prévalence intermédiaire à élevée d'hépatite A (par exemple Afrique, Asie, bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Amérique centrale et du Sud), la vaccination peut être envisagée chez les sujets à risque.

## **Posologie et mode d'administration**

### **Posologie**

- Primovaccination**

- Adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus**

La primovaccination consiste en l'administration d'une dose unique d'Havrix 1440 Adult (1 ml de suspension).

- Enfants et adolescents âgés de 1 an à 15 ans inclus\***

La primovaccination consiste en l'administration d'une dose unique d'Havrix 720 Junior (0,5 ml de suspension).

\* Les adolescents jusqu'à 18 ans inclus peuvent recevoir une dose unique d'Havrix 720 Junior.

- **Vaccination de rappel**

Après la primovaccination avec Havrix 1440 Adult ou Havrix 720 Junior, une dose de rappel est recommandée afin de garantir une protection à long terme. Cette dose de rappel sera administrée à tout moment de 6 mois à 5 ans après la primovaccination, mais de préférence 6 à 12 mois après la première dose (voir Propriétés pharmacodynamiques).

### **Mode d'administration**

Havrix doit être administré par voie **intramusculaire**. Le vaccin doit être injecté dans la région du deltoïde chez les adultes et les enfants, et dans la partie antéro-latérale de la cuisse chez les jeunes enfants.

Le vaccin ne doit pas être administré dans le muscle fessier.

Le vaccin ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intradermique, car la réponse immunitaire contre le VHA peut ne pas être optimale en cas d'administration par ces voies.

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

Havrix doit être administré avec prudence aux sujets présentant une thrombopénie ou une coagulopathie en raison du risque de saignement susceptible de survenir après une injection intramusculaire chez ces sujets. Une pression ferme doit être exercée sur le site d'injection (sans frotter) pendant au moins deux minutes.

### **Contre-indications**

Havrix ne doit pas être administré à des sujets présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin (voir Composition qualitative et quantitative) ou à des sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité après une administration précédente du vaccin.

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Comme avec les autres vaccins, l'administration d'Havrix doit être différée chez les sujets présentant un syndrome fébrile aigu sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure ne constitue pas une contre-indication à la vaccination.

Il est possible qu'un sujet soit en période d'incubation d'une infection par le virus de l'hépatite A au moment de la vaccination. On ne sait pas si Havrix préviendra l'hépatite A dans ce cas.

Chez les sujets sous hémodialyse et chez les sujets immunodéprimés, des titres d'anticorps anti-VHA adéquats peuvent ne pas être obtenus après une dose unique d'Havrix et l'administration de doses supplémentaires du vaccin peut donc être nécessaire chez ces sujets.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance dans le cas où une réaction anaphylactique rare surviendrait après l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, voire avant toute vaccination, en réponse psychogène à l'injection avec une aiguille. Il est important de prendre des précautions afin d'éviter une blessure en cas d'évanouissement.

Havrix peut être administré chez les sujets infectés par le VIH.

La séropositivité pour le VHA ne constitue pas une contre-indication.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Havrix étant un vaccin inactivé, il est peu probable que son administration concomitante avec d'autres vaccins inactivés entraîne une interférence dans les réponses immunitaires.

Havrix peut être co-administré avec l'un quelconque des vaccins suivants : typhoïde, fièvre jaune, choléra (vaccin injectable), tétonas ; ou avec les vaccins monovalents ou combinés contenant les valences rougeole, oreillons, rubéole et varicelle.

L'administration concomitante d'immunoglobulines ne diminue pas l'effet protecteur du vaccin.

Si l'administration concomitante d'autres vaccins ou d'immunoglobulines est jugée nécessaire, les produits doivent être administrés à des sites d'injection séparés en utilisant des seringues et aiguilles différentes.

### **Grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Il n'existe ni de données humaines pertinentes sur l'utilisation pendant la grossesse, ni d'études de reproduction pertinentes chez l'animal. Cependant, comme avec tous les vaccins à virus inactivé, les risques pour le fœtus sont considérés comme négligeables. Havrix ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

#### **Allaitement**

Il n'existe ni de données pertinentes sur l'utilisation pendant l'allaitement, ni d'études de reproduction pertinentes chez l'animal. Bien que le risque puisse être considéré comme

négligeable, Havrix ne doit être utilisé pendant l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

## **Effets indésirables**

Les fréquences par dose sont définies comme suit :

Très fréquent :  $\geq 10\%$

Fréquent :  $\geq 1\%, < 10\%$

Peu fréquent :  $\geq 0,1\%, < 1\%$

Rare :  $\geq 0,01\%, < 0,1\%$

Très rare :  $< 0,01\%$

## **Données des études cliniques**

### Infections et infestations

Peu fréquent : infection 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 : sensations vertigineuses

Rare : hypoesthésie, 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 cutanée

Rare : prurit

### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : myalgies, raideur musculo-squelettique

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : douleur et rougeur au site d'injection, fatigue

Fréquent : malaise, fièvre ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), réaction au site d'injection (par exemple gonflement ou induration)

Peu fréquent : syndrome pseudo-grippal

Rare : frissons

## **Pharmacovigilance**

#### Affections du système immunitaire

Anaphylaxie, réactions allergiques incluant des réactions anaphylactoïdes et semblables à une maladie sérieuse

#### Affections du système nerveux

Convulsions

#### Affections vasculaires

Vascularite

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Cédème angioneurotique, urticaire, érythème polymorphe

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Arthralgies

### **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **Propriétés pharmacodynamiques**

Havrix confère une immunité contre le VHA en stimulant les réponses immunitaires spécifiques mises en évidence par l'induction d'anticorps anti-VHA.

#### Réponse immunitaire

Dans les études cliniques, une séroconversion a été observée chez 99 % des sujets vaccinés 30 jours après la première dose. Dans un sous-ensemble d'études cliniques au cours desquelles la cinétique de la réponse immunitaire a été étudiée, une séroconversion rapide et précoce a été démontrée après l'administration d'une dose unique d'Havrix chez 79 % des sujets vaccinés le jour 13, 86,3 % le jour 15, 95,2 % le jour 17 et 100 % le jour 19, soit une période plus courte que la durée d'incubation moyenne du virus de l'hépatite A (4 semaines).

#### Persistance de la réponse immunitaire

Afin de garantir une protection à long terme, une dose de rappel doit être administrée 6 à 12 mois après la première dose d'Havrix 1440 Adult ou d'Havrix 720 Junior. Dans les études cliniques, pratiquement tous les sujets vaccinés étaient séropositifs un mois après la dose de rappel.

Cependant, si la vaccination de rappel n'a pas été effectuée 6 à 12 mois après la primovaccination, la dose de rappel peut être administrée dans un délai allant jusqu'à 5 ans. Dans une étude comparative, une dose de rappel administrée jusqu'à 5 ans après la primovaccination a induit des titres d'anticorps comparables à ceux observés lorsque la dose de rappel est administrée 6 à 12 mois après la primovaccination.

La persistance à long terme des titres d'anticorps anti-VHA après deux doses d'Havrix administrées à intervalle de 6 à 12 mois a été évaluée. Les données disponibles après 17 ans permettent de prédire qu'au moins 95 % (IC à 95%: 88% - 99%) et 90 % (IC à 95%: 82% - 95%) des sujets resteront séropositifs ( $\geq 15$  mUI/ml) respectivement 30 et 40 ans après la vaccination.

Les données actuelles ne corroborent pas la nécessité d'une autre vaccination de rappel après le schéma de vaccination en deux doses chez les sujets immunocompétents.

#### *Efficacité d'Havrix dans le contrôle des épidémies*

L'efficacité d'Havrix a été évaluée lors de différentes épidémies communautaires d'hépatite A (Alaska, Slovaquie, États-Unis, Royaume-Uni, Israël et Italie). Ces études ont démontré que la vaccination avec Havrix entraînait la fin des épidémies. Une couverture vaccinale de 80 % a mis fin aux épidémies en 4 à 8 semaines.

#### *Impact de la vaccination de masse sur l'incidence de la maladie*

Une réduction de l'incidence de l'hépatite A a été observée dans les pays où un programme d'immunisation moyennant l'administration de deux doses d'Havrix avait été mis en place pour les enfants durant leur deuxième année de vie :

- En Israël, deux études rétrospectives de bases de données ont révélé une réduction de 88 % et 95 % de l'incidence de l'hépatite A dans la population générale, respectivement 5 et 8 ans après la mise en œuvre du programme de vaccination. Les données émanant des systèmes de surveillance nationaux ont également indiqué une réduction de 95 % de l'incidence de l'hépatite A en comparaison de l'ère pré-vaccination.
- Au Panama, une étude rétrospective de base de données a relevé une réduction de l'incidence des cas déclarés d'hépatite A de l'ordre de 90 % dans la population vaccinée, et de 87 % dans la population générale, 3 ans après la mise en œuvre du programme de vaccination. Dans les hôpitaux pédiatriques de Panama City, aucun cas confirmé d'hépatite A aiguë n'était plus diagnostiqué 4 ans après la mise en œuvre du programme de vaccination.
- Les réductions observées au niveau de l'incidence de l'hépatite A dans la population générale (vaccinée et non vaccinée) des deux pays démontrent une immunité collective.

## **DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **Incompatibilités**

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

### **Durée de conservation**

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

### **Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler ; éliminer le vaccin s'il a été congelé.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Les données de stabilité indiquent qu'Havrix est stable à des températures allant jusqu'à 25°C pendant une durée de 3 jours. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'un écart temporaire de température.

### **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

- Havrix 1440 Adult : 1 ml de suspension dans un flacon (en verre de type I) contenant une dose et muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) - boîtes de 1, 10, 25 et 100.
- Havrix 720 Junior : 0,5 ml de suspension dans un flacon (en verre de type I) contenant une dose et muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) - boîtes de 1, 10, 25 et 100.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Le vaccin doit être examiné avant utilisation afin de vérifier l'absence de particules étrangères et/ou de modification de l'aspect physique.

Avant l'administration d'Havrix, bien agiter le flacon pour obtenir une suspension blanche légèrement opaque. En cas d'aspect différent de la suspension, ne pas utiliser le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

### **Pastille de contrôle du vaccin (voir le pictogramme de la PCV à la fin de la notice)**

La pastille de contrôle du vaccin (PCV) fait partie de l'étiquette utilisée pour tous les lots d'Havrix fournis par GlaxoSmithKline Biologicals. Le point de couleur qui figure sur l'étiquette du flacon est une PCV. C'est une pastille thermosensible qui donne une indication de la chaleur cumulée à laquelle le flacon a été exposé. Elle avertit l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur peut avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

L'interprétation de la PCV est simple. Contrôler le carré central. Sa couleur change progressivement. Tant que la couleur de ce carré est plus claire que celle de l'anneau, le vaccin peut être utilisé. Dès que le carré central est de la même couleur ou plus foncé que l'anneau, le flacon doit être éliminé.

Il est absolument essentiel de veiller à ce que les conditions de conservation indiquées ci-dessus (notamment la chaîne du froid) soient respectées. GlaxoSmithKline Biologicals n'assumera aucune responsabilité si Havrix n'a pas été conservé conformément aux instructions de conservation.



Carré intérieur plus clair que le cercle extérieur. **Si la date de péremption n'est pas dépassée, UTILISER le vaccin.**



Plus tard, le carré intérieur est toujours plus clair que le cercle extérieur. **Si la date de péremption n'est pas dépassée, UTILISER le vaccin.**



**Point de rejet :** le carré intérieur est de la même couleur que le cercle extérieur. **NE PAS UTILISER le vaccin.**



**Point de rejet dépassé :** le carré intérieur est plus foncé que le cercle extérieur. **NE PAS UTILISER le vaccin.**

Pour plus d'informations, veuillez contacter le fabricant.

Les marques déposées sont détenues, en pleine propriété ou sous licence, par le groupe GSK.

#### **WHO Product Information**

Version number: GDS012/WHO Product Information 04/ Date of issue: 14/03/2018

©2018 GSK group of companies or its licensor

#### **Manufacturer:**

*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

## **INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO - OMS**

## **NOME DO MEDICAMENTO**

Havrix 1440 Adult suspensão injetável  
Havrix 720 Junior suspensão injetável  
Vacina adsorvida contra a hepatite A (inativada)

## **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Uma dose (1 ml) da Havrix 1440 Adult contém:

Vírus da hepatite A (inativado)<sup>1,2</sup> 1440 unidades ELISA

<sup>1</sup>Produzida em cultura de células diploides humanas (MRC-5)

<sup>2</sup>Adsorvida em hidróxido de alumínio, hidratada 0,50 miligramas Al<sup>3+</sup>

Uma dose (0,5 ml) da Havrix 720 Junior contém:

Vírus da hepatite A (inativado)<sup>1,2</sup> 720 unidades ELISA

<sup>1</sup>Produzida em cultura de células diploides humanas (MRC-5)

<sup>2</sup>Adsorvida em hidróxido de alumínio, hidratada 0,25 miligramas Al<sup>3+</sup>

Excipientes: Aminoácidos para injetáveis, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, polissorbato 20, cloreto de potássio, cloreto de sódio, água para injetáveis.

O sulfato de neomicina está presente como resíduo devido ao processo de fabricação.

Havrix é uma suspensão líquida turva. Após armazenagem, pode apresentar um fino depósito branco com um sobrenadante incolor.

## **INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **Indicações terapêuticas**

Havrix é indicada para a imunização ativa contra a infecção pelo vírus da hepatite A (VHA) em indivíduos em risco de infecção por exposição ao VHA.

Havrix não protege contra infecções causadas pelos vírus das hepatites B, C, E ou outros patógenos conhecidos capazes de infectar o fígado.

Em áreas de baixa a média prevalência de hepatite A, recomenda-se a vacinação com Havrix especialmente para pessoas que estejam, ou vão estar, sob maior risco de infecção, como:

**Viajantes:** Pessoas que vão viajar para regiões onde a prevalência de hepatite A é alta. Essas regiões incluem África, Ásia, bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio, América Central e do Sul.

**Forças Armadas:** O pessoal das Forças Armadas que viaja para áreas muito sujeitas a endemias ou onde com condições higiênicas estão sob maior risco de infecção pelo VHA. Recomenda-se a imunização ativa desses indivíduos.

**Pessoas para as quais a hepatite A constitui um risco ocupacional ou que estão expostas a maior risco de transmissão:** Nessa categoria incluem-se funcionários de creches, enfermeiros, médicos, paramédicos, enfermeiros de hospitais e instituições, especialmente das unidades gastroenterológicas e pediátricas, trabalhadores da área de saneamento básico, manipuladores de alimentos, entre outros.

**Pessoas com risco aumentado devido ao comportamento sexual:** Homossexuais e pessoas com vários parceiros sexuais.

### **Hemofílicos.**

### **Dependentes de drogas injetáveis.**

**Pessoas em contato com indivíduos infectados:** Uma vez que pessoas infectadas podem transmitir o vírus durante um período de tempo prolongado, recomenda-se a imunização ativa de todas as pessoas que mantenham contato direto com indivíduos infectados.

**Pessoas que necessitam de proteção, como parte de um controle de surto de hepatite A ou em função de alta morbidade regional da infecção.**

**Grupos populacionais específicos que reconhecidamente têm maior incidência de hepatite A:** Por exemplo, estão identificadas epidemias em escala comunitária pelo VHA entre os índios americanos e os esquimós.

**Pessoas com doença hepática crônica ou com risco de desenvolvimento de doença hepática crônica:** Isso inclui, por exemplo, portadores de hepatite B e C crônicas e alcoólicos). A hepatite A tende a comprometer o desfecho da doença hepática crônica.

Em regiões onde a de média a alta prevalência de hepatite A (por exemplo: África, Ásia, bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio, América Central e do Sul), indivíduos suscetíveis podem ser considerados candidatos a imunização ativa.

### **Posologia e modo de administração**

#### **Posologia**

- Vacinação primária**

- Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade**

Na vacinação primária é administrada uma dose única da Havrix 1440 Adult (suspensão injetável de 1 ml).

## **- Crianças e adolescentes, de 1 ano a 15 anos de idade (inclusive)\***

Na vacinação primária é administrada uma dose única da Havrix 720 Junior (suspensão injetável de 0,5 ml).

\*É aceitável que os adolescentes até, e incluindo, 18 anos de idade recebam uma dose única da Havrix 720 Junior.

### **• Vacinação de reforço**

Após a vacinação primária com Havrix 1440 Adult ou Havrix 720 Junior, recomenda-se uma dose de reforço para assegurar proteção de longo prazo. Essa dose de reforço pode ser administrada de 6 meses a 5 anos após a vacinação primária, mas preferencialmente entre os 6 e 12 meses após a vacinação primária (consulte Propriedades farmacodinâmicas).

## **Modo de administração**

Havrix deve ser administrada por via **intramuscular**. A vacina deve ser administrada na região do deltóide em adultos e crianças e na parte anterolateral da coxa em crianças pequenas.

A vacina não deve ser administrada na região glútea.

A vacina não deve ser administrada por via subcutânea ou intradérmica, visto que a administração por essas vias pode produzir uma resposta de anticorpos anti-VHA abaixo da ideal.

Havrix não pode, sob nenhuma hipótese, ser administrada por via intravenosa.

Havrix deve ser administrada com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou outro distúrbio de coagulação, uma vez que a administração intramuscular pode causar hemorragias nesses indivíduos. Deve-se aplicar pressão firme (sem fricção) no local da injeção durante pelo menos 2 minutos.

## **Contraindicações**

Havrix é contraindicada para pessoas com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da vacina (consulte Composição qualitativa e quantitativa) e para aquelas que tenham apresentado sinais de hipersensibilidade após administração prévia da Havrix.

## **Advertências especiais e precauções de uso**

Assim como ocorre com outras vacinas, a administração da Havrix deve ser adiada em indivíduos apresentando doença febril aguda grave. A presença de uma infecção leve, no entanto, não representa uma contraindicação da vacinação.

É possível que, no momento da vacinação, alguns indivíduos possam estar em um período de incubação de uma infecção pelo vírus da hepatite A. Não se sabe se, nesses casos, a Havrix previne a hepatite A.

Em pacientes submetidos a hemodiálise e em indivíduos com sistema imunológico comprometido, pode-se não obter os títulos adequados de anticorpos anti-VHA após a vacinação com uma dose única de Havrix, podendo ser necessária a administração de doses adicionais da vacina nesses pacientes.

Da mesma forma que em todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre prontamente disponíveis caso ocorra um raro evento anafilático após a administração da vacina.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou até antes de qualquer vacinação, como resposta psicogênica à injeção com agulha. É importante que os procedimentos necessários para evitar lesões em caso de desmaio estejam disponíveis.

Havrix pode ser administrada a pessoas infectadas pelo HIV.

A soropositividade contra a hepatite A não é uma contraindicação.

### **Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Havrix é uma vacina inativada, portanto, o seu uso concomitante com outras vacinas inativadas não deve interferir nas respostas imunes.

A Havrix pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas: febre tifoide, febre amarela, cólera (injetável), tétano, ou com vacinas monovalentes e combinadas compostas por sarampo, caxumba, rubéola e varicela.

A administração concomitante de imunoglobulinas não interfere no efeito protetor da vacina.

Quando considerada necessária a administração concomitante de outras vacinas ou de imunoglobulinas, devem-se administrar os produtos com diferentes seringas e agulhas e em diferentes locais de aplicação.

### **Gravidez e lactação**

#### **Gravidez**

Não há dados suficientes disponíveis sobre o uso durante a gravidez em humanos e estudos de reprodução animal adequados. Apesar de se considerar para as outras vacinas de vírus inativado que o risco para o feto pode ser mínimo, Havrix só deve ser usada durante a gravidez se estritamente necessário.

## **Lactação**

Não há dados suficientes disponíveis sobre o uso durante a lactação em humanos e estudos de reprodução animal adequados. Embora o risco possa ser considerado mínimo, Havrix só deve ser administrada em lactantes se estritamente necessário.

## **Reações adversas**

A frequência por dose está definida abaixo:

Muito comum:  $\geq 10\%$

Comum:  $\geq 1\% \text{ e } < 10\%$

Incomum:  $\geq 0,1\% \text{ e } < 1\%$

Raro:  $\geq 0,01\% \text{ e } < 0,1\%$

Muito raro:  $< 0,01\%$

## **Dados dos estudos clínicos**

### Infecções e infestações

Incomuns: infecção do trato respiratório superior, rinite

### Distúrbios metabólicos e nutricionais

Comum: perda do apetite

### Distúrbios psiquiátricos

Muito comum: irritabilidade

### Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: cefaleia

Comum: sonolência

Incomum: tontura

Raros: hipoestesia, parestesia

### Distúrbios gastrointestinais

Comum: sintomas gastrointestinais (como, diarreia, náuseas, vômitos)

### Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos

Incomum: erupção cutânea

Raro: prurido

### Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomuns: mialgia, rigidez musculoesquelética

### Distúrbios gerais e condições no local de administração

Muito comuns: dor ou vermelhidão no local da injeção, fadiga

Comuns: mal-estar, febre ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), reação no local da injeção (como inchaço ou enduração)

Incomum: sintomas semelhantes aos da gripe

Raro: calafrios

## **Vigilância pós-comercialização**

### Distúrbios do sistema imune

Anafilaxia, reações alérgicas, incluindo reações anafilactoides e semelhantes à doença sérica.

### Distúrbios do sistema nervoso

Convulsões

### Distúrbios vasculares

Vasculite

### Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Edema angioneurótico, urticária, eritema multiforme

### Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Artralgia

## **PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades farmacodinâmicas**

Havrix confere imunidade contra a infecção por vírus da hepatite A (VHA) estimulando respostas imunes específicas por meio da produção de anticorpos contra o VHA.

### Resposta imune

Em estudos clínicos, foram obtidos anticorpos humorais específicos contra o VHA em 99% das pessoas vacinadas, 30 dias após a administração da primeira dose. Num subconjunto de estudos clínicos no qual a cinética da resposta imune foi estudada, uma seroconversão precoce e rápida foi demonstrada após a administração de dose única da Havrix em 79% dos vacinados no 13º dia, 86,3% no 15º dia, 95,2% no 17º dia e 100% no 19º dia, um período menor do que a média do período de incubação da hepatite A (4 semanas).

### Persistência da resposta imune

Com o objetivo de assegurar proteção de longo prazo, uma dose de reforço deve ser administrada entre 6 a 12 meses após a vacinação primária com Havrix 1440 Adult ou Havrix 720 Junior. Em estudos clínicos virtualmente todos os vacinados tornaram-se soropositivos um mês após a dose de reforço.

No entanto, se a dose de reforço não foi administrada entre 6 a 12 meses após a primeira dose, a administração da dose de reforço pode ser adiada por até 5 anos. Em um estudo comparativo, uma dose de reforço administrada até 5 anos após a

vacinação primária induziu níveis de anticorpos similares aos da dose de reforço administrada entre 6 e 12 meses após a primeira dose.

Foi avaliada separadamente a persistência de longo prazo de títulos de anticorpos contra o VHA após 2 doses de Havrix administradas com um intervalo de 6 a 12 meses. Dados disponíveis após 17 anos permitem prever que, no mínimo, 95% (95% IC: 88% - 99%) e 90% (95% IC: 82% - 95%) dos indivíduos permanecerão soropositivos ( $\geq 15$  mUI/ml) 30 e 40 anos após a vacinação, respectivamente.

Os dados disponíveis não apoiam a necessidade de dose de reforço para indivíduos imunocompetentes após a administração de 2 doses.

#### Eficácia da Havrix para controle de surtos

A eficácia da Havrix foi avaliada em surtos de hepatite A em diferentes comunidades (Alaska, Eslováquia, EUA, Reino Unido, Israel e Itália). Esses estudos demonstraram que a vacinação com a Havrix levou ao fim dos surtos. Uma cobertura de vacinação de 80% levou ao fim dos surtos dentro de 4 a 8 semanas.

#### Impacto da vacinação em massa na incidência da doença

Uma redução na incidência da hepatite A foi observada em países em que um programa de imunização com duas doses de Havrix foi implementado para crianças no segundo ano de vida:

- Em Israel, dois estudos retrospectivos em bancos de dados mostraram uma redução de 88% e 95% na incidência da hepatite A na população geral de 5 e 8 anos, respectivamente, após a implementação do programa de vacinação. Dados da Vigilância Nacional também mostraram uma redução de 95% na incidência da hepatite A em relação à era pré-vacinação.
- No Panamá, estudos retrospectivos em bancos de dados mostraram uma redução de 90% na incidência de hepatite A na população vacinada e de 87% na população geral, 3 anos após a implementação do programa de vacinação. Em hospitais pediátricos na Cidade do Panamá, não houve mais diagnósticos de casos confirmados de hepatite A 4 anos após a implementação do programa de vacinação.
- As reduções observadas na incidência da hepatite A na população geral (vacinada e não vacinada) nos dois países demonstram imunidade coletiva.

## **INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **Incompatibilidades**

Havrix não deve ser misturada com outras vacinas ou imunoglobulinas na mesma seringa.

### **Prazo de validade**

A data de validade está indicada na etiqueta e na embalagem.

### **Precauções especiais de conservação**

Armazenar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Não congelar. Descartar se a vacina tiver sido congelada.

Conservar na embalagem original para proteger contra a luz.

Dados de estabilidade indicam que a Havrix é estável em temperaturas de até 25 °C durante 3 dias. Esses dados tem a intenção de orientar profissionais da saúde apenas no caso de excursão temporária de temperatura.

### **Natureza e conteúdo da embalagem**

- Havrix 1440 Adult: 1 ml de suspensão injetável em um frasco-ampola de vidro (Tipo 1) para 1 dose com uma tampa de borracha butílica. Embalagens com 1, 10, 25 e 100 unidades.
- Havrix 720 Junior: 0,5 ml de suspensão injetável em um frasco-ampola de vidro (Tipo 1) para 1 dose com uma tampa de borracha butílica. Embalagens com 1, 10, 25 e 100 unidades.

Embalagens de alguns tamanhos poderão não ser comercializadas.

### **Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A vacina deve ser inspecionada visualmente antes da administração para verificação da existência de quaisquer partículas estranhas e/ou variação do aspecto físico.

Antes de administrar Havrix, o frasco-ampola deve ser bem agitado para obtenção de uma suspensão branca, ligeiramente opaca. Descartar a vacina se o conteúdo parecer diferente.

Os produtos não utilizados ou os resíduos a ser descartados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **Monitor de frascos de vacina (consulte o pictograma do MFV no final do folheto)**

O monitor de frascos de vacina (MFV) faz parte da etiqueta usada em todos os lotes da Havrix fornecidos pela GlaxoSmithKline Biologicals. O ponto colorido que aparece na etiqueta do frasco é um MFV. Trata-se de um ponto sensível ao tempo e temperatura que fornece uma indicação do calor acumulado ao qual o frasco foi exposto. Ele avisa o usuário final, quando a exposição ao calor pode ter degradado a vacina além de um nível aceitável.

A interpretação do MFV é simples. Observe o quadrado central. Sua cor irá mudar progressivamente. Enquanto a cor do quadrado estiver mais clara do que a cor do círculo, a vacina pode ser usada. Quando a cor do quadrado estiver igual ou mais escura do que a do círculo, o frasco deverá ser descartado.

É absolutamente fundamental assegurar que as condições de armazenagem especificadas acima (em particular a cadeia de frio) sejam respeitadas. A GlaxoSmithKline Biologicals não assumirá qualquer responsabilidade caso a Havrix não tenha sido armazenado de acordo com as instruções de armazenagem.



O quadrado interno está mais claro do que o círculo externo. **Se a data de validade não estiver vencida, USE a vacina.**



Posteriormente, o quadrado interno, continua sendo mais claro que o círculo externo. **Se a data de validade não estiver vencida, USE a vacina.**



**Ponto de descarte:** O quadrado interno está da mesma cor que o círculo externo. **NÃO USE a vacina.**



**Além do ponto de descarte:** O quadrado interno está mais escuro do que o círculo externo. **NÃO USE a vacina.**

Para mais informações contate o fabricante.

Marcas registradas são detidas ou licenciadas pelo grupo de empresas GSK.

#### **WHO Product Information**

Version number: GDS012/WHO Product Information 04/ Date of issue: 14/03/2018

©2018 GSK group of companies or its licensor

#### **Manufacturer:**

*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

## **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ВОЗ**

## **НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Havrix 1440 Adult суспензия для инъекций

Havrix 720 Junior суспензия для инъекций

Вакцина против гепатита А (инактивированная, адсорбированная)

## **КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Одна доза (1 мл) вакцины Havrix 1440 Adult содержит:

Вируса гепатита А (инактивированного)<sup>1,2</sup> 1440 единиц ELISA

<sup>1</sup>выращен на диплоидных клетках (MRC-5) человека

<sup>2</sup>адсорбирован на гидратированном гидроксиде

алюминия 0,50 миллиграмма Al<sup>3+</sup>

Одна доза (0,5 мл) вакцины Havrix 720 Junior содержит:

Вируса гепатита А (инактивированного)<sup>1,2</sup> 720 единиц ELISA

<sup>1</sup>выращен на диплоидных клетках (MRC-5) человека

<sup>2</sup>адсорбирован на гидратированном гидроксиде

алюминия 0,25 миллиграмма Al<sup>3+</sup>

Вспомогательные вещества: аминокислоты для инъекций, натрия фосфат двузамещенный, калия фосфат однозамещенный, полисорбат 20, калия хлорид, натрия хлорид, вода для инъекций.

Неомицин сульфат присутствует в остаточном количестве после процесса производства.

Havrix является мутной жидкой суспензией. При хранении возможно образование тонкого белого осадка и прозрачного бесцветного супернатанта.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **Терапевтические показания**

Вакцина Havrix показана для активной иммунизации против вируса гепатита А (ВГА) у лиц, имеющих риск контакта с ВГА.

Havrix не предотвращает инфекционный гепатит, вызванный другими возбудителями, например, вирусом гепатита В, С, Е или другими известными возбудителями инфекций печени.

В регионах с низкой или средней распространенностью гепатита А иммунизация вакциной Havrix особо рекомендуется лицам, которые имеют или будут иметь повышенный риск инфекции, например, нижеперечисленным группам.

**Путешественники.** Лица, приезжающие в регионы с высокой распространенностью гепатита А. Такими регионами являются Африка, Азия, Средиземноморский бассейн, Ближний Восток, Центральная и Южная Америка.

**Военнослужащие.** Военнослужащие, выезжающие в более высокоэндемичные регионы или регионы с низким уровнем гигиены, имеют повышенный риск инфекции ВГА. Этим лицам показана активная иммунизация.

**Лица, для которых гепатит А является профессиональным риском, а также лица, имеющие высокий риск заражения.** К таким группам относятся служащие центров дневной медицинской помощи, медицинские сестры, медицинский и вспомогательный персонал в больницах и медицинских учреждениях, особенно в гастроэнтерологических и педиатрических отделениях, рабочие систем канализации, обработчики пищевых продуктов и другие.

**Лица, имеющие повышенный риск в связи с сексуальным поведением.**  
Гомосексуалисты и лица, имеющие нескольких сексуальных партнеров.

**Больные гемофилией.**

**Лица, употребляющие инъекционные наркотики.**

**Лица, контактирующие с инфицированными лицами.** Поскольку инфицированные лица могут выделять вирус на протяжении длительного времени, при тесном контакте рекомендуется активная иммунизация.

**Лица, нуждающиеся в защите в процессе борьбы с вспышками гепатита А или в связи с региональным повышением заболеваемости.**

**Отдельные группы населения, отличающиеся повышенной частотой гепатита А.** Например, американские индейцы, эскимосы, живущие в зонах эпидемии ВГА.

**Больные хроническими заболеваниями печени или лица, подверженные риску развития хронического заболевания печени** (например, хронические носители вирусов гепатитов В и С и лица, злоупотребляющие алкоголем). Гепатит А может осложнить исход хронического заболевания печени.

В зонах со средней или высокой распространностью гепатита А (например, в Африке, Азии, Средиземноморском бассейне, Ближнем Востоке, Центральной и Южной Америке) может быть рассмотрена целесообразность активной иммунизации лиц, подверженных инфекции.

### **Режим дозирования и способ применения**

#### **Режим дозирования**

- **Первичная вакцинация**

### **- Взрослые и подростки в возрасте от 16 лет**

Однократная доза Havrix 1440 Adult (1 мл суспензии) применяется для первичной иммунизации.

### **- Дети и подростки в возрасте от 1 до 15 лет\***

Однократная доза Havrix 720 Junior (0,5 мл суспензии) применяется для первичной иммунизации.

\*Подросткам до 18 лет включительно разрешается вводить однократную дозу Havrix 720 Junior.

#### **• Бустерная вакцинация**

После первичной вакцинации препаратом Havrix1440 Adult или Havrix720 Junior рекомендуется введение бустерной дозы для обеспечения длительной защиты. Эту бустерную дозу следует ввести в любое время от 6 месяцев до 5 лет, однако предпочтительно сделать это в период от 6 до 12 месяцев после первичной вакцинации (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

### **Способ введения**

Вакцина Havrix предназначена для **внутримышечного** введения. Эту вакцину следует вводить в дельтовидную область у взрослых и детей, в переднебоковую часть бедра у детей раннего возраста.

Эту вакцину нельзя вводить в ягодичную область.

Эту вакцину не следует вводить подкожно или внутрикожно, так как этот способ введения может привести к сниженному выработке антител к ВГА.

Вакцину Havrix ни в коем случае нельзя вводить в кровеносные сосуды.

Вакцину Havrix следует вводить с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или кровоточивостью, так как у этих пациентов внутримышечное введение может вызвать кровотечение. К месту инъекции следует приложить сильное давление (без растирания) не менее чем на две минуты.

### **Противопоказания**

Вакцину Havrix не следует вводить лицам, имеющим повышенную чувствительность к любому компоненту вакцины (см. раздел «Качественный и количественный состав», или имевших признаки гиперчувствительности после предыдущих инъекций Havrix).

## **Особые указания и меры предосторожности во время применения**

Как и в случае применения других вакцин, пациентам с острыми тяжелыми фебрильными заболеваниями введение вакцины Havrix следует отложить. Однако наличие незначительной инфекции не является противопоказанием к вакцинации.

Пациенты в момент вакцинации могут находиться в инкубационном периоде инфекции вирусом гепатита А. Неизвестно, может ли вакцина Havrix предотвратить гепатит А в этих случаях.

У больных на гемодиализе и лиц с нарушенной функцией иммунной системы однократное введение вакцины Havrix может не привести к достаточным титрам антител к ВГА, и таким пациентам может потребоваться дополнительное введение вакцины.

Как и при инъекции любой вакцины, следует приготовиться к надлежащему лечению и наблюдению в редких случаях развития анафилактической реакции после введения вакцины.

Кратковременная потеря сознания (обморок) может случиться после или даже до любой вакцинации вследствие психогенной реакции на укол иглой. Важно разработать процедуры, позволяющие избежать травм вследствие обмороков.

Вакцину Havrix можно вводить ВИЧ-инфицированным лицам.

Серопозитивность к гепатиту А не является противопоказанием.

## **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия**

Поскольку Havrix является инактивированной вакциной, маловероятно, что ее одновременное применение с другими инактивированными вакцинами может привести к взаимодействию иммунных ответов.

Havrix может применяться одновременно с одной из следующих вакцин: вакцинами от брюшного тифа, желтой лихорадки, холеры (инъекционной), столбняка, или с моновалентными или комбинированными вакцинами от кори, паротита, краснухи и ветряной оспы. Одновременное введение иммуноглобулинов не влияет на защитный эффект этой вакцины.

В случае необходимости совместного применения других вакцин или иммуноглобулинов эти препараты следует вводить в разных шприцах разными иглами в разные места инъекций.

## **Применение в период беременности и грудного вскармливания**

## **Беременность**

Достаточных данных о применении этой вакцины в периоде беременности у человека, а также о ее влиянии на репродуктивную функцию животных нет. Однако как и в случае применения других инактивированных противовирусных вакцин, риск для плода считается пренебрежимо малым. Havrix следует применять при беременности только в случае явной необходимости.

## **Кормление грудью**

Достаточных данных о применении этой вакцины в периоде грудного вскармливания у человека, а также о ее влиянии на репродуктивную функцию животных нет. Несмотря на то, что риск считается пренебрежимо малым, вакцину Havrix следует применять при грудном вскармливании только в случае явной необходимости.

## **Нежелательные эффекты**

Частота в расчете на одну дозу определена следующим образом:

очень частые:  $\geq 10\%$ ;

частые:  $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ;

нечастые:  $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ;

редкие:  $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ;

очень редкие:  $< 0,01\%$ .

## **Данные клинических испытаний**

### **Инфекции и паразитарные заболевания**

Нечастые: инфекции верхних дыхательных путей, ринит.

### **Нарушения метаболизма и питания**

Частые: снижение аппетита.

### **Психические расстройства**

Очень частые: раздражимость.

### **Нарушения функции нервной системы**

Очень частые: головная боль.

Частые: сонливость.

Нечастые: головокружение.

Редкие: гипестезия, парестезия.

### **Нарушения функции желудочно-кишечного тракта**

Частые: симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, понос, тошнота, рвота).

### **Нарушения функции кожи и подкожной ткани**

Нечастые: сыпь.

Редкие: зуд.

### Нарушения функций костно-мышечной системы и соединительной ткани

Нечастые: боль в мышцах, скованность опорно-двигательного аппарата.

### Общие нарушения и состояние тканей в месте введения

Очень частые: боль и покраснение в месте инъекции, утомляемость.

Частые: недомогание, лихорадка ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), реакции в месте инъекции (например, отеки или уплотнение).

Нечастые: гриппоподобное недомогание.

Редкие: озноб.

### **Постмаркетинговое наблюдение**

#### Нарушения функции иммунной системы

Анафилактические и аллергические реакции, в том числе анафилактоидные и напоминающие сывороточную болезнь.

#### Нарушения функции нервной системы

Судорожные припадки.

#### Сосудистые нарушения

Васкулит.

#### Нарушения функции кожи и подкожной ткани

Ангионевротический отек, крапивница, многоформная эритема.

### Нарушения функций костно-мышечной системы и соединительной ткани

Артрит.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **Фармакодинамические свойства**

Havrix обеспечивает иммунизацию против ВГА путем стимуляции специфических иммунных ответов, что проявляется в образовании антител к ВГА.

#### Иммунный ответ

В клинических исследованиях сероконверсия происходила у 99 % вакцинированных через 30 дней после введения первой дозы. В подгруппе участников клинических исследований, у которых была изучена кинетика иммунного ответа, ранняя и быстрая сероконверсия после однократного введения Havrix была обнаружена у 79 % вакцинированных на 13-й день, у 86,3 % на 15-й день, у 95,2 % на 17-й день и у 100 % на 19-й день, что короче среднего инкубационного периода гепатита А (4 недели).

### Устойчивость иммунного ответа

Для обеспечения длительной защиты следует вводить бустерную дозу через 6–12 месяцев после первичной дозы Havrix 1440 Adult или Havrix 720 Junior. В клинических исследованиях практически все вакцинированные были серопозитивными через один месяц после бустерной дозы.

Однако если бустерную дозу не ввели в период от 6 до 12 месяцев после первичной дозы, введение этой бустерной дозы можно отложить на срок до 5 лет. Сравнительное исследование показало, что бустерная доза, введенная при сроке до 5 лет после первичной, приводит к тем же уровням антител, что и бустерная доза при сроках от 6 до 12 месяцев после первичной.

Была оценена продолжительность сохранения титра антител к гепатиту А после введения двух доз Havrix с интервалом 6–12 месяцев. Данные, полученные через 17 лет, позволяют прогнозировать, что не менее 95 % (95 % ДИ: 88 % - 99 %) и 90 % (95 % ДИ: 82 % - 95 %) пациентов останутся серопозитивными ( $\geq 15$  мМе/мл) соответственно через 30 и 40 лет после вакцинации.

Имеющиеся в настоящее время данные не свидетельствуют о необходимости дальнейшей бустерной вакцинации иммунокомпетентных лиц после двухдозового курса вакцинации.

### Эффективность Havrix в борьбе с эпидемическими заболеваниями

Эффективность Havrix оценивалась на разных территориях в период вспышки гепатита А (Аляска, Словакия, США, Великобритания, Израиль и Италия). Данные исследования показали, что вакцинация Havrix смогла остановить вспышку заболеваемости. 80 % охват вакцинацией позволил остановить вспышку заболеваемости в течение 4 -8 недель.

### Влияние массовой вакцинации на заболеваемость

Снижение случаев гепатита А наблюдалось в странах, где была реализована программа иммунизации детей второго года жизни двухдозовой вакциной Havrix:

- В Израиле два ретроспективных исследования показали 88 % и 95 % снижение случаев гепатита А в смешанной популяции в возрасте 5 и 8 лет соответственно после реализации программы вакцинации. Данные национального контроля также показали 95 % снижение заболеваемости гепатитом А по сравнению с периодом до вакцинации.
- В Панаме ретроспективное исследование показало 90 % снижение заболеваемости гепатитом А у вакцинированного населения и 87 % снижение у смешанного населения через три года после введения программы населения. В детских больницах города Панамы случаи

подтвержденного острого гепатита А не встречались через 4 года после введения программы вакцинации.

- Наблюдаемые снижения заболеваемости гепатитом А у смешанного населения (вакцинированного и невакцинированного) в обеих странах показали формирование коллективного иммунитета.

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **Несовместимость**

Havrix не следует смешивать с другими вакцинами или иммуноглобулинами в одном шприце.

### **Срок хранения**

Дата окончания срока годности указана на этикетке и упаковке.

### **Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в холодильнике (2 °C – 8 °C).

Не замораживать; замороженную вакцину следует выбросить.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Данные о стабильности указывают на то, что препарат Havrix стабилен при температурах до 25°C в течение 3 дней. Эти данные предназначены для медицинского персонала исключительно в случае временных колебаний температуры.

### **Материал и содержимое контейнера**

- Havrix 1440 Adult: 1 мл суспензии во однодозовом флаконе из стекла типа I, укупоренном пробкой из бутилового каучука, по 1, 10, 25 или 100 флаконов в упаковке.
- Havrix 720 Junior: 0,5 мл суспензии во однодозовом флаконе из стекла типа I, укупоренном пробкой из бутилового каучука, по 1, 10, 25 или 100 флаконов в упаковке.

В продажу могут поступать не все размеры упаковок.

### **Специальные меры предосторожности при удалении в отходы и других действиях**

Вакцину перед введением следует осмотреть для выявления инородных плотных частиц и (или) изменения физических свойств.

Перед введением вакцины Havrix следует энергично встряхивать флакон для получения слегка мутной белой суспензии. При ином внешнем виде содержимого вакцину следует выбросить.

Неиспользованные остатки препарата или расходных материалов следует удалять в отходы в соответствии с местными требованиями.

**Индикатор годности флакона с вакциной (Vaccine Vial Monitor); см. пиктограмму VVM в конце этого листка**

Индикатор годности флакона с вакциной (VVM) является частью этикетки, которая используется для маркировки всех партий Havrix, поставляемых компанией GlaxoSmithKline Biologicals. Имеющийся на этикетке цветной кружок является индикатором VVM. Цвет этого кружка изменяется в соответствии с временем и температурой и является индикатором совокупного теплового воздействия, которому подвергается флакон. Этот индикатор предупреждает конечного пользователя, что нагревание могло привести к разрушению вакцины до степени, превышающей допустимую.

Интерпретация показаний VVM проста. Следует обратить внимание на квадрат в центре кружка. Его цвет постепенно меняется. Пока цвет этого квадрата светлее цвета кружка, вакцину можно использовать. Если цвет центрального квадрата совпадает с цветом кружка или темнее его, флакон следует выбросить.

Совершенно необходимо обеспечить указанные выше условия хранения (особенно охлаждение во время транспортировки и хранения). Компания GlaxoSmithKline Biologicals не несет ответственности в случае нарушений данных инструкций по хранению вакцины Havrix



Внутренний квадрат светлее наружного кружка. **Если срок годности не истек, ИСПОЛЬЗУЙТЕ вакцину.**



В более поздние сроки внутренний квадрат все еще светлее наружного кружка. **Если срок годности не истек, ИСПОЛЬЗУЙТЕ вакцину.**



**Точка непригодности:** цвет внутреннего квадрата соответствует цвету наружного кружка. **НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ вакцину.**



**За пределами точки непригодности:** внутренний квадрат темнее наружного кружка. **НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ** вакцину.

За дополнительной информацией обращайтесь к производителю.

Торговые марки принадлежат группе компаний GSK или используются группой компаний GSK на основе лицензии.

**WHO Product Information**

Version number: GDS012/WHO Product Information 04/ Date of issue: 14/03/2018

©2018 GSK group of companies or its licensor

**Manufacturer:**

*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