

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HAVRIX 1440 – Suspensie voor injectie (1 ml/dosis)

HAVRIX Junior 720 – Suspensie voor injectie (0,5 ml/dosis)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

HAVRIX 1440

1 dosis (1 ml) bevat:

geïnactiveerd hepatitis A-virus antigeen (stam HM175)	1440 ELISA-eenheden
geadsorbeerd op aluminiumhydroxide	totaal: 0,5 mg Al ³⁺

HAVRIX Junior 720

1 dosis (0,5 ml) bevat:

geïnactiveerd hepatitis A-virus antigeen (stam HM175)	720 ELISA-eenheden
geadsorbeerd op aluminiumhydroxide	totaal: 0,25 mg Al ³⁺

Hulpstoffen met bekend effect

HAVRIX 1440

Dit vaccin bevat maximum 9,00 mg natriumchloride en maximum 1,150 mg binatriumfosfaat per dosis (zie rubriek 4.4).

Dit vaccin bevat maximum 0,230 mg kaliumchloride en maximum 0,20 mg monokaliumfosfaat per dosis (zie rubriek 4.4).

HAVRIX Junior 720

Dit vaccin bevat maximum 4,50 mg natriumchloride en maximum 0,575 mg binatriumfosfaat per dosis (zie rubriek 4.4).

Dit vaccin bevat maximum 0,115 mg kaliumchloride en maximum 0,10 mg monokaliumfosfaat per dosis (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Havrix is geïndiceerd voor de actieve immunisatie tegen de ziekte die veroorzaakt wordt door het hepatitis A-virus bij onbeschermden personen en met een risico op blootstelling.
Zie rubriek 4.4.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

HAVRIX 1440

De dosis van 1440 ELISA-eenheden (1 ml) is bestemd voor de vaccinatie van volwassenen en van jongeren vanaf de leeftijd van 16 jaar.

HAVRIX Junior 720

De dosis van 720 ELISA-eenheden (0,5 ml) is bestemd voor de vaccinatie van kinderen en adolescenten vanaf de leeftijd van 1 jaar tot en met de leeftijd van 15 jaar.

Vaccinatie met Havrix 1440 of met Havrix Junior 720 bestaat uit een injectie met het vaccin, gevolgd door een herhalingsinenting of “rappel” 6 tot 12 maanden na de eerste injectie, om een bescherming op lange termijn te verzekeren.

Wijze van toediening

Havrix mag uitsluitend *intramusculair* worden geïnjecteerd. Bij volwassenen en kinderen wordt aanbevolen het vaccin in het deltoideus-gebied toe te dienen. Bij zeer jonge kinderen bij wie de musculus deltoideus nog onvoldoende ontwikkeld is, wordt het vaccin bij voorkeur toegediend in het antero-lateraal deel van de dij. Het mag niet in de bilstreek noch subcutaan noch intradermaal worden toegediend omdat de antistoffenrespons suboptimaal zou kunnen zijn.

Het vaccin moet echter subcutaan worden toegediend bij patiënten met trombocytopenie of die onderhevig zijn aan ernstige bloedingen (bv. hemofiliepatiënten) omdat bij hen een bloeding zou kunnen optreden na intramusculaire toediening. Gedurende ten minste 2 minuten moet een sterke druk worden uitgeoefend (zonder wrijving) op de injectieplaats.

Het vaccin mag nooit intravasculair worden toegediend.

4.3. Contra-indicaties

Havrix mag niet toegediend worden aan personen met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof van het vaccin of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, noch aan hen die overgevoeligheidsteken vertoonden bij een voorgaande toediening van Havrix.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals eveneens voor andere vaccins geldt, mag Havrix niet worden toegediend in geval van een acute, met koorts gepaard gaande aandoening. De aanwezigheid van een banale infectie vormt echter geen contra-indicatie.

Het kan voorkomen dat patiënten zich reeds in de incubatieperiode van hepatitis A bevinden op het ogenblik van de vaccinatie. Het is niet zeker of het Havrix-vaccin in deze omstandigheden hepatitis A zal voorkomen.

Bij patiënten onder hemodialyse en bij personen met een deficiënt immuunstelsel, kunnen de anti-HAV-antistoffentiters (HAV = hepatitis A-virus) onvoldoende blijven na primo-vaccinatie; bij dergelijke patiënten kan de toediening van extra doses vaccin noodzakelijk zijn om een toereikende antistoffenspiegel te bereiken.

Havrix kan sporen van neomycine bevatten. Voorzichtigheid is geboden wanneer het vaccin wordt toegediend aan personen met een bekende overgevoeligheid voor dit antibioticum.

Zoals voor elk product dat parenteraal wordt toegediend, is het aanbevolen te beschikken over een gepaste medische behandeling die onmiddellijk kan worden toegepast mocht zich een anafylactische

reactie voordoen na toediening van het vaccin. Daarom moeten gevaccineerde personen een half uur na de vaccinatie onder medisch toezicht blijven.

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan gepaard gaan met verschillende neurologische signalen zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-clonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Havrix mag worden toegediend aan personen die besmet zijn met hiv.

Bij patiënten met anti-hepatitis A-IgG is vaccinatie niet gerechtvaardigd.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is dus in feite 'natriumvrij'.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, en is dus in feite 'kaliumvrij'.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien Havrix een geïnactiveerd vaccin is, veroorzaakt gelijktijdige toediening met andere geïnactiveerde vaccins waarschijnlijk geen interferentie met de immunrespons. Wanneer gelijktijdige toediening van andere vaccins of van immunoglobulines noodzakelijk wordt geacht, moeten deze met verschillende spuiten en op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Havrix mag niet met andere vaccins worden gemengd in dezelfde spuit.

Havrix mag gelijktijdig worden toegediend met de volgende vaccins: tegen tyfoïde koorts, gele koorts, cholera (als injecteerbaar vaccin) of tetanus, of met een monovalent of combinatievaccin tegen mazelen, bof, rubella of varicella.

In geval van gelijktijdige toediening moeten verschillende spuiten en injectieplaatsen worden gebruikt.

Gelijktijdige toediening van Havrix en serum-immunoglobulines wijzigt het beschermend effect van het Havrix vaccin niet.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect van het antigen van geïnactiveerd hepatitis A-virus op de foetale ontwikkeling werd niet geëvalueerd.

Zoals voor alle geïnactiveerde virale vaccins worden de risico's voor de foetus echter als verwaarloosbaar beschouwd.

Bij zwangere vrouwen mag het vaccin slechts worden toegediend indien het werkelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Er zijn geen klinische studies verricht naar het effect op met moedermelk gevoede zuigelingen van moeders die Havrix toegediend kregen.

Havrix mag niet toegediend worden tijdens de periode van borstvoeding tenzij de mogelijke voordelen belangrijker zijn dan de eventuele risico's.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Het is zeer onwaarschijnlijk dat het vaccin invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Klinische studies

Het hieronder weergegeven veiligheidsprofiel is gesteund op gegevens afkomstig van 5.343 personen, waarvan 1.676 kinderen, gevaccineerd met Havrix tijdens klinische studies (totale gevaccineerde cohort). Er werden in totaal 3.193 doses Havrix Junior 720 en 7.131 doses Havrix 1440 toegediend tijdens klinische studies. Er werden in totaal 3.971 doses Havrix concomitant met Engerix B toegediend aan 2.064 volwassenen.

De frequentie, per dosis, is als volgt ingedeeld:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Zelden:	$\geq 1/10.000, < 1/1000$
Zeer zelden:	$< 1/10.000$.

Bij personen ouder dan 16 jaar (bijwerkingen gemeld met Havrix 1440)

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: infectie van de bovenste luchtwegen, rhinitis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: geen eetlust

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid

Zelden: hypo-esthesie, paresthesie

Zeer zelden: neuritis, inbegrepen het syndroom van Guillain-Barré en myelitis transversa

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: gastro-intestinale symptomen, diarree, nausea

Soms: braken

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: pruritus

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Soms: myalgie, spierstijfheid

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: pijn en roodheid op de injectieplaats, vermoeidheid

Vaak: malaise, koorts ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), toedieningsplaatsreactie (zwellings of induratie)

Soms: pseudogriepale ziekte

Zelden: rillingen

Pediatrische patiënten: Bij personen van 1 tot 15 jaar (bijwerkingen gemeld met Havrix Junior 720)

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: rinitis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust

Psychische stoornissen

Zeer vaak: prikkelbaarheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: slaperigheid, hoofdpijn

Zeer zelden: neuritis (inbegrepen het syndroom van Guillain-Barré) en myelitis transversa

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: nausea

Soms: diarree, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Huiduitslag

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: pijn en roodheid op de injectieplaats

Vaak: zwelling, malaise, koorts ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)

Soms: toedieningsplaatsreactie (induratie)

Postmarketing surveillance

Aangezien de volgende bijwerkingen vrijwillig gemeld werden in een populatie van onbekende omvang kan er geen ware schatting van de frequentie worden gegeven.

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylaxie, allergische reacties, waaronder anafylactoïde reacties en pseudoserumziekte

Zenuwstelselaandoeningen

Convulsies

Bloedvataandoeningen

Vasculitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Angio-oedeem, urticaria, erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Artralgie

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet:

<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9. Overdosering

Er werden gevallen van overdosering gemeld tijdens de postmarketing surveillance. De gemelde bijwerkingen zijn niet specifiek maar zijn vergelijkbaar met deze die gemeld werden bij normale toediening van het vaccin.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vaccin tegen hepatitis A, ATC-code: J07BC02

Havrix biedt bescherming tegen een infectie veroorzaakt door het hepatitis A-virus (HAV) door de productie van specifieke antistoffen (anti-HAV) tegen dit virus te induceren.

Immuunrespons

Klinische studies hebben aangetoond dat bij 99% van de gevaccineerden specifieke humorale anti-HAV-antistoffen werden verkregen 30 dagen na toediening van de eerste dosis van het vaccin.

Tijdens klinische studies waarin de kinetische curve van de immuunrespons werd bestudeerd, werd een snelle en onmiddellijke seroconversie na toediening van één dosis Havrix aangetoond bij 79% van de gevaccineerden op de 13^e dag, bij 86,3% op de 15^e dag, bij 95,2% op de 17^e dag en bij 100% op de 19^e dag, wat korter is dan de gemiddelde incubatieperiode van de ziekte (4 weken).

Persistentie van de immuunrespons

Om bescherming op lange termijn te verzekeren, moet 6 tot 12 maanden na de eerste dosis Havrix 1440 of Havrix Junior 720 een herhalingsinenting worden toegediend. Tijdens klinische studies waren alle gevaccineerden één maand na de herhalingsinenting virtueel seropositief.

Als de herhalingsinenting niet in de 6 tot 12 maanden na de eerste dosis wordt toegediend, mag dit tot 5 jaar later gebeuren. In een vergelijkende test zorgde een herhalingsinenting die 5 jaar na de eerste dosis werd toegediend, voor antistoffentiters die vergelijkbaar waren met de titers die bereikt werden met een herhalingsinenting die 6 tot 12 maanden na de eerste dosis werd toegediend.

De duurzaamheid op lange termijn van de antistoffen tegen hepatitis A na toediening van 2 doses Havrix met een interval van 6 tot 12 maanden, werd geëvalueerd.

Uit de gegevens na 17 jaar kan geëxtrapoleerd worden dat respectievelijk 30 en 40 jaar na de vaccinatie minstens 95% (95% BI: 88% - 99%) en 90% (95% BI: 82% - 95%) van de gevaccineerden seropositief blijft (≥ 15 mIE/ml).

Op basis van de huidige gegevens is het niet nodig om een herhalingsinenting toe te dienen aan immunocompetente personen na een vaccinatieschema met 2 doses.

De werkzaamheid van Havrix om een hepatitis A-infectie te voorkomen bij personen die in contact komen met besmette personen, werd geëvalueerd in een blinde klinische studie. Hoewel geen enkele controlegroep immunoglobulines (IG) kreeg, wijst deze studie erop dat Havrix doeltreffend is om infectie na blootstelling te voorkomen en dat het vaccin kan worden aanbevolen aan personen met primaire gevallen van hepatitis A-infectie wanneer geen IG kunnen worden toegediend.

Havrix wordt goed verdragen door seropositieve en door seronegatieve personen.

Primaten die werden blootgesteld aan een heterologe virulente stam van hepatitis A, werden twee dagen na blootstelling gevaccineerd. Deze vaccinatie na blootstelling verzekerde een volledige bescherming van de dieren.

Werkzaamheid van Havrix bij de bestrijding van epidemieën

De werkzaamheid van Havrix werd geëvalueerd in verschillende gemeenschappen die getroffen waren door een epidemie met hepatitis A (Alaska, Slowakije, VS, VK, Israël, Italië). Deze studies hebben aangetoond dat vaccinatie met Havrix doeltreffend was. Een vaccinale dekking van 80% slaagde erin de epidemie in 4 tot 8 weken te stuiten.

Invloed van massavaccinatie op de ziekte-incidentie

Er is een daling van de incidentie van hepatitis A waargenomen in landen waar een vaccinatieprogramma met twee doses Havrix werd ingevoerd voor kinderen in hun tweede levensjaar:

- In Israël hebben twee retrospectieve studies, uitgevoerd op een gegevensbank, aangetoond dat de incidentie van hepatitis A in de algemene populatie 5 en 8 jaar na invoering van het vaccinatieprogramma met respectievelijk 88% en 95% gedaald was. Ook de gegevens van het nationale bewakingsprogramma toonden een daling van de incidentie van hepatitis A met 95% in vergelijking met de periode voor vaccinatie.
- In Panama heeft een retrospectieve studie op basis van een gegevensbank aangetoond dat 3 jaar na invoering van het vaccinatieprogramma de incidentie van hepatitis A in de gevaccineerde populatie en in de algemene populatie respectievelijk met 90% en met 87% gedaald waren. Vier jaar na de invoering van het vaccinatieprogramma werd in de pediatrie ziekenhuizen van Panama City geen enkel bevestigd geval van een acute infectie met hepatitis A meer vastgesteld.
- De dalingen van de incidentie van hepatitis A die in de (al dan niet gevaccineerde) algemene populatie van beide landen werden gezien, getuigen van een collectieve immuniteit.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Voor vaccins is geen evaluatie van de farmacokinetische gegevens vereist.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20 – Amino-zuren voor injectie – Dinatriumfosfaat – Monokaliumfosfaat – Natriumchloride – Kaliumchloride – Water voor injectie.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit vaccin mag niet met andere vaccins worden gemengd in dezelfde spuit.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren. Het vaccin weggooien als het werd ingevroren.

De vervaldatum is de laatste dag van de maand die op de verpakking gedrukt staat na de letters EXP (maand-jaar).

Stabiliteitsgegevens wijzen erop dat Havrix bij temperaturen die niet hoger zijn dan 25 °C gedurende 3 dagen stabiel is. Deze gegevens gelden enkel bij een tijdelijke afwijking van de aanbevolen temperatuur als leidraad voor gezondheidswerkers.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Havrix is verpakt in een voorgevulde spuit (type I glas) met een plunjer stopper (in butylrubber) of in een injectieflacon (in type I glas) met een stop (in butylrubber).

HAVRIX 1440

- Voorgevulde spuit met 1 ml vaccin verpakt per 1 of per 5
- Injectieflacon met 1 ml vaccin met of zonder spuit voor eenmalig gebruik, verpakt per 1, per 10 of per 25.

HAVRIX Junior 720

- Voorgevulde spuit met 0,5 ml vaccin verpakt per 1 of per 5
- Injectieflacon met 0,5 ml vaccin met of zonder spuit voor eenmalig gebruik, verpakt per 1, per 10 of per 25.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zoals elk product dat parenteraal wordt toegediend, moet het vaccin visueel gecontroleerd worden op de afwezigheid van vreemde partikels of een abnormale kleur.

In rust ziet de inhoud eruit als een lichte witachtige neerslag met daarboven een heldere kleurloze vloeistof.

Het vaccin goed schudden voor gebruik tot een witte, licht ondoorschijnende suspensie wordt verkregen. Als de inhoud een ander uitzicht heeft, mag het vaccin niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

HAVRIX 1440: BE167395 (voorgevulde spuit) – BE167386 (injectieflacon)

HAVRIX Junior 720: BE180232 (voorgevulde spuit) – BE180223 (injectieflacon)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/11/1994 (HAVRIX 1440)
27/01/1997 (HAVRIX Junior 720)

Datum van laatste verlenging: 19/01/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst : 10/2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten).