

GlaxoSmithKline Artwork Information	RSC A/W Version:
Panel	1
Item Number:	480073
Manufacturing Site:	GSK-BEL-Wavre-BEWAV
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

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

AIP_Disclaimers_IND0_NOV_2013 Version 2

Havrix™ 1440 Adult / 720 Junior

Havrix™ 1440 Adult / 720 Junior

Inactivated hepatitis A vaccine

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One dose (1.0 ml) of Havrix™ 1440 Adult contains:
Hepatitis A virus (inactivated):^{1,2}
1Produced on human diploid (MRC-5) cells
2Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated

0.50 milligrams Al³⁺

One dose (0.5 ml) of Havrix™ 720 Junior contains:
Hepatitis A virus (inactivated):^{1,2}
1Produced on human diploid (MRC-5) cells
2Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated

0.25 milligrams Al³⁺

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™ can 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™ may be given to HIV-infected persons.

Seropositivity against hepatitis A is not a contraindication.

Interactions

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.

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

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
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Rare	Puritus
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 overdosage were similar to those reported with normal vaccine administration.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamics

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

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

Immune response

In clinical studies, 99% of vaccines 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	≥15 mIU/ml	LL	UL
Predictions for 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 %
Predictions for 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 %

Current data do not support the need for 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 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 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 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 a 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. Sodium sulphate 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 I, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements.

Not all presentations are available in every country.

Instructions for Use/Handling

The vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of physical aspect prior to administration. Before use of Havrix™, the vials/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): ²	1440 unités ELISA
¹ Cultivé sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)	0.50 milligramme Al ³⁺
² Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté	

Une dose (0.5 ml) de Havrix™ 720 Junior contient :

Virus de l'hépatite A (inactivé): ²	720 unités ELISA
¹ Cultivé sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)	0.25 milligramme Al ³⁺
² Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté	

Suspension liquide trouble. Pendant la conservation, un fin dépôt blanc surmonté d'un surmargeant 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.

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

- Les voyageurs. Personnes voyageant dans les régions où la prévalence de l'hépatite A est élevée. Ces régions comprennent l'Afrique, l'Asie, le bassin Méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud.
- Les forces armées. Le personnel des forces armées qui voyage dans les régions où l'épidémie 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 travaillant dans les dispensaires et les garderies, le personnel infirmier, médical et paramédical travaillant dans les hôpitaux ou les cliniques, en particulier dans les services de gastroentérologie et de pédiatrie, ainsi que les employés des stations d'épuration et des unités de préparation alimentaire.
- Les personnes exposées à un risque accru 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 élevé.
- Les groupes spécifiques de population connus pour présenter une incidence plus élevée d'hépatite A. Par exemple, les Indiens d'Amérique, les Esquimaux, les populations étant affectées de manière endémique par le VHA.
- Les sujets souffrant d'une maladie chronique du foie risquant de développer une telle maladie (par exemple, les porteurs chroniques de l'hépatite B (HB) et de l'hépatite C (HC) ou les alcooliques).

Dans les zones où le taux d'infection par hépatite A est moyen à élevé (comme l'Afrique, l'Asie, le bassin Méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Amérique centrale et 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 d'Havrix™ 1440 Adult (suspension de 1.0 ml) est utilisée pour l'immunisation primaire.

Une seule dose d'Havrix™ 720 Junior (suspension de 0.5 ml) est utilisée pour l'immunisation primaire.

Vaccination de rappel

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

- Mode d'administration**

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

Le vaccin ne doit pas être injecté dans le fessier.

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

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

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

Contre-indications

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

Mise en garde et précautions

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

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

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

Comme tous les vaccins injectables, l'administration doit toujours s'effectuer sous surveillance médicale et en ayant à disposition immédiatement le traitement médical adéquat nécessaire dans le rare cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'administration du vaccin.

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

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

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

Interactions

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

Havrix™ peut s'administrer simultanément avec l'un des vaccins suivants : vaccins contre la fièvre typh

GlaxoSmithKline Artwork Information Panel	RSC A/W Version: 1
Item Number: 480073	
Manufacturing Site: GSK-BEL-Wavre-BEWAV	
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.	

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

180 mm Measuring Bar

AIP_Disclaimers_INDD -NOV_2013 Version 2

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	Eruption cutanée
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 (telle que gonflement ou induration)
	Peu fréquent	Maladie pseudo-grippe
	Rare	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		Vasculaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Œdème 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 identifiés à ceux constatés lors d'une vaccination normale.

DONNÉES PHARMACODINAMIQUES

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 du jour 1, 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*).

Persistence 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 essais cliniques, pratiquement tous les sujets ont été séropositifs 1 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 ($\geq 15 \text{ mIU/ml}$) 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 $\geq 15 \text{ mIU/ml}$ et intervalles de confiance à 95 % pour les études HAV-112 et HAV-123

Année	$\geq 15 \text{ mIU/ml}$	IC à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure
Pourcentages prédis 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 prédis 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 diagnostiquée 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

Tous 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 résidu 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 $+2^{\circ}\text{C}$ à $+8^{\circ}\text{C}$.

Ne pas mettre au congélateur.

Jetez le vaccin s'il a été congelé.

Les données relatives à la stabilité du produit indiquent que 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.

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

Mode d'emploi/ de 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 antithérapeutique A (inactivée)

COMPOSITION QUALITATIVE Y CUANTITATIVA

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

Virus de la hepatitis A (inactivado)^{1,2}
1 Producido en células diploides humanas (MRC-5)
2 Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado

1440 unidades ELISA

0,50 miligramos Al³⁺

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

Virus de la hepatitis A (inactivado)^{1,2}
1 Producido en células diploides humanas (MRC-5)
2 Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado

720 unidades ELISA

0,25 miligramos Al³⁺

Suspensión líquida turbia. Al permanecer en almacenamiento, puede observarse un sedimento blanco y fino, con un sobreñadante 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 Medio Oriente, 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 indica personal en centros de cuidado infantil, personal médico, paramédico y enfermería en hospitales e instituciones, en especial unidades de gastroenterología y pediatría, trabajadores de aguas residuales, manipuladores de alimentos, entre otros.

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

Individuos que abusan de drogas inyectables.

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

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

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