

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Havrix® 1440

Injektionssuspension
Hepatitis-A-Impfstoff (inaktiviert, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (1,0 ml) enthält:

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

¹ Hergestellt in humanen,
diploiden (MRC-5) Zellen

² Adsorbiert an hydratisiertes
Aluminiumhydroxid 0,5 Milligramm Al³⁺

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.
Leicht milchig-weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Havrix 1440 ist indiziert bei Erwachsenen sowie bei Jugendlichen ab dem vollendeten 15. Lebensjahr, bei denen ein erhöhtes Infektionsrisiko für eine Hepatitis-A-Infektion besteht. Die zu impfenden Personengruppen sind den offiziellen Impfempfehlungen zu entnehmen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungshinweise

– Dosierung

Für Erwachsene und Jugendliche ab dem vollendeten 15. Lebensjahr beträgt die empfohlene Dosis 1,0 ml.

– Grundimmunisierungsschema

Der Standardimpfplan für die Immunisierung mit Havrix 1440 besteht aus zwei Impfdosen. Die erste Dosis wird am Termin der Wahl verabreicht, die zweite Dosis sollte im Abstand von 6 bis 12 Monaten verabreicht werden, um einen Langzeitschutz sicherzustellen.

Das empfohlene Impfschema sollte eingehalten werden. Einmal begonnen, sollte die Grundimmunisierung mit dem gleichen Impfstoff zu Ende geführt werden.

– Auffrischimpfung

Es ist noch nicht völlig etabliert, ob immunkompetente Personen, welche auf eine Hepatitis-A-Impfung angesprochen haben, eine Auffrischimpfung als Schutz benötigen, da sie auch bei nicht nachweisbaren Antikörpern möglicherweise durch das immunologische Gedächtnis geschützt sind. Richtlinien für Auffrischimpfungen beruhen auf der Annahme, dass für einen Schutz ein bestimmter Antikörperspiegel notwendig ist.

Ergebnisse aus Langzeitstudien über 10 Jahre zur Persistenz der Hepatitis-A-Antikörper nach 2 Dosen Havrix 1440, die im Abstand von 6 bis 12 Monaten gesunden Erwachsenen bis 40 Jahre verabreicht wurden, erlauben die Annahme, dass mindestens 97 % der Geimpften 25 Jahre nach der Impfung seropositiv (>20 ml.E. Anti-HAV/ml) bleiben (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn eine Auffrischimpfung sowohl für Hepatitis A als auch für Hepatitis B gewünscht wird, kann auch eine entsprechende Impfung mit einem Kombinationsimpfstoff gegen Hepatitis A und Hepatitis B vorgenommen werden.

Art der Anwendung

Havrix 1440 wird **intramuskulär** injiziert, vorzugsweise in die Oberarmmuskulatur (Deltoideusregion), jedoch nicht in die Gesäßmuskulatur (Glutealregion).

Havrix 1440 sollte nicht subkutan oder intradermal verabreicht werden, da eine Impfung über diese Injektionswege zu einem suboptimalen Impferfolg führen kann.

Havrix 1440 darf **unter keinen Umständen intravasal** injiziert werden.

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung darf Havrix 1440 ausnahmsweise subkutan appliziert werden, da es in diesen Fällen nach intramuskulärer Gabe zu Blutungen kommen kann. Diese Art der Verabreichung kann jedoch zu einer suboptimalen Immunantwort führen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Havrix 1440 und anderen Impfstoffen sind getrennte (kontralaterale) Injektionsstellen zu wählen.

4.3 Gegenanzeigen

Havrix 1440 sollte nicht angewendet werden bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der im Impfstoff enthaltenen Bestandteile oder Neomycin oder bei Personen, die nach einer früheren Verabreichung von Havrix Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben.

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Impfung mit Havrix 1440 bei Personen, die an einer akuten, schweren, fieberhaften Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Ein leichter Infekt stellt jedoch keine Kontraindikation für eine Impfung dar.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen Injektionsimpfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Gabe des Impfstoffes entsprechende Möglichkeiten der medizinischen Behandlung und Überwachung stets sofort verfügbar sein.

Für Kinder und Jugendliche ab dem vollendeten 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 15. Lebensjahr steht ein spezieller Hepatitis-A-Impfstoff zur Verfügung.

Es ist möglich, dass sich Personen zum Zeitpunkt der Impfung in der Inkubationsphase einer Hepatitis-A-Infektion befinden. Es ist nicht bekannt, ob Havrix 1440 in diesem Fall eine Hepatitis A verhindern kann.

Der Impfstoff verhindert keine Infektionen durch andere Viren, z. B. Hepatitis B, C oder E oder sonstige Erreger, die als Ursache von Leberinfektionen bekannt sind.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Immunität ist die Impfung noch nicht untersucht worden. Bei Hämodialysepatienten und Perso-

nen mit Störungen des Immunsystems wird nach der Grundimmunisierung unter Umständen kein ausreichender Hepatitis-A-Antikörperwert erreicht, so dass in diesen Fällen die Gabe weiterer Impfdosen erforderlich sein kann.

Eine HIV-Infektion stellt keine Kontraindikation für die Impfung dar.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Havrix 1440 und spezifischen Hepatitis-A-Immunglobulinen wurde kein Einfluss auf die Serokonversion beobachtet, auch wenn es zu geringeren Antikörperwerten führte als nach Verabreichung von Havrix 1440 allein.

Havrix 1440 kann gleichzeitig mit oder in beliebigen Abständen zu anderen Impfstoffen verabreicht werden. Bei der gleichzeitigen Gabe von Havrix 1440 und anderen Impfstoffen sind verschiedene Spritzen und getrennte (kontralaterale) Injektionsstellen zu wählen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind keine geeigneten Daten zur Anwendung von Havrix 1440 während der Schwangerschaft beim Menschen sowie geeignete tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität verfügbar. Wie bei allen inaktivierten, viralen Impfstoffen ist jedoch kein Risiko für den Fötus zu erwarten. Havrix 1440 sollte während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verabreicht werden, wenn die Impfung eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es sind keine geeigneten Daten zur Anwendung von Havrix 1440 bei Frauen während der Stillzeit sowie geeignete tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität verfügbar. Obwohl kein Risiko zu erwarten ist, sollte Havrix 1440 bei stillenden Müttern nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verabreicht werden, wenn die Impfung eindeutig erforderlich ist.

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

Eine Auswirkung der Impfung mit Havrix 1440 auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

● Klinische Studien

Das unten aufgezeigte Sicherheitsprofil basiert auf einer zusammengefassten Auswertung von Ereignissen pro Dosis bei mehr als 5.300 Probanden.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig: ≥ 10 %
Häufig: ≥ 1 % bis < 10 %
Gelegentlich: ≥ 0,1 % bis < 1 %
Selten: ≥ 0,01 % bis < 0,1 %
Sehr selten: < 0,01 %

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Gelegentlich: Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr häufig: Reizbarkeit

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Häufig: Schläfrigkeit
Gelegentlich: Schwindel
Selten: Hypoästhesie, Parästhesie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden (z. B. Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Hautausschlag
Selten: Pruritus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Myalgie, Steifheit der Skelettmuskulatur

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Mattigkeit
Häufig: Schwellung an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Fieber ($\geq 37,5^\circ\text{C}$), Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Verhärtung)
Gelegentlich: Grippeähnliche Erkrankung
Selten: Schüttelfrost

- Anwendungserfahrung nach der Markteinführung

Während der breiten Anwendung des Impfstoffes nach der Markteinführung sind im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung die folgenden, zusätzlichen, unerwünschten Ereignisse berichtet worden.

Erkrankungen des Immunsystems:

Anaphylaxie, allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Reaktionen ähnlich der Serumkrankheit

Erkrankungen des Nervensystems:

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

Gefäßerkrankungen:

Vaskulitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

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

In der Zeit nach der Markteinführung wurden Fälle von Überdosierung berichtet. 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-Impfstoffe, ATC-Code: J07B C02

Der Impfstoff Havrix 1440 wird aus gereinigten, inaktivierten Hepatitis-A(HA)-Viren, die an Aluminiumhydroxid adsorbiert wurden, hergestellt. Das HA-Virus wird in humanen, diploiden MRC-5-Zellen vermehrt.

Havrix 1440 verleiht eine Immunität gegenüber der Hepatitis-A-Infektion, indem es die Bildung spezifischer Hepatitis-A-Antikörper anregt.

Der Schutz gegen Hepatitis A entwickelt sich normalerweise innerhalb von 2 bis 4 Wochen. In klinischen Studien waren 99 % der Geimpften 30 Tage nach der ersten Dosis serokonvertiert. In klinischen Studien mit Erwachsenen, in denen die Kinetik der Immunantwort untersucht wurde, zeigte sich nach Verabreichung einer Dosis Havrix 1440 eine frühe und schnelle Serokonversion bei 79 % der Geimpften an Tag 13, bei 86,3 % an Tag 15, bei 95,2 % an Tag 17 und bei 100 % an Tag 19, was kürzer ist als die durchschnittliche Inkubationszeit einer Hepatitis-A-Infektion von 4 Wochen.

Die Wirksamkeit von Havrix wurde während verschiedener Hepatitis-A-Ausbrüche untersucht. Diese Studien zeigten, dass eine Impfquote von 80 % zu einer Beendigung der Ausbrüche innerhalb von 4 bis 8 Wochen führte.

Um einen Langzeitschutz zu gewährleisten, sollte die zweite Dosis 6 bis 12 Monate nach der ersten Dosis Havrix 1440 verabreicht werden.

Eine versäuerte zweite Dosis nach 6 bis 12 Monaten kann bis zu 5 Jahre nach der ersten Dosis nachgeholt werden. In einer vergleichenden Studie, in der die zweite Dosis bis zu 5 Jahre nach der ersten Dosis gegeben wurde, konnte gezeigt werden, dass die Höhe der Antikörperspiegel ähnlich der nach einer zweiten Dosis nach 6 bis 12 Monaten war.

Ergebnisse aus Langzeitstudien über 10 Jahre zur Persistenz der Hepatitis-A-Antikörper nach 2 Dosen Havrix 1440, die im Abstand von 6 bis 12 Monaten gesunden Erwachsenen bis 40 Jahre verabreicht wurden, erlauben die Annahme, dass mindestens 97 % der Geimpften 25 Jahre nach der Impfung seropositiv (> 20 ml.E. Anti-HAV/ml) bleiben.

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 Hepatitis-A-Antikörper-

spiegel eine Auffrischimpfung in Betracht gezogen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Bewertung der Pharmakokinetik ist bei Impfstoffen nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse präklinischer Studien zur Sicherheit deuten nicht auf eine besondere Gefährdung des Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Aminosäuren-Mischung
Natriummonohydrogenphosphat
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Ergebnisse von Kompatibilitätsstudien vorliegen, sollte dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$). 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

1,0 ml Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbendichtungsstopfen (aus Butylgummi) ohne Nadeln/Kanülen in Packungsgrößen zu 1, 10 oder 25.

1,0 ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (aus Butylgummi) in Packungsgrößen zu 1, 10 oder 25.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Bei Lagerung kann sich ein feiner, weißer Bodensatz mit einem klaren, farblosen Überstand bilden.

Das Behältnis mit dem Impfstoff ist kräftig zu schütteln, bis eine leicht milchig-weiße Suspension entsteht, und vor der Anwendung per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
http://www.glaxosmithkline.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

323a/93

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.04.1996/14.04.2004

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN1 Fertigspritze
10 Fertigspritzen

PAE 7855, 11666

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin