

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Havrix Adulti Sospensione iniettabile per uso intramuscolare  
Havrix Bambini Sospensione iniettabile per uso intramuscolare  
Vaccino inattivato dell'epatite A.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Havrix, vaccino contro l'epatite A, è una sospensione sterile che contiene il virus dell'epatite A (ceppo HM 175) inattivato con formaldeide ed adsorbito su idrossido d'alluminio. Il virus è coltivato su cellule diploidi umane MRC5.

Una dose di Havrix Adulti è standardizzata in modo tale da assicurare un contenuto di antigeni virali pari a non meno di 1440 Unità ELISA (U.E.), in 1,0 ml di volume.

Una dose di Havrix Bambini è standardizzata in modo tale da assicurare un contenuto di antigeni virali pari a non meno di 720 Unità ELISA (U.E.) in 0,5 ml di volume.

Havrix Adulti e Havrix Bambini rispondono ai requisiti della Organizzazione Mondiale della Sanità per la produzione di prodotti biologici.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Havrix è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite A (HAV) nei soggetti esposti al rischio di infezione da HAV.

Il vaccino non protegge da infezioni causate da virus dell'epatite B, C, E, o da altri agenti infettivi patogeni per il fegato.

- In aree caratterizzate da endemia medio-bassa di epatite A, l'immunizzazione attiva con Havrix è raccomandata in particolare nei soggetti a rischio di infezione quali:
  - Viaggiatori i cui itinerari comprendono aree ad alta endemia di epatite A quali Africa, Asia, Bacino del Mediterraneo, Medio Oriente, Sud e Centro America.
  - Militari che per motivi professionali possono viaggiare e lavorare in aree ad alta endemicità o in zone le cui condizioni igieniche carenti possono aumentare notevolmente il rischio di infezione.
  - Personale soggetto ad esposizione occupazionale come il personale sanitario in genere e particolarmente gli addetti ai reparti di gastroenterologia e pediatria, personale di asili/nidi di infanzia, personale addetto alla manipolazione degli alimenti, personale addetto allo smaltimento dei liquami.
  - Soggetti ad aumentato rischio dovuto a comportamenti sessuali: soggetti omosessuali, soggetti con numerosi partner sessuali.
  - Soggetti emofilici.
  - Soggetti che abusano di droghe iniettabili.
  - Soggetti che vivono a contatto con persone infette. Dal momento che la diffusione virale da parte di persone infette è prolungata nel tempo, si raccomanda l'immunizzazione attiva dei soggetti che ne sono a stretto contatto.
  - Soggetti a rischio in aree ad elevata morbidità e/o in corso di focolai epidemici di epatite A, nell'ambito di programmi di controllo dell'epidemia.
  - Soggetti appartenenti a gruppi o popolazioni con alta incidenza di epatite A.
  - Soggetti con malattie epatiche croniche o a rischio di sviluppare malattie epatiche croniche (ad esempio portatori sani di epatite B, epatite C e alcolisti), in quanto una sovrapposta infezione da virus dell'epatite A tende ad aggravare tali patologie.
- In aree caratterizzate da alta endemia di epatite A, (per esempio: Africa, Asia, Bacino del Mediterraneo, Medio Oriente, Sud e Centro America) l'immunizzazione attiva è consigliata in tutti i soggetti suscettibili.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il medico deve tenere conto delle disposizioni ministeriali in materia di vaccinazioni obbligatorie e

raccomandate per l'età evolutiva.

Adulti e adolescenti di età uguale o superiore a 16 anni.

Per l'immunizzazione primaria è sufficiente una singola dose da 1,0 ml di sospensione sterile.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 5 mesi e 16 anni.

Per l'immunizzazione primaria è sufficiente una singola dose da 0,5 ml di sospensione sterile.

Una copertura a lungo termine (oltre 25 anni) viene assicurata con un'ulteriore dose di HAVRIX Adulti o Havrix Bambini, somministrata 6-12 mesi dopo la prima dose.

Allo scopo di mantenere una protezione continuativa viene raccomandata tra i 6 e i 12 mesi una dose di richiamo dopo la prima vaccinazione. Tuttavia uno studio comparativo ha dimostrato che una seconda dose di richiamo somministrata in ritardo di cinque anni rispetto alla dose primaria induce una protezione simile a quella ottenuta dalla somministrazione di una dose di richiamo a distanza di 6-12 mesi da quella primaria.

#### **4.2.2 Modo di somministrazione**

Havrix Adulti o Havrix Bambini devono essere somministrati per via intramuscolare nella regione deltoidea in adulti e bambini, nella regione antero - laterale della coscia nei bambini piccoli. Il vaccino non deve essere somministrato nella regione glutea.

Il vaccino deve essere agitato prima dell'uso fino ad ottenere una sospensione biancastra leggermente opaca.

Havrix non deve mai essere somministrato per via endovenosa.

#### **4.3 Controindicazioni**

Havrix non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità accertata verso i componenti del vaccino o a soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità a seguito di una precedente somministrazione di Havrix.

#### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

Come per qualunque altro vaccino, la somministrazione di Havrix deve essere rimandata nei soggetti con infezioni febbrili acute e gravi. Comunque, la presenza di infezioni di lieve entità non costituisce controindicazione alla vaccinazione.

E' possibile che soggetti con epatite A in incubazione vengano vaccinati con Havrix; in questi casi non è sicuro che Havrix sia in grado di prevenire la malattia.

In pazienti sottoposti ad emodialisi e nei soggetti immunodepressi si possono ottenere concentrazioni anticorpali inadeguate dopo una singola dose di vaccino. In questi casi si possono rendere necessarie somministrazioni ripetute del vaccino.

La somministrazione intramuscolare del vaccino nella regione glutea o la somministrazione per via sottocutanea/intradermica potrebbe indurre una risposta anticorpale ridotta. Tuttavia è buona pratica clinica somministrare il vaccino per via sottocutanea a soggetti affetti da trombocitopenia o da disordini ematologici in grado di causare fenomeni emorragici legati alla somministrazione intramuscolare del prodotto. Si consiglia di esercitare una pressione sul sito di iniezione (senza sfregamento) per circa due minuti.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico appropriato deve essere sempre a disposizione in caso di eventuali reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino.

Havrix può essere somministrato a soggetti con infezione da HIV.

La sieropositività contro l'epatite A non costituisce controindicazione.

Non usare il vaccino dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

E' improbabile che la contemporanea somministrazione di Havrix con altri vaccini di tipo inattivato provochi una interferenza nella risposta immunitaria.

La somministrazione concomitante di immunoglobuline non influisce sull'effetto protettivo del vaccino.

Quando è necessaria la somministrazione concomitante di Havrix con altri vaccini o con immunoglobuline si consiglia di procedere utilizzando siringhe e siti di iniezione diversi.

La somministrazione concomitante dei vaccini contro tifo, febbre gialla, colera (iniettabile), tetano e epatite B non interferisce con la risposta immunitaria indotta da Havrix.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### **4.6.1 Gravidanza**

Non sono disponibili dati sufficienti nell'uomo sull'uso in gravidanza e neppure sufficienti dati negli animali in studi di riproduzione.

Comunque, Havrix Adulti, come tutti i vaccini virali inattivati, non dovrebbe essere considerato rischioso per il feto; tuttavia la vaccinazione con Havrix Adulti durante la gravidanza può essere presa in

considerazione solo se strettamente necessaria.

#### 4.6.2 Allattamento

Non sono disponibili dati sufficienti nell'uomo sull'uso durante l'allattamento e neppure sufficienti dati negli animali in studi di riproduzione.

Sebbene il rischio sia considerato trascurabile, Havrix dovrebbe essere somministrato durante l'allattamento solo se strettamente necessario.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non si sono osservati effetti indesiderati sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchine.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Havrix è in genere ben tollerato.

In studi clinici controllati, segni e sintomi sono stati monitorati in tutti i soggetti nei quattro giorni seguenti la somministrazione di Havrix tramite una lista di controllo. Ai soggetti vaccinati è stato richiesto di riportare qualsiasi evento clinico verificatosi durante il periodo in studio.

La maggior parte delle reazioni osservate sono state considerate dai soggetti vaccinati di entità lieve e non si sono protratte per più di 24 ore. La frequenza delle reazioni avverse appositamente indagate, osservate dopo somministrazione di Havrix, non è diversa da quanto segnalato dopo somministrazione di altri vaccini a base di antigeni purificati adsorbiti su idrossido di alluminio.

Tra gli effetti indesiderati locali il più frequentemente riferito è stato dolore al sito di iniezione (meno dello 0,5% segnalato come grave) risoltosi poi spontaneamente.

Altre reazioni locali segnalate sono state lieve rossore e tumefazione (circa il 4% di tutte le vaccinazioni).

Le reazioni sistemiche riferite dai soggetti vaccinati sono state essenzialmente lievi, non si sono protratte per più di 24 ore (con una frequenza variabile tra lo 0,8 % e il 12,8% di tutte le vaccinazioni) ed includono cefalea, malessere, febbre, nausea, vomito e perdita di appetito. Questi eventi si sono risolti tutti spontaneamente.

La natura dei segni e dei sintomi osservati nei bambini è risultata simile a quella osservata negli adulti, mentre la frequenza è risultata inferiore.

Si è osservata una minore frequenza di effetti indesiderati dopo la dose di richiamo.

Sono stati riportati casi di fatica, diarrea, mialgia, artralgia, reazioni allergiche, incluse le reazioni anafilattiche.

Sono stati riportati casi molto rari di convulsioni.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino inattivato dell'epatite A. Codice ATC: J07BC02.

Havrix protegge contro l'epatite A inducendo specifici anticorpi anti-HAV.

In studi clinici nel 99% dei vaccinati era presente sieroconversione 30 giorni dopo la prima dose. In un sottogruppo di studi clinici dove è stata studiata la cinetica della risposta immunitaria, è stata dimostrata una più precoce e rapida sieroconversione dopo la somministrazione di una singola dose di Havrix nel 79% dei vaccinati al 13° giorno, nell'86,3 % al 15° giorno, nel 95,2% al 17° giorno e nel 100% al 19° giorno. Questo risultato viene raggiunto in un tempo più breve rispetto al periodo medio di incubazione dell'epatite A (4 settimane) (si veda anche Sezione 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

L'efficacia di Havrix è stata valutata in differenti situazioni epidemiche interessanti i seguenti paesi: Alaska, Slovacchia, USA, UK, Israele e Italia. Questi studi hanno dimostrato che la vaccinazione con Havrix ha determinato il termine dell'epidemia. Una copertura vaccinale pari all'80% ha determinato il termine delle epidemie entro 4-8 settimane.

Una copertura a lungo termine (oltre 25 anni)

viene assicurata con un'ulteriore dose di Havrix Adulti o Havrix Bambini, somministrata 6-12 mesi dopo la prima dose. Negli studi clinici, virtualmente tutti i vaccinati risultavano sieropositivi a distanza di un mese dalla dose di richiamo.

Tuttavia se la dose di richiamo non è stata somministrata tra i 6 e i 12 mesi successivi alla prima somministrazione, il richiamo può essere dilazionato sino a 5 anni.

Uno studio comparativo ha dimostrato che una seconda dose di richiamo, somministrata in ritardo di 5 anni rispetto alla dose primaria, induce una protezione simile a quella ottenuta dalla somministrazione di una dose di richiamo a distanza di 6-12 mesi da quella primaria.

E' stata valutata la persistenza a lungo termine dei titoli anticorpali dell'epatite A a seguito di due dosi di Havrix somministrate separatamente dai 6 ai 12 mesi. I dati disponibili dopo 10 anni lasciano predire che almeno il 97% dei soggetti rimarranno sieropositivi (>20 MUI/ml) per almeno 25 anni dopo la vaccinazione.

I dati attualmente disponibili non supportano la necessità di vaccinazioni di richiamo tra i soggetti

immunocompetenti dopo un ciclo di vaccinazione a 2 dosi.

In uno studio italiano, condotto sull'uomo, è stata dimostrata l'efficacia del vaccino in post esposizione se somministrato entro 1 settimana dal contatto con il caso di epatite.

In uno studio su soggetti emofilici è stata dimostrata che la somministrazione sottocutanea del vaccino risulta immunogena e ben tollerata. Considerato il rischio di sanguinamento di questi soggetti a seguito di iniezioni intramuscolo, può essere ritenuta valida la somministrazione del vaccino per via sottocutanea.

## 5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Non applicabile

## 5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Alcuni primati contagiati con un ceppo eterologo virulento di epatite A sono stati vaccinati 2 giorni dopo il contagio. Tale vaccinazione post-esposizione ha assicurato una totale protezione degli animali.

## 6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### 6.1 **Elenco degli eccipienti**

Idrossido di alluminio, aminoacidi per preparazioni iniettabili, sodio fosfato bibasico, potassio fosfato monobasico, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, potassio cloruro, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 **Incompatibilità**

Havrix Adulti o Havrix Bambini non devono essere mescolati ad altri vaccini nella stessa siringa.

### 6.3 **Periodo di validità**

La data di scadenza del vaccino è indicata sull'etichetta e sulla confezione.

3 anni a confezionamento integro, correttamente conservato.

### 6.4 **Speciali precauzioni per la conservazione**

Il vaccino deve essere conservato a temperatura compresa tra + 2°C e + 8°C e deve essere trasportato in condizioni di refrigerazione.

**NON DEVE ESSERE CONGELATO. SCARTARE IL VACCINO CHE SIA STATO CONGELATO**

### 6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Siringa monouso in vetro tipo I preriempita, flaconcino in vetro tipo I con tappo in gomma bromobutilica e capsula in alluminio con flip-off.

Il contenuto, dopo la conservazione, può presentare un fine deposito di colore bianco con un surnatante chiaro ed incolore.

### 6.6 **Istruzioni per l'uso**

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso per controllare che non ci siano particelle di materia estranea e/o variazioni dell'aspetto fisico.

Prima della somministrazione di Havrix, il flaconcino/siringa deve essere ben agitato per ottenere una sospensione bianca leggermente opaca. Se il contenuto appare diverso, scartare il vaccino.

E' opportuno che per ogni tipo di connessione venga utilizzato l'ago corrispondente.

## 7 **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline S.p.A. Via A. Fleming, 2 - Verona

## 8 **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Havrix Adulti Sospensione iniettabile per uso intramuscolare:

1 siringa preriempita da 1 dose di vaccino (1,0 ml)

A.I.C.: 028725125

1 flaconcino da 1 dose di vaccino (1,0 ml)

A.I.C.: 028725113

Havrix Bambini Sospensione iniettabile per uso intramuscolare:

1 siringa preriempita da 1 dose di vaccino (0,5 ml)

A.I.C.: 028725101

1 flaconcino da 1 dose di vaccino (0,5 ml)

A.I.C.: 028725099

## 9 **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Havrix Adulti Sospensione iniettabile per uso intramuscolare: 22 gennaio 1996

Havrix Bambini Sospensione iniettabile per uso intramuscolare: 23 settembre 1997

Rinnovo dell'AIC: 26.07.1999

## 10 **DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Giugno 2008