

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hepatyrix suspensie voor injectie  
(Geïnactiveerd) hepatitis A-vaccin en (geadsorbeerd) polysacharidebuiktyfusvaccin.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (1 ml) bevat:

Hepatitis A-virus (stam HM175) (geïnactiveerd)* <sup>1</sup>	1.440 ELISA-eenheden
Vi-polyoside van <i>Salmonella typhi</i> (stam Ty2)	25 microgram

* <sup>1</sup> gekweekt op diploïde humane cellen (MRC-5) Geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide	0,5 milligram Al <sup>3+</sup>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie  
Hepatyrix is een witte, licht opake suspensie.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Hepatyrix is geïndiceerd voor actieve immunisatie tegen infectie veroorzaakt door het hepatitis A-virus en tegen buiktyfus bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder.

Hepatyrix moet worden toegediend conform de officiële richtlijnen.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Primovaccinatie:

Eén enkele dosis van 1 ml wordt aanbevolen bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder.

Het vaccin moet uiterlijk twee weken voor het risico op blootstelling aan buiktyfus en hepatitis A worden toegediend.

(Zie rubriek 5.1 voor de immunologische gegevens)

Herinneringsinjectie:

Om een langdurige bescherming tegen infectie met het hepatitis A-virus te verkrijgen, wordt een herinneringsinjectie van een geïnactiveerd hepatitis A-vaccin aanbevolen 6 tot 12 maanden na injectie van één enkele dosis Hepatyrix.

Hepatyrix kan ook als één enkele dosis van 1 ml worden toegediend als herinneringsinjectie 6 tot 12 maanden na de primovaccinatie met een geïnactiveerd hepatitis A-vaccin bij mensen die ook een bescherming tegen buiktyfus nodig hebben.

Mensen die een risico blijven lopen op buiktyfus, moeten om de 3 jaar opnieuw worden gevaccineerd met één enkele dosis van het polyoside Vi-vaccin (zie rubriek 5.1). Hepatyrix kan worden gebruikt om mensen die ook een dosis van het hepatitis A-vaccin nodig hebben, opnieuw te vaccineren tegen buiktyfus.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Hepatyrix bij kinderen jonger dan 15 jaar zijn niet vastgesteld.

#### Wijze van toediening

Hepatyrix wordt intramusculair toegediend in de streek van de m. deltoideus. Het vaccin mag niet in de bilstreek worden geïnjecteerd.

Hepatyrix mag nooit intravasculair worden toegediend.

Hepatyrix mag niet subcutaan of intradermaal worden toegediend aangezien toediening via die weg kan resulteren in een zwakkere respons op het vaccin.

Hepatyrix mag uitzonderlijk subcutaan worden toegediend bij patiënten met een trombocytopenie of stollingsstoornissen gezien het bloedingsrisico dat kan optreden bij intramusculaire toediening bij die mensen. Na de injectie moet gedurende minstens twee minuten stevig op de plaats van injectie worden geduwd (zonder te wrijven).

#### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor neomycine.

Overgevoeligheid bij een vroegere toediening van Hepatyrix of een dosis van één van de monovalente vaccins Havrix of Typherix.

Net zoals met andere vaccins, moet de toediening van Hepatyrix worden uitgesteld bij mensen die een ernstige acute infectie vertonen met koorts. Het bestaan van een lichte infectie is evenwel geen contra-indicatie voor vaccinatie.

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Zoals met alle injecteerbare vaccins wordt aanbevolen om geschikt medisch materiaal bij de hand te hebben en om te zorgen voor een toereikende bewaking in geval van een zeldzame anafylactische reactie op toediening van het vaccin.

Een syncope (flauwvallen) kan optreden na welke vaccinatie dan ook, zelfs voor de vaccinatie, vooral bij adolescenten, als psychogene reactie op de injectie van een naald. Dat kan gepaard gaan met meerdere neurologische tekenen zoals een voorbijgaande gezichtsstoornis, paresthesieën en tonisch-clonische bewegingen van de ledematen tijdens de herstelfase. Het is belangrijk maatregelen te nemen om verwondingen in geval van flauwvallen te voorkomen.

Bij mensen met een deficiëntie van het immuunsysteem zou het kunnen dat er geen toereikende titers van antistoffen tegen HAV en Vi worden verkregen na één enkele dosis Hepatyrix. Daarom kan het bij die patiënten nodig zijn om extra doses van het vaccin toe te dienen. In de mate van het mogelijke moet de vaccinatie worden uitgesteld tot het einde van de immunosuppressieve behandeling. Mensen met een chronische immunodeficiëntie zoals een infectie met hiv (humane immunodeficiëntievirus) mogen worden gevaccineerd als de onderliggende immunodeficiëntie inductie van een antistofrespons mogelijk maakt, ook al is die beperkt.

Het kan gebeuren dat mensen zich op het ogenblik van de vaccinatie in de incubatieperiode van een hepatitis A bevinden. Het is niet bekend of Hepatyrix in dat geval duidelijke klinische verschijnselen van hepatitis A voorkomt.

Hepatyrix is niet werkzaam bij het voorkomen van een leverinfectie door andere virussen zoals het hepatitis B-virus, het hepatitis C-virus, het hepatitis E-virus of ander infectieuze pathogenen van de lever.

Hepatyrix beschermt alleen tegen buiktyfus veroorzaakt door *Salmonella enterica* serotype *Typhi*. Het beschermt niet tegen paratyfus of tegen infecties veroorzaakt door andere serotypes van *S. enterica*.

Zoals met alle vaccins kan het gebeuren dat er niet bij alle gevaccineerde patiënten een voldoende beschermende immuunrespons wordt opgewekt.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Hepatyrix mag niet met andere vaccins worden vermengd in hetzelfde spuitje.

Als Hepatyrix tegelijkertijd met één of meer andere injecteerbare vaccins moet worden geïnjecteerd, moeten de vaccins altijd op verschillende plaatsen worden toegediend.

Hepatyrix bevat het gezuiverde, geïnactiveerde antigeen van hepatitis A en een gezuiverde capsulaire Vi-polyoside. Hoewel concomiterend gebruik met andere geïnactiveerde vaccins niet specifiek is onderzocht, zijn geen interacties te verwachten.

Concomiterende toediening van het vaccin tegen gele koorts en Hepatyrix werd niet specifiek geëvalueerd. Maar gezien de gegevens verkregen bij concomiterende toediening van meerdere monovalente vaccins (gezuiverd polyoside-Vi-vaccin tegen buiktyfus of geïnactiveerd hepatitis A-vaccin) met het vaccin tegen gele koorts, verwachten we geen interferentie met de immuunrespons op die verschillende antigenen.

De effecten van concomiterende toediening van immunoglobulines op de immunogeniciteit van Hepatyrix werden niet onderzocht. Daarom kan het risico op interferentie met de immuunrespons niet worden uitgesloten.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens en er werden ook geen toereikende reproductiestudies uitgevoerd bij dieren.

Hepatyrix mag alleen worden gebruikt na een zorgvuldige evaluatie van de risico's en de voordelen van vaccinatie.

### Borstvoeding

Er bestaan geen toereikende gegevens over toediening van Hepatyrix aan vrouwen die hun zuigeling borstvoeding geven.

Hepatyrix mag tijdens de periode van borstvoeding alleen worden gebruikt als het absoluut noodzakelijk is.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid.

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

Sommige effecten die worden vermeld in rubriek 4.8 “Bijwerkingen”, kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

## **4.8. Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentste bijwerkingen die in gecontroleerde klinische studies werden gemeld na toediening van Hepatyrix, waren reacties op de plaats van injectie. Alle lokale en algemene symptomen verdwenen zonder restletsels na te laten.

### Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties worden als volgt gerapporteerd:

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

Vaak: ( $\geq 1/100$  tot  $<1/100$ )

Soms: ( $\geq 1/1.000$  tot  $<1/100$ )

Zelden: ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden: ( $< 1/10.000$ )

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

<b>Systeem/ orgaanklas</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Klinische studies</b>		
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Erytheem
	Vaak	Jeuk
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pijn
	Vaak	Koorts, diffuse pijn, malaise, zwelling
<b>Postmarketingbewaking</b>		
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Allergische reacties, waaronder anafylactische en anafylactyoïdereacties
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Syncope
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Huiduitslag

- Ervaring met het monovalente vaccin tegen hepatitis A van GlaxoSmithKline

<b>Systeem/orgaanklas</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Klinische studies</b>		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verlies van eetlust
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Braken
<b>Postmarketingbewaking</b>		

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Neurologische verschijnselen waaronder dwarse myelitis, guillain-barrésyndroom en neuralgische amyotrofie, convulsies
Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen	Zeer zelden	Gewrichtspijn, spierpijn

### 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](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Villa Louvigny – Allée Marconi  
L-2120 Luxemburg  
Website:  
<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

### 4.9. Overdosering

Er is geen enkel geval van overdosering gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gecombineerde bacteriële en virale vaccins, ATC: J07CA10.

Hepatyrix biedt immuniteit tegen buiktyfus en een infectie door het hepatitis A-virus (HAV) door inductie van specifieke antistoffen tegen Vi en HAV.

In klinische studies bij 462 proefpersonen van 15-50 jaar bedroeg het percentage seropositiviteit voor antistoffen tegen HAV en Vi twee weken na de primovaccinatie respectievelijk 89,8% en 97,5%. Na 1 maand was het percentage seropositiviteit voor antistoffen tegen HAV en Vi respectievelijk 99,0% en 95,7%.

In een klinische studie waarin een groep van 99 proefpersonen een herinneringsinjectie van het hepatitis A-vaccin had gekregen 12 maanden na de eerste dosis van Hepatyrix, waren alle proefpersonen een maand later (dus in de 13e maand) seropositief voor antistoffen tegen HAV.

Bij toediening van Hepatyrix 12 maanden na primovaccinatie met het hepatitis A-vaccin in een groep van 97 proefpersonen bedroeg het percentage seropositiviteit voor antistoffen tegen HAV en Vi een maand later (dus na 13 maanden) respectievelijk 88,2% en 100%.

In twee lange klinische studies (TypHA-002 en TypHA-009) werd de persistentie van antistoffen tegen Vi en HAV geëvalueerd tot 36 maanden na de vaccinatie met Hepatyrix en een herinneringsinjectie van Havrix 1440 (het geïnactiveerde monovalente hepatitis A-vaccin van GlaxoSmithKline Biologicals) die zes maanden later werd toegediend. In één van die twee studies (TypHA-009) werd het percentage seropositiviteit verkregen met

Hepatyrix vergeleken met het percentage seropositiviteit verkregen bij gelijktijdige toediening van Typherix (het gezuiverde, monovalente polysaccharide-Vi-vaccin) en Havrix 1440 gevolgd door toediening van een herinneringsinjectie van Havrix 1440 zes maanden later.

Het percentage seropositiviteit voor antistoffen tegen Vi in die twee studies wordt hieronder gepresenteerd:

	TypHA-002		TypHA-009			
	Hepatyrix		Hepatyrix		Typherix +Havrix 1440	
	N	Percentage seropositiviteit voor antistoffen tegen Vi (%)	N	Percentage seropositiviteit voor antistoffen tegen Vi (%)	N	Percentage seropositiviteit voor antistoffen tegen Vi (%)
Dag 14	128	97.7	217	96.3	230	97.4
Maand 1	138	97.8	223	96.4	232	97.4
Maand 12	120	73.3	211	80.6	210	85.7
Maand 24	97	46.4	209	68.4	207	72.0
Maand 36	113	53.1	195	55.9	192	65.1

N = aantal gevaccineerde personen

Percentage seropositiviteit voor antistoffen tegen Vi (%): percentage van de gevaccineerde proefpersonen met een antistofiter  $\geq$  limiet van de test ( $\geq 150$  EL.E/ml)

In een andere klinische studie (TypHA-010/011) werd een dosis Typherix toegediend aan proefpersonen die zes jaar ervoor een dosis Hepatyrix hadden gekregen. Voor toediening van Typherix hadden 15 van de 39 proefpersonen (38%) antistoffen tegen Vi. Een maand na de vaccinatie met Typherix was het percentage seropositiviteit gestegen tot 92%. Eén jaar na de dosis van Typherix bedroeg het percentage seropositiviteit voor antistoffen tegen Vi 84%. Het percentage seropositiviteit voor antistoffen tegen Vi en de gemiddelde geometrische concentraties van antistoffen tegen Vi 1 en 12 maanden na de dosis Typherix waren vergelijkbaar met de overeenstemmende waarden die bij die proefpersonen werden waargenomen na een dosis van Hepatyrix.

In de studies TypHA-002 en TypH-009 vertoonde 100% van de patiënten antistoffen tegen HVA een maand na de herinneringsinjectie van Havrix 1440 (d.w.z. in de 7e maand). Na 36 maanden was minstens 99% van de gevaccineerde proefpersonen nog seropositief voor antistoffen tegen HAV.

Op grond van de gegevens verkregen na toediening van een herinneringsinjectie van een monovalent hepatitis A-vaccin 6 en 12 maanden na de eerste dosis van datzelfde vaccin mag worden verwacht dat de antistoffen tegen HAV vele jaren (minstens 10 jaar) zullen blijven bestaan.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Voor vaccins is geen evaluatie van de farmacokinetische eigenschappen vereist.

## 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van de algemene veiligheid.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Water voor injecteerbare bereidingen

Voor de adjuvantia, zie rubriek 2.

## **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C)  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.  
Niet in de vriezer bewaren. Het vaccin weggooien als het werd ingevroren.

## **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

1 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) gesloten met een doordrukstop (in butylrubber).

Dozen met 1 en 10 met injectienaalden.

Dozen met 1, 10, 20 en 50 zonder injectienaald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het normale aspect van het vaccin is dat van een witte, troebele suspensie, die tijdens de bewaring kan bezinken. De spuit goed schudden om een homogene suspensie te verkrijgen voor toediening van het vaccin.

Het vaccin moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd om vreemde partikels en/of een kleurverandering op te sporen.

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 s.a.  
Rue de l'Institut, 89  
1330 Rixensart

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE255631

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE  
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Eerste verlening van de vergunning: 06/10/03  
Vijfjaarlijkse hernieuwing: 15/06/09

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: januari 2015  
Goedkeuringsdatum : 01/2017

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