

1. LEGEMIDLETS NAVN

Havrix 1440 ELISA enheter/ml
Injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot hepatitt A (inaktivert, adsorbert).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder ≥ 1440 ELISA-enheter av inaktivert hepatitt A-virus (HAV) adsorbert til aluminiumhydroksid, hydrert ($0,5 \text{ mg Al}^{3+}$).

Havrix er fremstilt ved dyrking av hepatitt A-virus (HM175) i cellekulturer av humane diploide celler (MRC 5). Viruset er inaktivert med formalin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.

Nesten klar suspensjon. Ved lagring kan det dannes et hvitt bunnfall.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot hepatitt A hos barn over 1 år og voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdommer fra og med 16 år: 1 ml.
Barn og ungdom fra 1 år til og med 15 år: 0,5 ml.

Primærvaksinasjon omfatter én dose. For å forlenge beskyttelseeffekten anbefales en boosterdose. For å oppnå vedvarende beskyttelse anbefales det at denne booster dosen gis etter 6-12 måneder.

En boosterdose gitt inntil 5 år etter primærvaksinasjon induserer en tilsvarende antistoffrespons som den som oppnås etter en boosterdose gitt etter 6-12 måneder.

Vaksinen injiseres intramuskulært i deltamuskelen hos barn og voksne. Hos små barn kan vaksinen injiseres i den anterolaterale delen av låret.

Vaksinen bør ikke injiseres subkutan, intradermalt eller i glutealregionen, da dette kan føre til suboptimalt antistoffsvar.

Vaksinen må ikke injiseres intravasculært.

De viktigste målgruppene for vaksinasjon er:

- Reisende til områder der hepatitt A er endemisk (unntak: kortvarig opphold i vesteuropeiske land ved Middelhavet).
- Smitteutsatte personer ved større utbrudd i Norge.
- Personer med økt blødningstendens som hyppig krever behandling med blod eller blodprodukter.
- Personer med kronisk leversykdom.
- Stoffmisbrukere.

4.3 Kontraindikasjoner

Som ved andre vaksiner, må injeksjon av Havrix utsettes hos pasienter med akutt febersykdom. Lett infeksjon er ikke kontraindikasjon.

Havrix må ikke gis til individer som har opplevd allergiske reaksjoner etter tidligere vaksinasjon med Havrix, eller til individer med kjent overfølsomhet mot ett eller flere av innholdsstoffene i vaksinen eller neomycinsulfat. Neomycinsulfat har vært brukt i fremstillingsprosessen av dette legemidlet, og rester, maks 20 nanogram/ml, er tilstede i det ferdige produktet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vaksinen inneholder spormengder av formaldehyd.

Som ved all vaksinasjon, må den vaksinerte overvåkes i minst 20 minutter. Utstyr til behandling av en eventuell anafylaktisk reaksjon, inkludert adrenalin injeksjonsvæske, skal være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk.

Ettersom intramuskulære injeksjoner kan medføre økt risiko for blødninger hos individer med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser, skal vaksinen gis med forsiktighet til disse individene.

Det er ikke kjent om Havrix kan forhindre utbrudd av hepatitt A dersom vaksinasjonen skjer senere enn 15 dager etter smitte.

Det er begrenset erfaring med vaksinen hos personer over 60 år. For denne gruppen er beskyttelsesperioden sannsynligvis kortere, og en ny boosterdose kan derfor bli nødvendig etter noen år hvis lengrevarende beskyttelse ønskes.

Hos hemodialysepasienter og personer med nedsatt immunforsvar kan det hende at tilstrekkelig anti-HAV antistofftiter ikke oppnås etter én dose Havrix. Slike pasienter kan derfor trenge flere vaksinedoser.

Syncope (besvimelse) kan inntreffe etter, eller til om med før, en hver vaksinasjon som en psykogen respons på en injeksjon. Det er viktig at det er etablert prosedyrer som sikrer at skader i forbindelse med besvimelse unngås.

Havrix kan gis til HIV-infiserte personer.

Seropositivitet mot hepatitt A er ikke kontraindikasjon.

Havrix må under ingen omstendigheter injiseres intravenøst.

Havrix inneholder fenylalanin, kalium og natrium

Havrix inneholder 166 mikrogram fenylalanin per ml som kan være skadelig for pasienter med PKU (fenylketonuri/ Føllings sykdom).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (39 mg) kalium og 1 mmol (23 mg) natrium per ml, og er så godt som «kalium- og natriumfritt».

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Havrix har ingen kjente interaksjoner med andre legemidler.

Dersom det ønskes umiddelbar beskyttelse mot hepatitt A, kan det overveies å gi gammaglobulin samtidig med 1. vaksinedose.

Samtidig injeksjon av immunglobuliner påvirker ikke beskyttelseeffekten av vaksinen, men kan føre til noe lavere antistofftiter enn hvis vaksinen gis alene.

Samtidig injeksjon av andre inaktiverede vaksiner synes ikke å hemme immunsvaret.

Havrix kan gis samtidig med følgende vaksiner: vaksine mot tyfoidfeber, gulfeber, kolera (injeksjonsvaksine), tetanus eller monovalent- og kombinasjonsvaksine mot meslinger, kuma, røde hunder og vannkopper.

Når andre vaksiner eller immunglobuliner skal gis samtidig med Havrix, må de injiseres på separate injeksjonssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data tilgjengelig på bruk av Havrix under graviditet, hverken i mennesker eller dyr, men som for alle inaktiverede vaksiner anses faren for fosterpåvirkning å være svært liten. Havrix må kun brukes under graviditet dersom det er stor risiko for at den gravide kan bli smittet av hepatitt A.

Amming

Det er ingen data tilgjengelig på bruk av Havrix ved amming, hverken i mennesker eller dyr. Selv om det er lite trolig at det vil være skadelig, må Havrix kun gis under amming dersom det ansees som strengt nødvendig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Havrix har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene presentert nedenfor er basert på data fra mer enn 5300 personer.

Bivirkningsfrekvensen er rapportert som:

Svært vanlige:	$\geq 1/10$
Vanlige:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanlige:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Sjeldne:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Svært sjeldne:	$< 1/10000$

Rapportert fra kliniske studier:

<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>		
	<i>Mindre vanlig:</i>	Infeksjoner i øvre luftveier, rhinitt
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		
	<i>Vanlige:</i>	Nedsatt appetitt
<u>Psykiatriske lidelser</u>		
	<i>Svært vanlige:</i>	Irritabilitet
<u>Nevrologiske sykdommer</u>		
	<i>Svært vanlige:</i>	Hodepine
	<i>Vanlige:</i>	Tretthet
	<i>Mindre vanlige:</i>	Svimmelhet
	<i>Sjeldne:</i>	Hypoestesi, parestesi
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		
	<i>Vanlige:</i>	Gastrointestinale symptomer (som diaré, kvalme, oppkast)
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		
	<i>Mindre vanlige:</i>	Utslett
	<i>Sjeldne:</i>	Kløe
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>		
	<i>Mindre vanlige:</i>	Myalgi, stivhet i muskler og skjelett
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>		
	<i>Svært vanlige:</i>	Smerte og rødhet på injeksjonsstedet, utmattelse
	<i>Vanlige:</i>	Feber ($\geq 37,5$ °C), reaksjon på injeksjonsstedet (som for eksempel hevelse og hardhet), generell sykdomsfølelse
	<i>Mindre vanlige:</i>	Influensaliknende sykdom
	<i>Sjeldne:</i>	Frysninger

Rapportert etter markedsføring:

Forstyrrelser i immunsystemet:

Anafylaksi, allergiske reaksjoner inkludert anafylaktisk reaksjon som ligner serumsyke

Nevrologiske sykdommer:

Kramper

Karsykdommer:

Vaskulitt

Hud- og underhudssykdommer:

Angioneurotisk ødem, urtikaria, erythema multiforme

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Artralgi

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tilfeller av overdosering er rapportert etter markedsføring. Bivirkninger rapportert etter overdosering tilsvarer bivirkninger rapportert etter vanlig administrasjon av vaksinen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Virusvaksiner, ATC-kode: J07B C02

Havrix beskytter mot hepatitt A ved å indusere HAV-spesifikke antistoffer.

Kliniske studier har vist at 99 % av vaksinerte serokonverterer 30 dager etter første dose. I et utvalg av kliniske studiene ble kinetikken til immunresponsen undersøkt etter en enkel dose med Havrix. En tidlig og raskt stigende antistoffrespons ble påvist. Hos 79 % av de vaksinerte var antistoff påvist ved dag 13; hos 86,3 % ved dag 15; hos 95,2 % ved dag 17 og hos 100 % ved dag 19. Denne antistoffresponsen er tidligere enn gjennomsnittlig inkubasjonstid for hepatitt A (4 uker).

Flere studier har undersøkt effekten av Havrix vaksinasjon ved lokale utbrudd av hepatitt A og disse studiene viste at vaksinasjon med Havrix kan føre til slutt på utbruddene. En vaksinasjonsdekning på 80 % førte til at utbruddene opphørte innen 4 til 8 uker.

For å oppnå langvarig beskyttelse bør det gis en boosterdose 6-12 måneder etter første dose. I kliniske studier hadde praktisk talt alle de vaksinerte antistoff mot hepatitt A-virus en måned etter booster dosen.

Dersom booster dosen ikke gis 6-12 måneder etter første dose, kan den imidlertid gis inntil 5 år etter første dose. I en sammenlignende studie ble det vist at en boosterdose gitt inntil 5 år etter primærvaksinasjon induserte samme antistoffnivå som en boosterdose gitt i løpet av 6-12 måneder.

Varigheten av hepatitt A-virus antistofftiteret etter 2 doser med Havrix gitt med et intervall på 6 til 12 måneder har blitt evaluert. Data som foreligger etter 17 års oppfølging, gjør det mulig ved bruk av en matematisk modell å forutsi at minst 95% og 90% av de vaksinerte fortsatt vil ha antistoff mot hepatitt A-virus (anti-HAV) (≥ 15 mIE/ml) hhv. 30 og 40 år etter vaksinasjon.

Tilgjengelig data tilsier at det ikke er behov for ytterlig booster doser hos immunkompetente individer som har fullført et to-dose vaksinasjonsskjema gitt med et intervall på 6-12 måneder.

Det er ikke kjent om Havrix kan forhindre utbrudd av hepatitt A dersom vaksinasjonen skjer under pågående inkubasjonstid, d.v.s. innen 15-50 dager etter smittetidspunktet.

I to kliniske studier ble 300 personer med forskjellige typer kronisk leversykdom (kronisk hepatitt B, kronisk hepatitt C eller annen) vaksinert med 2 doser Havrix med 6 måneders intervall mellom vaksinasjonene. Vaksinen ga målbare antistofftiter hos ca. 95% av de vaksinerte en måned etter siste dose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier har vært utført i forskjellige dyrearter. Data fra en studie omhandlende toksisitet ved gjentatt dosering viser ingen spesielle farer for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Aminosyrer (inneholder fenylalanin), dinatriumfosfat, kaliumdihydrogenfosfat, polysorbat 20, kaliumklorid, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Havrix skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

Skal ikke fryses.

Stabilitetsdata indikerer at Havrix er stabil ved temperaturer opp til 25°C i 3 dager. Disse dataene er kun ment som et supplement for helsepersonell ved tilfeller av kortvarige temperaturavvik.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Til voksne og ungdommer fra og med 16 år leveres Havrix i:

- 1 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en sprøytestempelpropp (butylgummi) og med en kanylehet i gummi.
- Ferdigfylt sprøyte (endose) med kanyle: 1 x 1 ml, 10 x 1 ml.

Til barn og ungdom fra 1 år til og med 15 år leveres Havrix i:

- 0,5 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en sprøytestempelpropp (butylgummi) og med en kanylehet i gummi.
- Ferdigfylt sprøyte med to kanyler: 1x 0,5 ml.

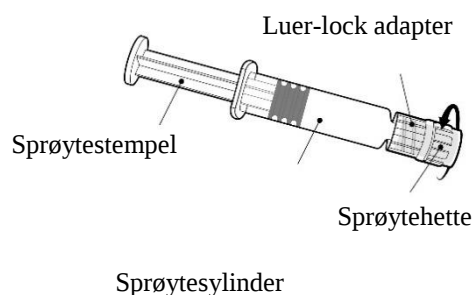
Kanyleheten og sprøytestempelproppen av gummi på den ferdigfylte sprøyten er laget av syntetisk gummi.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

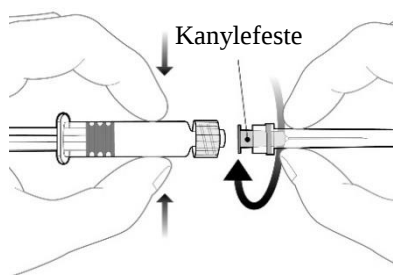
Ved oppbevaring av vaksinen dannes et hvitt bunnfall med en klar supernatant. Før bruk må hetteglasset/sprøyten undersøkes visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarging. Dersom slike forandringer oppdages, må vaksinen kastes. Vaksinen må ristes godt før bruk for å oppnå en homogen, nesten klar suspensjon.

Instruksjoner for den ferdigfylte sprøyten



Hold alltid i sprøytesylinderen, ikke i sprøytestempelet.

Skruløs sprøyteheten ved å skru den mot klokken.



Fest kanylen til sprøyten ved å koble den til luer-lock adapteret og dreie en kvart omdreining med klokken til du kjenner at den låses.

Ikke trekk sprøytestempelet ut av sprøytesylinderen. Hvis det skjer, skal vaksinen ikke administreres.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS
Postboks 180 Vinderen
0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

8030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.09.1994
Dato for siste fornyelse: 15.07.2009

10. OPPDATERINGSDATO

25.08.2023