

sp.zn.sukls244657/2015
a sp.zn.sukls244656/2015

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Havrix 1440, injekční suspenze
Havrix 720 Junior monodose, injekční suspenze

Vakcína proti hepatitidě A inaktivovaná adsorbovaná

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (1 ml) vakcíny Havrix 1440 obsahuje:
Virus hepatitis A inactivatum^{1,2} 1440 ELISA jednotek

¹vyrobena na lidských diploidních buňkách (MRC-5)
²adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý celkem: 0,50 miligramů Al³⁺

Jedna dávka (0,5 ml) vakcíny Havrix 720 Junior monodose obsahuje:
Virus hepatitis A inactivatum^{1,2} 720 ELISA jednotek

¹vyrobena na lidských diploidních buňkách (MRC-5)
²adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý celkem: 0,25 miligramů Al³⁺

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Popis přípravku: bílá mléčně zakalená suspenze. Během uchovávání se může vytvořit jemná bílá usazenina s bezbarvým supernatantem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Havrix je indikována k aktivní imunizaci proti infekci vyvolané virem hepatitidy A (HAV) u jedinců vystavených riziku nákazy HAV.

Vakcína Havrix nevyvolává ochranu proti infekční hepatitidě způsobené virem hepatitidy B, hepatitidy C, hepatitidy E, ani proti dalším patogenům vyvolávajícím jaterní infekce.

V oblastech s nízkou až střední prevalencí hepatitidy A je vakcína Havrix doporučována především osobám, které jsou nebo budou ve zvýšeném riziku infekce virem hepatitidy A, jako jsou:

Cestovatelé do oblastí s vysokým výskytem hepatitidy A, jako je Afrika, Asie, oblast Středozemního moře, Střední východ, Střední a Jižní Amerika.

Příslušníci ozbrojených sil cestující do oblastí s vyšším endemickým výskytem nebo oblastí se špatnými hygienickými podmínkami mají zvýšené riziko HAV infekce. Je pro ně proto doporučena aktivní imunizace.

Osoby vystavené zvýšenému riziku přenosu viru hepatitidy A v rámci svého povolání. Tato skupina zahrnuje, mezi jinými, pracovníky v jeslích a pečovatelských centrech, zdravotní sestry, lékaře a pomocný personál v nemocnicích a ostatních zdravotnických zařízeních, především na gastroenterologických a pediatrických odděleních, pracovníky přicházející do styku s odpadními vodami, pracovníky v potravinářském průmyslu.

Osoby vystavené zvýšenému riziku infekce v důsledku svého sexuálního chování. Homosexuálové, osoby s mnoha sexuálními partnery.

Pacienti s hemofilii.

Narkomani užívající drogy injekční cestou.

Osoby, které jsou nebo byly v blízkém kontaktu s nemocnými. Infikované osoby mohou viry vylučovat po delší období, proto je doporučována aktivní imunizace všech jejich blízkých kontaktů.

Osoby, které potřebují ochranu v rámci kontroly vzplanutí infekce hepatitidy A, nebo z důvodu regionálního zvýšení nemocnosti.

Specifické populace, u kterých je znám vyšší výskyt hepatitidy A. Například američtí Indiáni, Eskymáci, zachycené epidemie HAV postihující celé komunity.

Pacienti s chronickým onemocněním jater nebo pacienti ohrožení rozvojem chronického onemocnění jater (např. chroničtí nosiči virů hepatitidy B a hepatitidy C, osoby s abusem alkoholu). Hepatitida A zhoršuje průběh chronických onemocnění jater.

V oblastech se střední až vysokou prevalencí hepatitidy A (např. Afrika, Asie, oblast Středozemního moře, Střední východ, Střední a Jižní Amerika) je u vnímavých jedinců možno zvážit aktivní očkování.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Základní očkování

- **Dospělí a dospívající od 16 let výše**

K základnímu očkování se podává jedna dávka vakcíny Havrix 1440 (1,0 ml suspenze).

- **Děti a dospívající od 1 roku do 15 let (včetně)***

K základnímu očkování se podává jedna dávka vakcíny Havrix 720 Junior monodose (0,5 ml suspenze).

*Pro dospívající až do 18 let (včetně) je přijatelné podání jedné dávky vakcíny Havrix 720 Junior monodose.

Posilovací dávka

K zabezpečení dlouhodobé ochrany po základním očkování vakcínou Havrix 1440 nebo vakcínou Havrix 720 Junior monodose se doporučuje podat posilovací dávku kdykoli v době od 6 měsíců do 5 let, přednostně mezi 6. a 12. měsícem po první dávce (viz bod 5.1).

Způsob podání

Vakcína Havrix je určena k **intramuskulární** aplikaci. Dospělým a dětem se podává do deltoidní oblasti, malým dětem do anterolaterální strany stehna.

Vakcína se nemá podávat do gluteální oblasti.

Vakcína se nemá podávat subkutánně/intradermálně, protože tento způsob podání může vést k suboptimální anti-HAV protilátkové odpovědi.

Vakcína Havrix v žádném případě nesmí být podána intravaskulárně.

Osobám s trombocytopenií nebo poruchami srážlivosti krve se musí vakcína Havrix podávat opatrně, neboť u nich po intramuskulární aplikaci může dojít ke krvácení. Na místo vpichu má proto být na dobu nejméně 2 minut přiložen tlakový obvaz (bez mnutí).

4.3 Kontraindikace

Vakcína Havrix nesmí být aplikována jedincům se známou hypersenzitivitou na kteroukoliv složku vakcíny (viz bod 6.1) nebo jedincům, u nichž se po předchozím očkování vakcínou Havrix projeví známky hypersenzitivity.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podobně jako u jiných vakcín i očkování vakcínou Havrix má být odloženo u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Mírná infekce však není kontraindikací očkování.

Vzhledem k délce inkubační doby hepatitidy A je možné, že by očkováná osoba mohla být v průběhu očkování již nositelem infekce. V takových případech není známé, zda očkování přípravkem Havrix ochrání proti rozvoji hepatitidy A.

U hemodialyzovaných pacientů a osob s poruchou imunitního systému se po jedné dávce vakcíny Havrix nemusí docílit odpovídajícího titru anti-HAV. Může tak u nich být nutné podat další dávky vakcíny.

Podobně jako u všech jiných injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny Havrix vzácně vyvine anafylaktická reakce, okamžitě dostupná lékařská pomoc. Z tohoto důvodu je nutné, aby byla očkováná osoba 30 minut po očkování pod dohledem lékaře.

Podobně jako u jakékoli injekční aplikace se může po podání vakcíny Havrix nebo i před ním vyskytnout vazovagální synkopa jako psychogenní reakce na injekční jehlu. Je důležité zajistit, aby při případné mdlobě nedošlo k úrazu.

Vakcína může být podána HIV pozitivním osobám.

Séropozitivita proti hepatitidě A není kontraindikací očkování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že Havrix je inaktivovaná vakcína, je nepravděpodobné, že by současné podání s jinou inaktivovanou vakcínou vedlo k ovlivnění imunitní odpovědi.

Vakcína Havrix může být podána současně s kteroukoli z následujících vakcín: vakcína proti břišnímu tyfu, žluté zimnici, choleře (injekční vakcína), tetanu, nebo s monovalentními a kombinovanými vakcínami proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím.

Současné podání imunoglobulinů neovlivňuje ochranný účinek vakcíny.

Pokud je nezbytně nutné současné podání více vakcín nebo imunoglobulinů najednou, přípravky musí být podány různými injekčními stříkačkami a jehlami do různých míst.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající údaje o používání vakcíny v průběhu těhotenství, ani odpovídající reprodukční studie prováděné na zvířatech, nejsou k dispozici. I když lze předpokládat, že riziko očkování je, podobně jako u všech inaktivovaných vakcín, pro plod zanedbatelné, má se během těhotenství očkovat vakcínou Havrix jen v případě nutnosti.

Kojení

Odpovídající údaje o používání vakcíny u kojících žen, ani odpovídající reprodukční studie prováděné na zvířatech, nejsou k dispozici. I když se předpokládá, že riziko očkování je pro kojence zanedbatelné, má se u kojících žen očkovat vakcínou Havrix jen v případě nutnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vakcína Havrix nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil uvedený níže je podložen údaji získanými od více než 5300 subjektů.

Četnost výskytu možných nežádoucích účinků je uvedena níže:

Velmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Méně časté:	≥ 1/1 000 až < 1/100
Vzácné:	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Velmi vzácné:	< 1/10 000
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	

- **Údaje z klinických studií**

Infekce a infestace

Méně časté: infekce horních cest dýchacích, rýma.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: snížená chuť k jídlu.

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: podrážděnost.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy.

Časté: ospalost.

Méně časté: závrať.

Vzácné: hypestezie, parestezie.

Gastrointestinální poruchy

Časté: gastrointestinální symptomy (jako průjem, nauzea, zvracení).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: vyrážka.

Vzácné: svědění.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: myalgie, svalová ztuhlost.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce, únava.

Časté: malátnost, horečka ($\geq 37,5$ °C), reakce v místě vpichu (např. otok nebo zatvrdnutí).

Méně časté: onemocnění podobné chřipce.

Vzácné: zimnice.

- **Údaje z postmarketingového sledování - četnost: není známo (z dostupných údajů nelze určit)**

Poruchy imunitního systému

Anafylaxe, alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí a reakcí imitujících sérovou nemoc.

Poruchy nervového systému

Křeče.

Cévní poruchy

Vaskulitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Angioneurotický edém, kopřivka, multifornní erytém.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Artralgie.

4.9 Předávkování

V průběhu postmarketingového sledování byly zaznamenány případy předávkování. Nežádoucí účinky, které se v těchto případech vyskytly, byly podobné těm, které se vyskytly při normálním podání vakcíny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hepatitida A, inaktivovaný celý virus
ATC kód: J07BC02.

Vakcína Havrix navozuje ochranu proti hepatitidě A indukcí tvorby specifických protilátek proti viru hepatitidy A.

Imunitní odpověď

V klinických studiích se do 30 dní po podání první dávky vytvořily protilátky u 99 % očkovaných. V části klinických studií, kde byla sledována kinetika imunitní odpovědi, byla po podání jedné dávky vakcíny Havrix prokázána časná a rychlá sérokonverze u 79 % očkovaných po 13 dnech, u 86,3 % očkovaných po 15 dnech, u 95,2 % očkovaných po 17 dnech a u 100 % očkovaných po 19 dnech po očkování, což je méně, než je průměrná inkubační doba hepatitidy A (4 týdny) – viz také bod 5.3.

Perzistence imunitní odpovědi

K zabezpečení dlouhodobé ochrany se doporučuje podat posilovací dávku mezi 6. až 12. měsícem po podání první dávky vakcíny Havrix 1440 nebo Havrix 720 Junior monodose. V klinických studiích byli prakticky všichni očkovaní jedinci jeden měsíc po podání posilovací dávky séropozitivní.

Pokud však posilovací dávka není podána mezi 6. a 12. měsícem po podání první dávky, lze ji podat se zpožděním až 5 let po podání první dávky. V komparativní studii bylo prokázáno, že podání posilovací dávky po 5 letech od podání první dávky indukovalo tvorbu podobných hladin protilátek jako přeočkování mezi 6. - 12. měsícem od první dávky.

Byla hodnocena i dlouhodobá perzistence titrů protilátek proti hepatitidě A po 2 dávkách vakcíny Havrix podaných 6 až 12 měsíců po sobě. Podle údajů získaných po 17 letech používání vakcíny lze předpokládat, že protilátky (> 15 mIU/ml) přetrvávají 30 let po očkování nejméně u 95 % a 40 let nejméně u 90 % očkovaných jedinců (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Predikovaný poměr jedinců s hladinou protilátky anti-HAV \geq 15 mIU/ml a 95% intervalu spolehlivosti ve studiích HAV-112 a HAV-123.

Počet let od očkování	\geq 15 mIU/ml	95% CI	
		dolní mez	horní mez
Predikce pro HAV-112			
25	97,69 %	94,22 %	100 %
30	96,53 %	92,49 %	99,42 %
35	94,22 %	89,02 %	98,93 %
40	92,49 %	86,11 %	97,84 %

Predikce pro HAV-123			
25	97,22 %	93,52 %	100 %
30	95,37 %	88,89 %	99,07 %
35	92,59 %	86,09 %	97,22 %
40	90,74 %	82,38 %	95,37 %

Podle nynějších údajů není u imunokompetentních jedinců, kteří byli očkovaní 2 dávkami vakcíny, nutné další přeočkování.

Účinnost vakcíny Havrix při zvládnání epidemie onemocnění

Účinnost vakcíny Havrix byla posouzena u různých epidemií onemocnění HAV postihujících celé komunity (Aljaška, Slovensko, USA, Velká Británie, Izrael a Itálie). Tyto studie ukázaly, že očkovaní vakcínou Havrix vedlo k likvidaci infekčních ohnisek onemocnění. Očkovaní pokrývající 80 % populace vedlo k likvidaci infekčního ohniska během 4 až 8 týdnů.

Vliv plošného očkovaní na výskyt onemocnění

V zemích, kde bylo u dětí ve druhém roce života v rámci vakcinačního programu zavedeno očkovaní dvěma dávkami vakcíny Havrix, bylo pozorováno snížení výskytu hepatitidy A:

- V Izraeli prokázaly dvě retrospektivní studie využívající údaje z databází v celkové populaci 88% snížení výskytu hepatitidy A po 5 letech od zavedení očkovaní a 95% snížení výskytu hepatitidy A po 8 letech od zavedení očkovaní. Údaje z národního systému sledování rovněž ukázaly 95% snížení výskytu hepatitidy A v porovnání s obdobím před zavedením vakcinačního programu.
- V Panamě prokázala retrospektivní studie využívající údaje z databází 3 roky po zavedení vakcinačního programu 90% snížení hlášeného výskytu hepatitidy v očkované populaci a 87% snížení v celkové populaci. Dětské nemocnice v Panama City potvrdily, že 4 roky po zavedení vakcinačního programu nebyly diagnostikovány žádné případy akutní hepatitidy A.
- Pozorovaná snížení výskytu hepatitidy A v celkové populaci (očkované i neočkované) v obou zemích potvrzují kolektivní imunitu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nejsou u vakcín vyžadovány.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly provedeny příslušné bezpečnostní studie.

V experimentech na 8 primátech byla zvířata vystavena heterologním kmenům hepatitidy A a očkována 2 dny po expozici. Toto postexpoziční očkovaní vedlo k ochraně všech zvířat. Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6 FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid hlinitý, polysorbát 20, aminokyseliny, hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, chlorid draselný, voda na injekci.

Reziduum:

obsahuje stopové množství neomycin-sulfátu (Havrix 720: méně než 10 ng a Havrix 1440: méně než 20 ng).

6.2 Inkompatibility

Vakcína Havrix nesmí být mísená s jinými vakcínami ani s imunoglobuliny v téže injekční stříkačce.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Chraňte před mrazem. Pokud vakcína zmrzne, musí být znehodnocena.

Stabilitní data ukazují, že vakcína Havrix je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 3 dnů. Po uplynutí této doby musí být vakcína buď použita, nebo zlikvidována. Tento údaj má sloužit pouze jako návod pro zdravotnické pracovníky, jak postupovat v případě dočasných teplotních odchylek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu

Havrix 1440:

- a) lahvička z bezbarvého skla se zátkou (butylová pryž) a odtrhávacím víčkem, krabička
- b) předplněná injekční stříkačka s pístovou zátkou (butylová pryž) a s fixní jehlou, bez jehly nebo se samostatnou jehlou, krabička.

Velikost balení:

1x 1 ml v lahvičce,

1x 1 ml v předplněné injekční stříkačce bez jehly,

1x 1 ml v předplněné injekční stříkačce s fixní jehlou,

1x 1 ml v předplněné injekční stříkačce se samostatnou jehlou.

Havrix 720 Junior monodose:

- a) lahvička, krabička
- b) předplněná injekční stříkačka s pístovou zátkou (butylová pryž) a s fixní jehlou, bez jehly nebo se samostatnou jehlou, krabička.

Lahvičky i předplněné injekční stříkačky jsou vyrobeny z neutrálního skla třídy I, které odpovídá požadavkům Evropského lékopisu.

Velikost balení:

1x 0,5 ml v lahvičce,
1x 0,5 ml v předplněné injekční stříkačce bez jehly,
1x 0,5 ml v předplněné injekční stříkačce s fixní jehlou,
1x 0,5 ml v předplněné injekční stříkačce se samostatnou jehlou.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Havrix je bílá mléčně zakalená suspenze. Během uchovávání se může vytvořit jemná bílá usazenina s bezbarvým supernatantem.

Před aplikací vakcíny je nutné obsah lahviček nebo stříkaček protřepat, aby vznikla jemně zakalená bílá suspenze.

Před použitím musí být vakcína vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a na netypické změny vzhledu. Při jakékoliv vizuálně zjištěné odchylce musí být vakcína vyřazena.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgie.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Havrix 1440: 59/691/96-C

Havrix 720 Junior monodose: 59/690/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13.11.1996

Datum posledního prodloužení registrace: 4.7.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

22.12.2016