

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

Una dose (1,0 ml) di Havrix Adulti contiene:

virus dell'epatite A (inattivato)^{1,2} 1440 Unità ELISA

¹ Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5)

² Adsorbite su idrossido di alluminio, idrato Totale: 0,50 milligrammi Al³⁺

Una dose (0,5 ml) di Havrix Bambini contiene:

virus dell'epatite A (inattivato)^{1,2} 720 Unità ELISA

¹ Prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5)

² Adsorbite su idrossido di alluminio, idrato Totale: 0,25 milligrammi Al³⁺

Eccipienti con effetto noto

Havrix Adulti contiene 166 µg per dose di fenilalanina (vedere paragrafo 4.4).

Havrix Bambini contiene 83 µg per dose di fenilalanina (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Il vaccino si presenta come una sospensione liquida torbida.

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 morbilità 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

Posologia

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 1 anno e 15 anni inclusi.

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.

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 non deve essere iniettato per via sottocutanea/intradermica poiché l'utilizzo di queste vie di somministrazione può dar luogo ad una risposta anticorpale anti-HAV inferiore rispetto a quella ottimale.

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.

Havrix deve essere somministrato con cautela ai soggetti affetti da trombocitopenia o da disordini emorragici poiché in questi soggetti si può verificare sanguinamento a seguito di una somministrazione intramuscolare; in caso di somministrazione intramuscolare, pertanto, è necessario esercitare una pressione (senza sfregamento) per almeno due minuti al sito di inoculo. In questa categoria di pazienti, può essere presa in considerazione la somministrazione per via sottocutanea.

4.3 Controindicazioni

Havrix non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 2 e 6.1) o a soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità a seguito di una precedente somministrazione di Havrix.

4.4 Avvertenze speciali e 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.

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.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Havrix contiene fenilalanina.

Havrix Adulti contiene 166 µg per dose di fenilalanina.

Havrix Bambini contiene 83 µg per dose di fenilalanina.

Fenilalanina può essere dannosa se il paziente è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

Havrix contiene sodio.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Havrix contiene potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

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.

Havrix può essere somministrato in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti vaccini: febbre gialla, tifo, colera (iniettabile), tetano, epatite B o con vaccini monovalenti e vaccini di combinazione composti da morbillo, parotite, rosolia e varicella. La somministrazione concomitante di immunoglobuline non interferisce con la risposta immunitaria indotta da Havrix.

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.

4.6 Gravidanza e allattamento

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.

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

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su dati raccolti da più di 5300 soggetti.

Le frequenze per dose sono definite come di seguito:

| | |
|---------------|------------------|
| Molto comune: | ≥ 10% |
| Comune: | ≥ 1% e < 10% |
| Non comune: | ≥ 0,1% e < 1% |
| Raro: | ≥ 0,01% e < 0,1% |
| Molto raro: | < 0,01% |

- Dati da studi clinici

Infezioni ed infestazioni

Non comune: infezione del tratto respiratorio superiore, rinite

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: perdita di appetito

Disturbi psichiatrici

Molto comune: irritabilità

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: sonnolenza

Non comune: vertigini

Raro: ipoestesia, parestesia

Patologie gastrointestinali

Comune: sintomi gastrointestinali (quali diarrea, nausea, vomito)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash

Raro: prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: mialgia, rigidità muscolare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: dolore e rossore al sito di iniezione, affaticamento

Comune: malessere, febbre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), reazione al sito di iniezione (come gonfiore e indurimento)

Non comune: sintomi simil influenzali

Raro: brividi

- Dati di post-marketing

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni allergiche incluse reazioni anafilattoidi e tipo malattia da siero

Patologie del sistema nervoso

Convulsioni

Patologie vascolari

Vasculiti

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Edema angioneurotico, orticaria, eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Artralgia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio durante la sorveglianza post-marketing. Gli eventi avversi riportati dopo il sovradosaggio sono risultati simili a quelli riportati con la normale somministrazione del vaccino.

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.

Risposta immunitaria

In studi clinici nel 99% dei vaccinati era presente sierconversione 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 sierconversione 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").

Persistenza della risposta immunitaria

Una copertura a lungo termine 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 Adulti somministrate separatamente a distanza di 6 mesi e a distanza di 12 mesi.

Tabella 1: Percentuale di soggetti con livelli HAV ≥ 15 mUI/ml e intervalli di confidenza 95% secondo gli studi HAV-112 e HAV-123

| Studio HAV 112 (schedula vaccinale: 2 dosi somministrate a 0 e 12 mesi) | | | | |
|---|------------------|--------------|--------------|--------------|
| Follow up | ≥ 15 mUI/ml | 95% IC LL | 95% IC UL | GMC |
| Anni 17,5 | 96,7% | 90,7% | 99,3% | 369,3 mIU/mL |
| Studio HAV 123 (schedula vaccinale: 2 dosi somministrate a 0 e 6 mesi) | | | | |
| Follow up | ≥ 15 mUI/ml | 95% IC LL | 95% IC UL | GMC |
| Anni 17 | 100% | 92,1% | 100% | 277,9 mIU/ml |

GMC: concentrazione geometrica media degli anticorpi calcolata nei soggetti

LL: limite inferiore

UL: limite superiore

I dati attualmente disponibili non supportano la necessità di vaccinazioni di richiamo tra i soggetti immunocompetenti dopo un ciclo di vaccinazione a 2 dosi.

L'efficacia di Havrix per il controllo dell'epidemia

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 la fine delle epidemie. Una copertura vaccinale pari all'80% ha determinato la fine delle epidemie entro 4-8 settimane.

Impatto della vaccinazione di massa sull'incidenza della malattia

Una riduzione nell'incidenza di epatite A è stata osservata nei paesi in cui è stato implementato un programma di immunizzazione a due dosi di Havrix per i bambini nel loro secondo anno di vita:

- In Israele, due studi retrospettivi hanno dimostrato l'88% e il 95% di riduzione dell'incidenza di epatite A nella popolazione generale rispettivamente 6 e 9 anni dopo l'attuazione del programma di vaccinazione. Anche i dati di sorveglianza nazionale hanno mostrato una riduzione del 95% dell'incidenza di epatite A rispetto al periodo pre-vaccinazione.
- A Panama, uno studio retrospettivo ha mostrato una riduzione del 90% dell'incidenza di epatite A nella popolazione vaccinata, e dell'87% nella popolazione generale, 3 anni dopo l'attuazione del programma di vaccinazione. In tre ospedali pediatrici a Panama City, nei quali è stato condotto uno studio prospettico osservazionale, non sono stati diagnosticati casi acuti confermati di epatite A dopo 4 anni dall'attuazione del programma di vaccinazione.
- Le riduzioni osservate dell'incidenza di epatite A nella popolazione generale (vaccinati e non vaccinati) in entrambi i paesi dimostrano immunità di gregge.

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

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

E' stato condotto uno studio su 8 primati contagiati con un ceppo eterologo virulento di epatite A 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

aminoacidi per preparazioni iniettabili (contenenti fenilalanina),
sodio fosfato bibasico,
potassio fosfato monobasico,
polisorbato 20,
potassio cloruro,
sodio cloruro,
acqua per preparazioni iniettabili.

Residui: neomicina solfato (Havrix Bambini: meno di 10ng e Havrix Adulti: meno di 20ng)

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.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale per proteggere dalla luce.

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. NON UTILIZZARE IL VACCINO CHE SIA STATO CONGELATO.

I dati di stabilità indicano che Havrix è stabile a temperature fino a 25°C per 3 giorni. Questa informazione è da intendersi come guida per gli operatori sanitari in caso di temporanea conservazione a temperatura diversa da quella indicata.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa monouso in vetro tipo I (Ph. Eur) preriempita con o senza ago.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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.

Durante la conservazione si può osservare un fine deposito bianco con un surnatante chiaro incolore. Prima della somministrazione di Havrix, la siringa deve essere ben agitata 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.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Viale dell'Agricoltura, 7 - 37135 Verona - Italia

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HAVRIX:

A.I.C.: 028725125 – “Adulti Sospensione iniettabile per uso intramuscolare”

1 siringa preriempita da 1,0 ml (1 dose) con un ago separato

A.I.C.: 028725101 – “Bambini Sospensione iniettabile per uso intramuscolare”

1 siringa preriempita da 0,5 ml (1 dose) con un ago separato

A.I.C.: 028725137 – “Bambini Sospensione iniettabile per uso intramuscolare”

1 siringa preriempita da 0,5 ml (1 dose) senza ago

A.I.C.: 028725149 – “Adulti Sospensione iniettabile per uso intramuscolare”

1 siringa preriempita da 1,0 ml (1 dose) senza ago

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Havrix Adulti Sospensione iniettabile per uso intramuscolare: 22 Gennaio 1996/Luglio 2009

Havrix Bambini Sospensione iniettabile per uso intramuscolare: 23 Settembre 1997/Luglio 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO