

FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Havrix (Hepatitis A-Impfstoff) 1440 EI.U/ml - Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Hepatitis A-Virus Antigen gereinigt, inaktiviert (Stamm HM 175)

1 Impfdosis (1 ml) enthält:

Hepatitis A-Virus Antigen (inaktiviert)^{1,2} 1440 ELISA-Einheiten

¹ Gezüchtet in Kulturen humaner diploider Zellen (MRC-5)

² Adsorbiert an Aluminiumhydroxid, hydratisiert gesamt: 0,50 Milligramm Al³⁺

Havrix 1440 enthält: Natrium (Na⁺): max. 3,91 mg pro Dosis und
Kalium (K⁺): max. 0,18 mg pro Dosis
Neomycinsulfat: weniger als 20 ng pro Dosis

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Injektionssuspension

Weißlich trübe Suspension mit einem pH-Wert von 7,0 ± 0,2 zur i.m. Injektion.

Während der Lagerung kann sich ein feiner, weißer Niederschlag mit einem klaren farblosen Überstand bilden.

4. Klinische Angaben

HAVRIX 1440 wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab dem 16. Lebensjahr.

4.1 Anwendungsgebiete

Zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis A-Virus-Erkrankung ab dem 16. Lebensjahr. Havrix schützt aber nicht vor einer Hepatitisinfektion, die durch das Hepatitis B, C und E-Virus oder andere Erreger, die eine Infektion der Leber verursachen, hervorgerufen wurde.

In Gebieten mit niedriger und mittlerer Durchseuchung ist die Impfung für alle Personen angezeigt, die einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind (Touristen, Geschäftsreisende und Entwicklungshelfer) und die noch keine natürliche Infektion durchgemacht haben. Dazu gehören u.a.:

- Reisende in endemische Gebiete:
Solche Gebiete sind Asien, Afrika, Teile der europäischen Mittelmeerländer (südlicher und östlicher Mittelmeerraum), einige osteuropäische Länder (wie z.B. Albanien, Bulgarien, Rumänien, die Gemeinschaft Unabhängiger Staaten), Naher, Mittlerer und Ferner Osten, Zentral- und Südamerika und Alaska.
- Militärangehörige, die in endemischen Gebieten oder in solchen mit niedrigem hygienischen Standard eingesetzt werden.

Bei erhöhter, insbesondere auch beruflicher Exposition ist die Impfung vor allem indiziert für Kontaktpersonen von Hepatitis A-Kranken und Hepatitis A-Virusausscheidern:

- Medizinisches und paramedizinisches Personal in Krankenhäusern/medizinischen Einrichtungen, z.B. Pädiatrie, Infektionsmedizin, Gastroenterologie. Personal von Laboratorien für Stuhluntersuchungen, Personal und Bewohner von Kinderkrippen, Kindergärten und Kinderheimen, Personal in Einrichtungen für geistig Behinderte, auch Küchen- und Reinigungspersonal in medizinischen Einrichtungen/Pflegeheimen.
- Ferner Personen in Lebensmittelbetrieben, Nahrungsmittelhändler und -verarbeiter
- Kanalisations- und Klärwerksarbeiter
- Personen, die im Rahmen einer Riegelungsimpfung bei Hepatitis A-Ausbrüchen oder bei regional erhöhter Morbidität geschützt werden sollten (Outbreak Control)

Bei Vorliegen einer Grunderkrankung:

- Hämophilie
- Personen mit chronischer Lebererkrankung oder Personen, bei denen das Risiko besteht, dass sie ein chronisches Leberleiden entwickeln werden (z.B. chronische Träger von Hepatitis B und C sowie Alkoholiker). Hepatitis A dürfte den Ausbruch einer chronischen Lebererkrankung begünstigen.

Die Impfung ist ferner indiziert für

- Homosexuelle, Personen mit häufigem Wechsel ihrer Sexualpartner
- Personen mit i.v. Drogenabhängigkeit
- Andere Personengruppen, die durch ihre Lebensgewohnheiten ein Hepatitis-A-Risiko haben können

Havrix kann HIV infizierten Personen verabreicht werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Havrix ist zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis A für Erwachsene und Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr geeignet

Für Kinder ab dem vollendeten 1. Lebensjahr und Jugendliche bis zum vollendeten 15. Lebensjahr eignet sich die Havrix (Hepatitis A-Impfstoff) Junior 720 EI.U/0,5 ml – Fertigspritze.

Grundimmunisierung

- Erwachsene und Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr

Die Grundimmunisierung besteht aus einer einzigen Dosis Havrix 1440 (1,0 ml Suspension).

- Kinder und Jugendliche zwischen dem 1. und dem vollendeten 15. Lebensjahr*

Die Grundimmunisierung besteht aus einer einzigen Dosis Havrix 720 Junior (0,5 ml Suspension).

* Für Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr ist eine einzige Dosis Havrix 720 Junior akzeptabel.

Auffrischungsimpfung

Nach einer Grundimmunisierung mit Havrix 1440 oder Havrix 720 Junior wird, um eine Langzeit-Prophylaxe zu gewährleisten, eine Auffrischungsimpfung empfohlen. Die Auffrischungsimpfung kann zu jedem gewünschten Zeitpunkt zwischen 6 Monate und 5 Jahre, jedoch am besten zwischen 6 und 12 Monate nach der Grundimmunisierung, verabreicht werden (siehe Absatz Pharmakologische Eigenschaften).

Die Antikörper gegen Hepatitis A – Viren bleiben voraussichtlich zumindest 10 Jahre erhalten.

Ist ein Schutz gegen Hepatitis A unmittelbar erforderlich (z.B. Behandlung nach einer Exposition), oder um einen Hepatitis A-Ausbruch einzudämmen (Riegelungsimpfung), ist die erste Dosis von Havrix gleichzeitig mit normalem Humanimmunglobulin (Mindestgehalt von 100 I.E./ml Hepatitis A-Antikörper) zu verabreichen. Die Injektionen sind an verschiedenen Injektionsstellen vorzunehmen.

Personen mit Immundefekten oder unter immunsuppressiver Therapie:

Personen, deren Immunsystem insuffizient ist (dazu gehören auch Hämodialysepatienten), entwickeln nicht immer ausreichend hohe Antikörpertiter. Daher soll nach Grundimmunisierung bzw. Auffrischungsimpfungen der Impferfolg durch Hepatitis A-Antikörperbestimmung kontrolliert werden. Bei nicht ausreichendem Antikörpertiter ist es notwendig, diesen Personen weitere Impfdosen zu verabreichen.

Art der Anwendung

Havrix ist intramuskulär zu verabreichen, bevorzugt in den M. deltoideus.

Eine i.m. Injektion in den Glutealmuskel sollte unterbleiben.

Eine subkutane oder intradermale Verabreichung sollte unterbleiben, weil diese Applikationen nicht zu einer optimalen Immunantwort führen.

Vorsicht ist bei Personen mit Blutgerinnungsstörungen (Hämophilie) oder bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Bluterkrankung geboten.

Ein starker Druck (jedoch ohne Reibung) sollte mindestens 2 Minuten an der Injektionsstelle nach der Verabreichung ausgeübt werden.

Nicht intravasal injizieren!

4.3 Gegenanzeigen

Havrix ist kontraindiziert bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eine der Komponenten des Impfstoffes (siehe Abschnitt Zusammensetzung) oder bei Personen, bei denen eine Überempfindlichkeit nach einer vorherigen Verabreichung von Havrix bekannt ist.

Wie bei anderen Impfungen auch, sollten Personen mit schweren fieberhaften Infekten von der aktiven Immunisierung zurückgestellt werden. Eine geringfügige Infektion stellt jedoch keine Kontraindikation für die Impfung dar.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Havrix darf auf keinen Fall intravasal verabreicht werden.

Eine Synkope (mit Sturz) kann als psychogenetische Reaktion auf einer Nadel-Injektion während oder vor der Verabreichung der Impfung auftreten. Entsprechende Vorbeugungsmaßnahmen (für den Fall eines Sturzes des Patienten) sollten vorhanden sein.

Für den Fall einer anaphylaktischen oder anderen allergischen Reaktion sollen geeignete Arzneimittel zur Sofortbehandlung zur Verfügung stehen.

Da produktionsbedingt jede Dosis nicht nachweisbare Spuren von Neomycinsulfat enthalten kann, ist bei der Verabreichung dieses Impfstoffes an Personen mit einer Überempfindlichkeit gegen dieses Antibiotikum (und andere Antibiotika derselben Substanzklasse) Vorsicht geboten.

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Bluterkrankheit ist Havrix mit Vorsicht subkutan zu verabreichen, da es nach einer intramuskulären Injektion bei diesen Personen zu Blutungen kommen kann.

Bedingt durch die Inkubationszeit des Hepatitis A-Virus (15 - 45 Tage) ist es möglich, dass zum Zeitpunkt der Impfung eine unerkannte Infektion besteht. Unter Umständen kann in solchen Fällen eine klinische Hepatitis A-Erkrankung durch die Impfung nicht verhindert werden.

Die aktive Impfung mit Havrix ist nicht ident mit einer Hepatitis A-Antikörpersubstitution mit Immunglobulinpräparaten (passive Immunisierung). Letztere gibt nur einen kurzfristigen Schutz.

Für Angehörige von Gruppen mit bekannt hoher Hepatitis A-Durchseuchung (Personen älter als 50 Jahre; Personen, die aus Ländern mit hoher Hepatitis A-Durchseuchung stammen, oder sich dort länger aufhielten und Personen, bei denen anamnestisch eine Gelbsucht bekannt ist), wird empfohlen, vor einer Impfung HAV-Antikörper zu bestimmen, da Personen, die bereits eine natürliche Infektion (auch inapparent) durchgemacht haben, von der Impfung nicht profitieren.

Wie bei jedem Impfstoff besteht die Möglichkeit, dass nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort aufgebaut wird.

Immunisierungshinweis:

Der Havrix 1440 Impfstoff hat einen höheren Antigengehalt gegenüber dem bisherigen für Erwachsene eingesetzten Havrix 720 EI.U/ml Impfstoff. Es sind mit Havrix 1440 daher nur mehr 2 Impfungen für einen mehrjährigen Schutz erforderlich.

Havrix kann an HIV-infizierte Personen verabreicht werden.

Alle Impfungen sollen vom Impfarzt mittels beiliegender Etikette im Impfausweis dokumentiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ein zeitlicher Abstand zu anderen Impfungen (auch attenuierten Lebendimpfstoffen) ist nicht erforderlich.

Eine gleichzeitige Verabreichung einer Typhus-, Gelbfieber-, (parenteralen) Cholera- oder Tetanus-Impfung interferiert nicht auf die Immunantwort von Havrix.

Sollte eine gleichzeitige Verabreichung von Havrix mit anderen Impfstoffen nötig sein, sind getrennte Injektionsstellen (z.B. rechter und linker Oberarm) und verschiedene Spritzen zu wählen.

Vorliegende Daten weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Immunglobulin zu niedrigeren Hepatitis A-Antikörperspiegeln führen kann. Diese liegen trotzdem im schützenden Bereich. Nach der zweiten Impfung beträgt die Serokonversionsrate nahezu 100%.

Der Impferfolg kann bei Patienten, die immunsuppressiv behandelt werden oder bei Personen mit beeinträchtigter Immunantwort durch ungenügende Antikörperbildung teilweise eingeschränkt sein.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es stehen keine ausreichenden Humandaten über eine Anwendung während der Schwangerschaft und keine adäquaten Reproduktionsstudien bei Tieren zur Verfügung. Wie bei allen inaktivierten Virusimpfstoffen sind die Risiken für den Fötus als vernachlässigbar anzusehen. Havrix sollte jedoch nur dann bei Schwangeren angewendet werden, wenn eine eindeutige Indikation dafür besteht.

Stillzeit

Es stehen keine ausreichenden Humandaten über eine Anwendung während der Stillzeit zur Verfügung. Deshalb sollte die Impfung mit Havrix in diesen Fällen nur nach individueller Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige der nachfolgend angeführten Nebenwirkungen (Benommenheit, Schwindel) können einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Das unten präsentierte Sicherheitsprofil basiert auf Daten von mehr als 5300 Verabreichungen.

Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$, $<1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $<1/100$
Selten: $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$
Sehr selten: $< 1/10.000$

- **Klinische Daten**

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Reizbarkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Benommenheit

Gelegentlich: Schwindel

Selten: Hypoästhesie, Parästhesie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: gastrointestinale Störungen (wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Rash

Selten: Pruritus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Myalgie, Steifheit der Skelettmuskulatur

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Müdigkeit

Häufig: Schwellung, Unwohlsein, Fieber ($\geq 37^\circ\text{C}$), Reaktion an der Injektionsstelle (wie z.B. Induration)

Gelegentlich: Grippe-ähnliche Erkrankung

Selten: Schüttelfrost

- **Daten nach Markteinführung**

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaxie, allergische Reaktionen bis hin zu anaphylaktoiden Reaktionen und Reaktionen ähnlich der Serum-Erkrankung.

Erkrankungen des Nervensystems

Krampfanfälle, entzündliche Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems einschließlich aufsteigender Lähmungen bis hin zur Atemlähmung (Guillain-Barré-Syndrom)

Gefäßkrankungen

Vaskulitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Angioneurotisches Ödem, Urticaria, Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Arthralgie

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems

Hypotonie, Synkope

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erhöhung der Leberenzymwerte

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Idiopathische thrombozytopenische Purpura

4.9 Überdosierung

Die unerwünschten Ereignisse, die nach einer Überdosierung berichtet wurden, ähnelten denen, die nach korrekter Impfstoffverabreichung berichtet wurden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hepatitis A, inaktiviert, ganzes Virus, ATC-Code: J07BC02

Havrix führt zu einer Immunisierung gegenüber HAV durch die Stimulierung spezifischer Immunantworten, die durch Induktion von Antikörpern gegen HAV belegt sind.

In klinischen Studien sind 99% der Impflinge 30 Tage nach der ersten Dosis serokonvertiert. In einer Gruppe von klinischen Studien, in denen die Kinetik der Immunantwort untersucht wurde, konnte eine frühe und rasche Serokonversion nach der Verabreichung einer einzigen Dosis von Havrix bei 79% der Impflinge am Tag 13, bei 86,3% am Tag 15, bei 95,2% am Tag 17 und bei 100% am Tag 19 gezeigt werden, was kürzer als die durchschnittliche Inkubationszeit von Hepatitis A (4 Wochen) ist. (Siehe auch nicht-klinische Information Abschnitt 5.3.)

Die Wirksamkeit von Havrix wurde in verschiedenen Ausbrüchen in der Bevölkerung (Alaska, USA, UK und Italien) untersucht. Diese Studien zeigten, dass die Impfung mit Havrix zum Ende der Ausbrüche führte. Eine Durchimpfungsrate von 80% führte zum Ende der Ausbrüche innerhalb von 4 bis 8 Wochen.

Um einen langfristigen Schutz zu gewährleisten, sollte zwischen 6 und 12 Monaten nach der ersten Dosis von Havrix 1440 Erwachsene oder Havrix 720 Junior eine Auffrischungsdosis verimpft werden. In klinischen Studien waren praktisch alle Impflinge einen Monat nach der Auffrischungsdosis seropositiv.

Sollte die Auffrischungsdosis nicht zwischen 6 und 12 Monaten nach der ersten Dosis verimpft werden, kann die Verabreichung der Auffrischungsdosis allerdings bis zu 5 Jahre verzögert werden. In einer Vergleichsstudie zeigte eine Auffrischungsdosis, die bis zu 5 Jahre nach der ersten Dosis verabreicht wurde, dass sie ähnliche Antikörperspiegel induzierte wie eine Auffrischungsdosis, die zwischen 6 und 12 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht wurde.

Es wurde das langfristige Vorhandensein von Hepatitis A Antikörpern nach 2 Havrix-Dosen, die in einem Abstand von 6 bis 12 Monaten verabreicht wurden, untersucht. Langzeitdaten zeigen dass 96.7% (95% Konfidenzintervall 90.7% - 99.3%) der Personen nach 17 Jahren noch seropositiv sind. Darüberhinaus schätzen Prognosemodelle auf der

Basis dieser Daten nach 17 Jahren, dass zumindest 93%, 88% bzw. 82% der Personen 25, 30 bzw. 40 Jahre nach der Impfung seropositiv (>15 ml U/ml) bleiben werden.

Obwohl die bisher vorliegenden Daten eine Auffrischimpfung bei immunkompetenten Personen nach vollständiger Grundimmunisierung mit 2 Dosen als nicht notwendig erscheinen lassen, sollte jedoch im Einzelfall in Abhängigkeit vom HAV-Antikörperspiegel eine Auffrischimpfung in Betracht gezogen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht erforderlich für Impfstoffe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 20, Aminosäuren-Mischung, Natriummonohydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid.

Adjuvans: Aluminiumhydroxid

In Spuren:

- Formaldehyd
- Neomycinsulfat

Ad 1 ml Aqua ad injectionem als Lösungsmittel.

6.2 Inkompatibilitäten

Havrix darf weder mit anderen Impfstoffen noch mit anderen Arzneimitteln vermischt werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Havrix und anderen Impfstoffen sind getrennte Injektionsstellen zu wählen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (+2 °C bis +8 °C).

Nicht einfrieren! Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Fertigspritze aus Glas Typ I Ph. Eur mit 1 ml Inhalt. Separate Nadel beiliegend.

Havrix ist in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbendichtungsstopfen (aus Butylgummi) mit 1 ml Inhalt erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Da sich während der Lagerung ein feiner, weißer Niederschlag bilden kann, ist vor der Entnahme des Impfstoffes der Impfstoffbehälter zu schütteln; man erhält dadurch eine weißlich trübe Suspension. Dabei sollte eine visuelle Kontrolle auf Homogenität durchgeführt werden. Sollte die Lösung nicht wie im Abschnitt 3 beschrieben aussehen, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien.

8. Zulassungsnummer

Z.Nr.: 2-00173

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19.04.1996/26.05.2011

10. Stand der Information

November 2012

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.