

GlaxoSmithKline Artwork Information Panel	RSC A/W Version: 1
Item Number: 480073	
Manufacturing Site: GSK-BEL-Wavre-BEWAU	
Market or Pack Owner: *Biologicals-IVR-GEXP	
Market Trade Name: Havrix	
Colour Standard Reference Number: N/A	
Technical Reference No(s): BIO_DRW202 (do NOT include the technical reference doc(s) version no(s))	
Printing Process: N/A	
Substrate: N/A	
Colours	Total: 1
K	
Varnishes	Total: 0
Special Finishes	Total: 0
Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.	
ATTENTION • ATTENTION	
To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing: FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 7 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 7). Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing. FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 7 or higher. "Apply Overprint Preview" or "Simulate Overprinting" must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.	

IMPORTANT

GSK Market is responsible for this product, its design and content.

Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.

RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:

Formulation

Tablet embossing

Storage conditions

Shelf Life

TEXT SIZE CONTAINED IN THIS ARTWORK

Body text size: 6.0pt

Leading: 6.5pt

Horizontal Scale: 85%

Smallest text size: 6.0pt

Microtext: No

**Biologicals
Additional Information Panel**

Unfolded dimensions: 210x422mm

Folded dimensions: 210x25mm

2D Pharmacode value: N/A

MINIATURE PHARMA CODE N° 2132

180 mm Measuring Bar
If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.**Havrix™ 1440 Adult / 720 Junior****Havrix™ 1440 Adult / 720 Junior**

Inactivated hepatitis A vaccine

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITIONOne dose (1.0 ml) of **Havrix™ 1440 Adult** contains:Hepatitis A virus (inactivated)^{1,2}

*Produced on human diploid (MRC-5) cells

*Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated

Hepatitis A virus (inactivated)^{1,2}

*Produced on human diploid (MRC-5) cells

*Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated

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

PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection.

CLINICAL PARTICULARS**Indications****Havrix™** is indicated for active immunisation against hepatitis A virus (HAV) infection in subjects at risk of exposure to HAV.**Havrix™** will not prevent hepatitis infection caused by other agents such as hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis E virus or other pathogens known to infect the liver.In areas of low to intermediate prevalence of hepatitis A, immunisation with **Havrix™** is particularly recommended in subjects who are, or will be, at increased risk of infection such as:

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

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

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

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

Haemophiliacs.

Abusers of Injectable Drugs.

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

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

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

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

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

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

Dosage and Administration**Posology****Primary vaccination**

- Adults from age 19 years and onwards

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

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

A single dose of **Havrix™ 720 Junior** (0.5 ml suspension) is used for primary immunisation.**Booster vaccination**After primary vaccination with either **Havrix™ 1440 Adult** or **Havrix™ 720 Junior**, a booster dose is recommended in order to ensure long term protection. This booster dose should be given at any time between 6 months and 5 years, but preferably between 6 and 12 months after the primary dose (see Pharmacodynamics).**Method of administration****Havrix™** is for intramuscular administration. The vaccine should be injected in the deltoid region in adults and children, in the antero-lateral part of the thigh in young children.

The vaccine should not be administered in the gluteal region.

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

Havrix™ should under no circumstances be administered intravascularly.**Havrix™** should be administered with caution to subjects with thrombocytopenia or a bleeding disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects. Firm pressure should be applied to the injection site (without rubbing) for at least two minutes.**Contraindications****Havrix™** should not be administered to subjects with known hypersensitivity to any component of the vaccine (see *Qualitative and quantitative composition and List of excipients*), or to subjects having shown signs of hypersensitivity after previous administration of **Havrix™**.**Warnings and Precautions**As with other vaccines, the administration of **Havrix™** should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection, however, is not a 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.

InteractionsSince **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.**Effects on Ability to Drive and Use Machines**

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

Adverse Reactions

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

Frequencies per dose are defined as follows:

Very common: ≥ 10%

Common: ≥ 1% and < 10%

Uncommon: ≥ 0.1% and < 1%

Rare: ≥ 0.01% and < 0.1%

Very rare: < 0.01%

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Clinical trials		
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 (>37.5°C), injection site reaction (such as swelling or induration)
	Uncommon	Influenza like illness
	Rare	Chills
Post-marketing data		
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	

Overdose

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

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**Pharmacodynamics**

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

Havrix™ confers immunisation against HAV by stimulating specific immune responses evidenced by the induction of antibodies against HAV.**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) (see also Pre-clinical Safety Data).**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 titres 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% and 90% of subjects will remain seropositive (≥15 mIU/ml) 30 and 40 years after vaccination, respectively (see Table 1).**Table 1: Predicted proportion with anti-HAV level ≥15 mIU/ml and 95% confidence intervals for studies HAV-112 and HAV-123.**

Year	Predictions for HAV-112			
	≥15 mIU/ml	LL	95% CI	UL
25	97.69%	94.22%	100%	
30	96.53%	92.49%	99.42%	
35	94.22%	89.02%	98.93%	
40	92.49%	86.11%	97.84%	
Year	Predictions for HAV-123			
	≥15 mIU/ml	LL	95% CI	UL
25	97.22%	93.52%	100%	
30	95.37%	88.89%	99.07%	
35	92.59%	86.09%	97.22%	
40	90.74%	82.38%	95.37%	

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

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

Pre-clinical Safety Data

Appropriate safety tests have been performed.

In an experiment in 8 non-human primates, the animals were exposed to an heterologous hepatitis A strain and vaccinated 2 days after exposure. This post exposure vaccination resulted in protection of all animals.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS**List of Excipients**

Amino acids for injections, disodium phosphate, monopotassium phosphate, polysorbate 20, potassium chloride, sodium chloride, water for injections. Methylcellulose is present as residual from the manufacturing process.

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

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

Special Precautions for Storage

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

Havrix™ should be stored at +2°C to +8°C.**Do not freeze**; discard if vaccine has been frozen.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™** is presented in a glass vial or pre-filled glass syringe.

The vials and syringes are made of neutral glass type 1, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements.

Not all presentations are available in every country.

Instructions for Use/HandlingThe vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect prior to administration. Before use of **Havrix™**, the vial/syringe should be well shaken to obtain a slightly opaque white suspension. Discard the vaccine if the content appears otherwise.**Havrix** is a trade mark of the GSK group of companies.**Havrix™ 1440 Adult / 720 Junior****Vaccin de l'hépatite A (inactivé)****COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**Une dose (1.0 ml) de **Havrix™ 1440 Adult** contient :Virus de l'hépatite A (inactivé)^{1,2}

*Cultivé sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)

*Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté

1440 unités ELISA

0.50 milligramme AP+

Une dose (0.5 ml) de **Havrix™ 720 Junior** contient :Virus de l'hépatite A (inactivé)^{1,2}

*Cultivé sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)

*Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté

720 unités ELISA

0.25 milligramme AP+

Suspension liquide trouble. Pendant la conservation, un fin dépôt blanc surmonté d'un surnage limpide et incolore peut être observé.

FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

DONNEES CLINIQUES**Indications****Havrix™** est indiqué pour l'immunisation active contre le virus de l'hépatite A (VHA) chez les sujets susceptibles d'être exposés au VHA.**Havrix™** ne protège pas des infections de nature hépatique causées par d'autres agents comme le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le virus de l'hépatite E ou autres pathogènes connus pour causer des infections du foie.Dans les régions où le taux d'infection par l'hépatite A est faible à moyen, il est particulièrement recommandé d'utiliser **Havrix™** pour immuniser les sujets qui sont, ou seront, exposés à un risque accru d'infection. On peut distinguer les groupes suivants :

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

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

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

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

Les hémophiles.

Les toxicomanes utilisant des drogues par injection.

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

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

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

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

Dans les zones où le taux d'infection par l'hépatite A est moyen à élevé (comme l'Afrique, l'Asie, le bassin Méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Amérique centrale et le Sud), une immunisation active peut être envisagée chez les individus susceptibles de contracter le virus.

Posologie et mode d'administration**Posologie****Primo-vaccination**

- Adultes à partir de 19 ans

Une seule dose de **Havrix™ 1440 Adult** (suspension de 1.0 ml) est utilisée pour l'immunisation primaire.

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

Une seule dose de **Havrix™ 720 Junior** (suspension de 0.5 ml) est utilisée pour l'immunisation primaire.**Vaccination de rappel**Après la primo-vaccination avec **Havrix™ 1440 Adult** ou **Havrix™ 720 Junior**, une injection de rappel est recommandée pour garantir une protection à long terme. Cette dose de rappel doit être administrée entre 6 mois et 5 ans, mais de préférence de 6 à 12 mois après la primo-vaccination (voir Pharmacodynamique).**Mode d'administration****Havrix™** est administré par voie intramusculaire. Le vaccin doit être injecté dans la région deltoïde chez les adultes et les enfants, dans la partie antéro-latérale de la cuisse chez les nourrissons.

Le vaccin ne doit pas être injecté dans le fessier.

GlaxoSmithKline Artwork Information Panel	RSC A/W Version: 1
Item Number: 480073	
Manufacturing Site: GSK-BEL-Wavre-BEWAU	
Market or Pack Owner: *Biologicals-IVR-GEXP	
Market Trade Name: Havrix	
Colour Standard Reference Number: N/A	
Technical Reference No(s.): BIO_DRW202 (do NOT include the technical reference doc(s) version no(s).)	
Printing Process: N/A	
Substrate: N/A	
Colours	Total: 1
K	
Varnishes	Total: 0
Special Finishes	Total: 0
Artwork copyright is the property of the GlaxoSmithKline Group of Companies All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a licence for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.	

180 mm Measuring Bar
If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.
AP_Dichlémers_INDD - NOV_2013 Version 2

ATTENTION • ATTENTION
To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing: FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 7 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 7). Overprint Preview must be activated for accurate on screen viewing. FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 7 or higher. "Apply Overprint Preview" or "Simulate Overprinting" must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

IMPORTANT

GSK Market is responsible for this product, its design and content.

Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.

RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:

Formulation

Tablet embossing

Storage conditions

Shelf Life

TEXT SIZE CONTAINED IN THIS ARTWORK
Body text size: 6.0pt
Leading: 6.5pt
Horizontal Scale: 85%
Smallest text size: 6.0pt
Microtext: No

Biologicals Additional Information Panel
Unfolded dimensions: 210x422mm
Folded dimensions: 210x25mm
2D Pharmacode value: N/A

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Symptômes gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent Rare	Eruption cutanée Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent Rare	Myalgies, raideur musculo-squelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fréquent	Douleur et rougeur au site d'injection, fatigue Malaise, fièvre (≥ 37,5 °C), réaction au site d'injection (telle que gonflement ou induration)
	Peu fréquent Rare	Maladie pseudo-grippale Frissons

Données obtenues après la commercialisation du médicament
Affections du système immunitaire Anaphylaxie, réactions allergiques incluant réactions anaphylactoides et réactions ressemblant à une maladie sérique
Affections du système nerveux Convulsions
Affections vasculaires Vasculite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (Edème angioneurotique, urticaire, érythème polymorphe)
Affections musculo-squelettiques et systémiques Arthralgies

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

DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

Pharmacodynamique

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

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

Réponse immunitaire

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

Afin de garantir une protection à long terme, une dose de rappel doit être administrée de 6 à 12 mois après la première dose d'**Havrix™ 1440 Adult** ou d'**Havrix™ 720 Junior**. Dans les essais cliniques, pratiquement tous les sujets ont été séropositifs un mois après la dose de rappel. Cependant, si la dose de rappel n'est pas administrée de 6 à 12 mois après la dose de primo-vaccination, l'injection de cette dose de rappel peut être différée pendant 5 ans. Dans une étude comparative, une dose de rappel administrée jusqu'à 5 ans après la dose de primo-vaccination a induit des taux d'anticorps similaires à une dose de rappel administrée 6 à 12 mois après la primo-vaccination. La persistance à long terme des titres d'anticorps contre l'hépatite A après deux doses d'**Havrix™** administrées entre 6 à 12 mois d'intervalle a été évaluée.

Les données disponibles après 17 ans permettent de prédire qu'au moins 95 % et 90 % des sujets resteront séropositifs (≥ 15 mUI/ml) respectivement 30 et 40 ans après la vaccination (voir le tableau 1).

Tableau 1 : Pourcentage prédit de sujets avec un taux d'anticorps anti-VHA ≥ 15 mUI/ml et intervalles de confiance à 95 % pour les études HAV-112 et HAV-123

Année	≥ 15 mUI/ml	IC à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure
Pourcentages prédits pour l'étude HAV-112			
25	97,69 %	94,22 %	100 %
30	96,53 %	92,49 %	99,42 %
35	94,22 %	89,02 %	98,93 %
40	92,49 %	86,11 %	97,84 %
Pourcentages prédits pour l'étude HAV-123			
25	97,22 %	93,52 %	100 %
30	95,37 %	88,89 %	99,07 %
35	92,59 %	86,09 %	97,22 %
40	90,74 %	82,38 %	95,37 %

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

Efficacité d'**Havrix™** pour le contrôle des épidémies

L'efficacité d'**Havrix™** a été évaluée au cours de différentes épidémies communautaires (Alaska, Slovaquie, USA, RU, Israël et Italie). Ces études ont démontré que la vaccination par **Havrix™** mettait un terme aux épidémies. Une couverture vaccinale de 80 % a mis un terme 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 ayant appliqué un programme de vaccination à deux doses d'**Havrix™** chez les enfants au cours de leur deuxième année de vie :

- En Israël, deux études rétrospectives de base de données ont révélé une réduction de 88 % et 95 % de l'incidence de l'hépatite A au sein de la population générale, respectivement 5 et 8 ans après la mise en application du programme de vaccination. Les données de surveillance nationale ont également montré une réduction de 95 % de l'incidence de l'hépatite A, par comparaison à la situation observée avant la mise en place de la vaccination.
- Au Panama, une étude rétrospective de base de données a révélé une réduction de 90 % de l'incidence de l'hépatite A rapportée au sein de la population vaccinée et une réduction de 87 % au sein de la population générale, 3 ans après la mise en application du programme de vaccination. Dans les hôpitaux pédiatriques de Panama City, plus aucun cas d'hépatite A aiguë confirmée n'était diagnostiqué 4 ans après la mise en application du programme de vaccination.
- Les réductions de l'incidence de l'hépatite A observées au sein de la population générale (vaccinée et non vaccinée) dans ces deux pays démontrent l'existence d'une immunité collective.

Données précliniques de sécurité

Les tests de sécurité appropriés ont été effectués.

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

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Acides aminés injectables, phosphate disodique, phosphate monopotassique, polysorbate 20, chlorure de potassium, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Présence de résidus de sulfate de néomycine, résultant du processus de fabrication.

Incompatibilités

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

Durée de conservation

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

Précautions particulières de conservation

A conserver dans le conditionnement d'origine, à l'abri de la lumière.

Havrix™ doit être conservé à une température de +2 °C à +8 °C.

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

Les données relatives à la stabilité du produit indiquent qu'**Havrix™** est stable pendant 3 jours à des températures ne dépassant pas 25 °C. Ces données ne sont destinées qu'à fournir une indication aux professionnels de santé en cas d'écart temporaire de température.

Nature et contenu de l'emballage

Havrix™ se présente sous forme de flacon en verre ou sous forme d'une seringue en verre pré-remplie.

Les ampoules et les flacons sont fabriqués en verre neutre de type I, conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans chaque pays.

Mode d'emploi/manipulation

Avant l'administration, il convient de vérifier que le vaccin ne contient aucune particule étrangère et / ou une variation de son aspect physique.

Avant d'utiliser **Havrix™**, secouez bien le flacon/la seringue afin d'obtenir une suspension blanche légèrement opaque. Jetez le vaccin si le contenu a un aspect différent.

Pour de plus amples informations, veuillez contacter le fabricant.

Havrix est un nom de marque des sociétés du groupe GSK.

Havrix™ 1440 Adult / 720 Junior

Vaccin antihepatitis A (inactivada)

COMPOSITION QUALITATIVE Y CUANTITATIVA

Una dosis (1,0 ml) de **Havrix™ 1440 Adult** contiene:

1 Virus de la hepatitis A (inactivado) 1² 1440 unidades ELISA

2 Producción en células diploides humanas (MRC-5) 0,50 miligramos Al⁺

2 Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado

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

1 Virus de la hepatitis A (inactivado) 1² 720 unidades ELISA

1 Producción en células diploides humanas (MRC-5) 0,25 miligramos Al⁺

2 Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado

Suspensión líquida turbia. Al permanecer en almacenamiento, puede observarse un sedimento blanco y fino, con un sobrenadante transparente incoloro.

FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

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

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

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

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

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

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

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

• Individuos que abusan de drogas inyectables.

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

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

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

Por ejemplo, indios americanos, esquimales, epidemias del VHA reconocidas en una comunidad.

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

En zonas de media a alta prevalencia de la hepatitis A (por ej., África, Asia, la cuenca mediterránea, el Oriente Medio, América Central y Sudamérica), los individuos susceptibles pueden ser considerados para su inmunización activa.

Posología y administración

• Posología

Vacunación primaria

- Adultos a partir de 19 años y en adelante.

Una dosis única de **Havrix™ 1440 Adult** (1,0 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

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

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

Vacunación de refuerzo

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

• Método de administración

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

La vacuna no debe administrarse en la región glútea.

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

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

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

Contraindicaciones

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

Advertencias y precauciones

Como ocurre con otras vacunas, se debe posponer la administración de **Havrix™** en personas con una enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

Es posible que algunas personas se encuentren en el periodo de incubación de una infección por hepatitis A en el momento de la vacunación. No se sabe si en estos casos **Havrix™** previene la hepatitis A.

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

Como con todas las vacunas inyectables, se debe tener a disposición inmediata el tratamiento médico y supervisión adecuados en el raro caso que se presenten reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

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

Havrix™ puede administrarse a personas infectadas con el VH.

La seropositividad contra la hepatitis A no resulta una contraindicación.

Interacciones

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

Havrix™ puede administrarse de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: tifoidea, fiebre amarilla, cólera (inyectable), tétano o monovalente y vacunas combinadas compuestas de sarampión, paperas, rubéola y varicela.

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

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

Embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

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

Las frecuencias por dosis se comunican como:

Muy frecuentes: ≥10 %

Frecuentes: ≥1 % y <10 %

Poco frecuentes: ≥0,1 % y <1 %

Raras: ≥0,01 % y <0,1 %

Muy raras: <0,01 %

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores, rinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos sistémicos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Hipoestesia, parestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuente	Exantema
	Rara	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia, angulosamiento musculoesquelético
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Malestar, fiebre (≥37,5 °C), reacción en el sitio de inyección (como hinchazón o induración)
	Poco frecuente	Síntomas pseudogripales
	Rara	Escalofríos

Datos de poscomercialización

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

Trastornos del sistema nervioso Convulsiones

Trastornos vasculares Vasculitis

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos Edema angioneurótico, urticaria, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo Artralgia

Sobredosis

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia