

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

HAVRIX 1440 ELISA enot suspenzija za injiciranje za odrasle
HAVRIX 720 ELISA enot suspenzija za injiciranje za otroke
Cepivo proti hepatitisu A, inaktivirano, adsorbirano

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

HAVRIX 1440 ELISA enot suspenzija za injiciranje za odrasle

1 odmerek (1 ml vsebuje):
virus hepatitisa A (inaktivirani) (HM 175 sev)^{1,2} 1440 ELISA enot

¹ pridobljen na humanih diploidnih MRC-5 celicah

² adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratirani (skupno: 0,5 mg Al³⁺)

HAVRIX 720 ELISA enot suspenzija za injiciranje za otroke

1 odmerek (0,5 ml vsebuje):
virus hepatitisa A (inaktivirani) (HM 175 sev)^{1,2} 720 ELISA enot

¹ pridobljen na humanih diploidnih MRC-5 celicah

² adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratirani (skupno: 0,25 mg Al³⁺)

Pomožne snovi z znanim učinkom

Cepivo Havrix 1440 vsebuje 166 mikrogramov fenilalanina na odmerek.

Cepivo Havrix 720 vsebuje 83 mikrogramov fenilalanina na odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje

Suspenzija je motna, zaradi shranjevanja se lahko pojavi nežno bela usedlina z brezbarvnim supernatantom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Havrix uporabljamo za aktivno imunizacijo (cepljenje) oseb proti hepatitisu A (HAV), ki so izpostavljene tveganju za okužbo z virusom hepatitisa A.

Cepivo Havrix ne prepreči virusnih infekcij, ki jih povzročijo drugi virusi, kot na primer virusi hepatitisa B, C, E ali drugi patogeni, ki lahko okvarijo jetra.

Na območjih z nizko ali s srednje visoko prevalenco hepatitisa A, je cepljenje s cepivom Havrix še posebej priporočljivo za osebe, ki so ali bodo izpostavljene tveganju za okužbo, kot na primer:

Potniki: Osebe, ki potujejo na območja z visoko prevalenco hepatitisa A. To so: Afrika, Azija, Sredozemlje, Bližnji vzhod, Srednja in Južna Amerika.

Vojska: Za vojake, ki odhajajo na območja, kjer je hepatitis A visoko endemičen ali na območja, kjer je higiena slaba, je tveganje za okužbo z virusom hepatitisa A povečano. Za te osebe je indicirana aktivna imunizacija.

Osebe, pri katerih obstaja poklicno tveganje za hepatitis A ali povečano tveganje za prenos. Sem spadajo: delavci pri kanalizaciji, zaposleni pri pripravi hrane, zaposleni pri negi v raznih negovalnih centrih, zdravstveni delavci in sodelavci v bolnišnicah, še posebej na oddelkih za nalezljive bolezni, gastroenterologijo, pediatrijo.

Osebe z visokim tveganjem za okužbo zaradi njihovih spolnih navad: homoseksualci, osebe s številnimi spolnimi partnerji.

Hemofiliki.

Intravenski uživalci drog.

Osebe, ki so bile v stiku z okuženo osebo: Cepljenje po kontaktu je priporočljivo, ker je čas od okužbe do nastanka bolezni precej dolg.

Osebe, ki potrebujejo zaščito kot del nadzora pred izbruhom hepatitisa A ali zaradi zvišane morbidnosti v regiji.

Določene skupine prebivalcev, med katerimi je višja incidenca hepatitisa A:

Med ameriški Indijanci in Eskimi je poznana epidemija hepatitisa A.

Osebe s kroničnimi jetrnimi boleznimi ali osebe, pri katerih obstaja tveganje za kronično jetrno bolezen (npr. kronični nosilci hepatitisa B (HB) in hepatitisa C (HC) in alkoholiki). Hepatitis A lahko poslabša potek kronične bolezni jeter.

Na območjih s **srednjo do visoko prevalenco** hepatitisa A (npr. Afrika, Azija, sredozemske države, Bližnji vzhod, Srednja in Južna Amerika) je treba dovzetne za okužbo zaščititi s cepljenjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

- Odrasli in mladostniki od 16. leta dalje*

En odmerek cepiva Havrix za odrasle (1,0 ml suspenzije) se uporablja za primarno cepljenje.

- Otroci od enega leta starosti in mladostniki do vključno 15 let*

En odmerek cepiva Havrix za otroke (0,5 ml suspenzije) se uporablja za primarno cepljenje.

***Dopustno je cepljenje mladostnikov do 18. leta z enim odmerkom cepiva Havrix za otroke.**

Poživitveni odmerek se priporoča kadarkoli med 6. in 12. mesecem po prvem odmerku cepiva Havrix za odrasle ali cepiva Havrix za otroke, da se zagotovi kontinuirana zaščita. Vendar je raziskava pokazala, da kasnejši poživitveni odmerek, tja do 5 let po prejemu prvega odmerka, sproži podobno zaščito, kot priporočena shema.

Cepivo Havrix za odrasle lahko uporabimo za poživitveno cepljenje pri osebah, ki so bile prej cepljene s katerikoli inaktiviranim cepivom proti hepatitisu A.

V primeru, da je oseba izpostavljena velikemu tveganju okužbe s hepatitisom A v 2 tednih po primarnem odmerku cepiva, lahko hkrati s cepivom Havrix dobi humani normalni imunoglobulin, vendar pa je cepivo in imunoglobulin treba injicirati na različni mesti.

Način uporabe

Cepivo Havrix se daje izključno **intramuskularno**. Cepivo dajemo v deltoidni predel pri odraslih in otrocih ali v anterolateralni predel stegna pri mlajših otrocih.

Cepiva ne smemo dajati intramuskularno v glutealno mišico.

Cepiva ne smemo dajati subkutano/intradermalno, ker je sicer tvorba protiteles anti-HAV slabša.

Cepiva Havrix nikoli ne dajemo v žilo.

Pri cepljenju bolnikov s trombocitopenijo ali motnjami strjevanja krvi moramo biti previdni, ker po intramuskularnem dajanju lahko pride do krvavitev. Mesto vboda je treba močno stiskati (brez drgnjenja) najmanj dve minuti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Osebe, ki so pokazale znake preobčutljivosti po prejemu cepiva Havrix.

Cepivo Havrix vsebuje formaldehid in neomicinijev sulfat v sledovih. Oseb, ki so preobčutljive na katerokoli od navedenih substanc, ne smemo cepiti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot pri dajanju drugih cepiv, tudi cepljenje s cepivom Havrix odložimo pri osebah, ki imajo akutno vročinsko bolezen. Milejše okužbe niso kontraindikacija za cepljenje.

Obstaja možnost, da je oseba v času cepljenja v inkubaciji za bolezen. Ni znano, ali cepivo Havrix v teh primerih prepreči bolezen.

Pri cepljenju bolnikov na hemodializi in oseb s slabšim imunskim odzivom z enim odmerkom cepiva Havrix morda ne dosežemo ustreznega titra protiteles proti hepatitisu A, zato so potrebni dodatni odmerki cepiva.

Kot pri dajanju drugih parenteralnih cepiv morajo biti na voljo preparati za ukrepanje ob anafilaktični reakciji, ki se redko pojavi po cepljenju.

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica), zlasti pri mladostnikih, kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni

nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, parestezije in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

S cepivom Havrix lahko cepimo osebe, okužene s HIV.

Seropozitivnost proti hepatitisu A ni kontraindikacija za cepljenje.

Cepivo Havrix vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija in manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija« in »brez kalija«.

To cepivo vsebuje fenilalanin. Fenilalanin lahko škoduje bolnikom s fenilketonurijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je cepivo Havrix inaktivirano cepivo, sočasno dajanje drugih inaktiviranih cepiv ne vpliva na imunski odgovor.

Cepivo Havrix se lahko daje sočasno z naslednjimi cepivi: cepivom proti tifusu, rumeni mrzlici, koleri (parenteralno), tetanusu ali z monovalentnimi in kombiniranimi cepivi proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam.

Sočasno dajanje imunoglobulinov ne vpliva na imunski odgovor na cepivo Havrix.

Če je potrebno sočasno dajanje drugih cepiv ali imunoglobulinov, jih je treba dati na različna mesta in z drugimi injekcijskimi brizgami in iglami kot cepivo Havrix.

4.6 Nosečnost in dojenje

Na voljo ni primernih podatkov o uporabi cepiva Havrix v nosečnosti pri ljudeh in študij reproduktivnosti na živalih. Vendar obstaja, tako kot pri vseh inaktiviranih virusnih cepivih, neznatna nevarnost za plod. Cepivo Havrix dajemo v nosečnosti le, kadar je zares potrebno.

Na voljo ni primernih podatkov o uporabi cepiva Havrix pri doječih materah in študij reproduktivnosti na živalih. Čeprav je tveganje zanemarljivo, cepivo Havrix dajemo doječim materam le, kadar je zares potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Malo je verjetno, da bi cepivo vplivalo na sposobnost vožnje in uporabo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Varnostni profil, ki je predstavljen spodaj, temelji na podatkih pridobljenih na več kot 5300 ljudeh.

Pogostnost neželenih učinkov na odmerek je navedena kot:

Zelo pogosti:	≥ 1/10
Pogosti:	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki:	< 1/10.000

- **Podatki iz kliničnih študij**

Infekcijske in parazitske bolezni

občasni: okužbe zgornjih dihalnih poti, rinitis

Presnovne in prehranske motnje

pogosti: izguba apetita

Psihiatrične motnje

zelo pogosti: razdražljivost

Bolezni živčevja

zelo pogosti: glavobol

pogosti: zaspanost

občasni: omotica

redki: hipestezija, parestezija

Bolezni prebavil

pogosti: gastrointestinalni simptomi (kot so diareja, navzea, bruhanje)

Bolezni kože in podkožja

občasni: izpuščaji

redki: pruritus

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni: mialgija, mišično skeletna okorelost

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti: bolečina in rdečina na mestu vboda, utrujenost

pogosti: slabo počutje, zvišana telesna temperatura ($\geq 37,5$ °C), reakcija na mestu vboda (kot je oteklina ali otrdlina)

občasni: gripi podobna bolezen

redki: mrzlica

• **Podatki iz spremljanja v obdobju trženja cepiva**

Bolezni imunskega sistema

anafilaksija, alergijske reakcije vključno z anafilaktoidnimi reakcijami in reakcija podobna serumski bolezn

Bolezni živčevja

konvulzije

Žilne bolezni

vaskulitis

Bolezni kože in podkožja

angionevrotični edem, koprivnica, multiformni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

artralgija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V obdobju trženja cepiva so poročali o primerih prevelikega odmerjanja. Neželeni učinki, o katerih so poročali po uporabi prevelikega odmerka, so bili podobni neželenim učinkom po dajanju normalnih odmerkov cepiva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva proti virusom hepatitisa. Oznaka ATC: J07BC02

Cepivo Havrix sproži zaščito proti hepatitisu A s tvorbo specifičnih protiteles anti-HAV.

Imunski odziv

V kliničnih študijah so zaznali specifična protitelesa pri 99 % cepljenih po 30 dneh po cepljenju s prvim odmerkom. V nadaljnjih kliničnih študijah, kjer so preučevali kinetiko imunskega odziva, so prikazali zgodnjo in hitro prisotnost protiteles 13. dan po aplikaciji enega odmerka cepiva Havrix pri 79 %, 15. dan pri 86,3 %, 17. dan pri 95,2 % in 19. dan pri 100 % cepljenih oseb, kar je krajše od povprečne inkubacijske dobe za hepatitis A (4 tedne) (glejte tudi predklinične podatke).

Trajanje imunskega odziva

Preučujejo dolgotrajno prisotnost serumskih protiteles proti virusu hepatitisa A po cepljenju z dvema odmerkoma cepiva Havrix v razmiku od 6 do 12 mesecev. Razpoložljivi podatki po 17 letih nakazujejo, da bo najmanj 95 % oziroma 90 % oseb ostalo seropozitivnih (prisotnost protiteles bo večja ali enaka od 15 mi.e./ml) 30 oziroma 40 let po cepljenju.

Preglednica 1: Predviden delež oseb s protitelesi anti-HAV ≥ 15 mi.e./ml in 95 % intervalom zaupanja za HAV-112 in HAV-123.

Leto	≥ 15 mi.e./ml	95 % interval zaupanja	
		Spodnja meja	Zgornja meja
Predvidevanja za 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 %
Predvidevanja za 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 %

Dosedanji podatki pri imunokompetentnih osebah ne kažejo potrebe po pozitivnemu cepljenju po cepljenju z dvema odmerkoma.

Učinkovitost cepiva Havrix pri nadzoru izbruhov

Učinkovitost cepiva Havrix so ocenili pri izbruhih v različnih skupnostih (Aljaska, Slovaška, ZDA, Združeno kraljestvo, Izrael in Italija). S temi študijami so pokazali, da je cepljenje s cepivom Havrix prispevalo k prenehanju izbruhov. V študiji na Aljaski je cepljenje 80 % dovzetnih oseb zaustavilo nove izbruhe bolezni v 4 do 8 tednih.

Vpliv rutinskega cepljenja na pojavnost bolezni

V državah, kjer so uvedli program cepljenja z dvema odmerkoma cepiva Havrix za otroke v drugem letu starosti, so opazili zmanjšanje pojavnosti hepatitisa A:

- V Izraelu sta dve retrospektivni študiji podatkovnih baz pokazali 88 % oziroma 95 % zmanjšanje pojavnosti hepatitisa A v splošni populaciji 5 oziroma 8 let po uvedbi programa cepljenja. Prav tako so podatki nacionalnega spremljanja pokazali 95 % zmanjšanje pojavnosti hepatitisa A v primerjavi z obdobjem pred cepljenjem.
- V Panami je retrospektivna študija podatkovne baze pokazala 90 % zmanjšanje poročane pojavnosti hepatitisa A pri cepljeni populaciji in 87 % pri splošni populaciji 3 leta po uvedbi programa cepljenja. V pediatričnih bolnišnicah v mestu Panama 4 leta po uvedbi programa cepljenja niso več diagnosticirali potrjenih primerov akutnega hepatitisa A.
- Opaženo zmanjšanje pojavnosti hepatitisa A v splošni populaciji (cepljeni in necepljeni) v obeh državah kaže na kolektivno imunost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vrednotenje farmakokinetičnih lastnosti za cepiva ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne navajajo posebnega tveganja za človeka.

8 ne človeških primatov, ki so bili izpostavljeni virulentnemu heterolognemu sevu hepatitisa A, so cepili 2 dni po izpostavljenosti okužbi. Postekspozicijsko cepljenje je prispevalo k popolni zaščiti vseh živali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 20
aminokislina za injekcije (vsebujejo fenilalanin)
natrijev hidrogenfosfat
kalijev dihidrogenfosfat

natrijev klorid
kalijev klorid
voda za injekcije

Za adsorbent glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva Havrix ne smete mešati z drugimi cepivi ali imunoglobulini v isti injekcijski brizgi.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Če je cepivo zmrznilo, ga zavrzite.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Sledeči podatki so namenjeni le kot vodilo za zdravstvene delavce v primeru kratkotrajnih temperaturnih odstopov: stabilnostni podatki kažejo, da je cepivo Havrix pri temperaturah do 25 °C stabilno 3 dni.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Vsebinska cepiva lahko pri skladiščenju tvorijo fino belo usedlino z bistrim brezbarvnim supernatantom.

Cepivo Havrix je pakirano kot en samostojni odmerek v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tip I).

Havrix 1440 ELISA enot suspenzija za injiciranje za odrasle: škatla z eno napolnjeno injekcijsko brizgo z batnim zamaškom (butilna guma) in gumijasto zaporko konice po 1 ml suspenzije in priloženo injekcijsko iglo

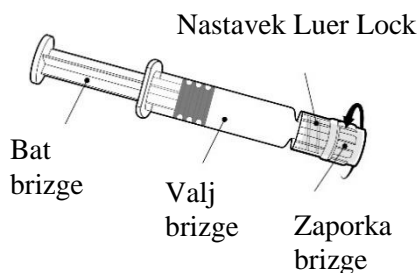
Havrix 720 ELISA enot suspenzija za injiciranje za otroke: škatla z eno napolnjeno injekcijsko brizgo z batnim zamaškom (butilna guma) in gumijasto zaporko konice po 0,5 ml suspenzije in priloženo injekcijsko iglo

Zaporka konice in gumijasti batni zamašek napolnjene injekcijske brizge sta narejena iz sintetične gume.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

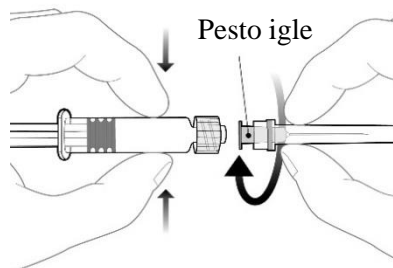
V brezbarvni vsebini cepiva Havrix se lahko zaradi shranjevanja pojavi nežno bela usedlina. Pred dajanjem moramo cepivo preveriti glede vsebnosti tujih snovi in/ali spremembe barve. Pred uporabo je treba brizgo dobro pretresti, da postane vsebina motna, bela suspenzija. Če cepivo izgleda drugače, ga je treba zavreči.

Navodila za napolnjeno injekcijsko brizgo



Brizgo držite za valj in ne za bat brizge.

Odvijte zaporko brizge tako, da jo zavrtite v nasprotni smeri urnega kazalca.



Iglo namestite na brizgo tako, da namestite pesto igle v nastavek Luer Lock in zavrtite v smeri urnega kazalca za četrtino obrata, dokler ne začutite, da se je zaskočila.

Ne potegnite bata brizge iz valja. Če se to zgodi, cepiva ne uporabite.

Odstranjevanje

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/00723/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07.12.1998
Datum zadnjega podaljšanja: 13.11.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.04.2023