

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Havrix 1440**

Injektionssuspension
Hepatitis-A-Impfstoff (inaktiviert, adsorbiert)
(HAV)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (1 ml) enthält:

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

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

² Adsorbiert an hydratisiertes Aluminium-
hydroxid 0,5 Milligramm Al³⁺

Dieser Impfstoff enthält Spuren von Neomycin (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieser Impfstoff enthält 0,166 mg Phenylalanin pro Dosis (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Die Suspension ist leicht milchig-weiß.

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 Impfpfehlungen zu entnehmen.

Die Anwendung von Havrix 1440 sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierungshinweise****– Dosierung**

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

Es wird empfohlen, dass die Personen, die bereits eine Dosis Havrix 1440 erhalten haben, die komplette Impfserie mit Havrix 1440 abschließen.

– 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 eine bestimmte Antikörperkonzentration notwendig ist (zu Langzeitstudien 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 ist **intramuskulär** zu injizieren, vorzugsweise in den M. deltoideus, jedoch nicht in die Gesäßmuskulatur (Glutealregion).

Havrix 1440 sollte nicht subkutan oder intradermal verabreicht werden, da dies zu einer schwächeren Immunantwort führen kann.

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

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutgerinnungsstörung darf Havrix 1440 ausnahmsweise subkutan verabreicht werden, da es bei diesen Personen nach intramuskulärer Injektion zu Blutungen kommen kann. Diese Art der Verabreichung kann jedoch zu einer schwächeren Immunantwort führen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Havrix 1440 und anderen Impfstoffen sind gegenüberliegende Gliedmaßen zu wählen.

4.3 Gegenanzeigen

Havrix 1440 darf nicht angewendet werden bei Personen mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Neomycin.

Havrix 1440 darf nicht angewendet werden bei Personen mit Überempfindlichkeitsreaktionen nach einer früheren Verabreichung von Havrix.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Rückverfolgbarkeit**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Für Kinder und Jugendliche ab dem vollendeten 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 15. Lebensjahr steht der Hepatitis-A-Impf-

stoff Havrix 720 Kinder mit 720 ELISA-Einheiten HAV 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.

Die Impfung mit Havrix 1440 schützt nicht vor Infektionserkrankungen der Leber, die durch andere Viren wie z. B. Hepatitis B, C oder E oder sonstige Erreger verursacht werden.

Bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem ist die Impfung noch nicht untersucht worden. Bei Hämodialysepatienten und Personen mit geschwächtem Immunsystem wird nach der Grundimmunisierung möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt, so dass in diesen Fällen die Verabreichung weiterer Impfdosen erforderlich sein kann.

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

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Wie bei jedem Impfstoff wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Havrix 1440 enthält Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Havrix 1440 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Havrix 1440 enthält Kalium, aber weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

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 Antikörperkonzentrationen 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 Verabreichung von Havrix 1440 und anderen Impfstoffen sind verschiedene Spritzen und gegenüberliegende Gliedmaßen zu wählen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es sind keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Havrix 1440 während der

Schwangerschaft beim Menschen sowie geeignete tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität verfügbar. Wie bei allen inaktivierten Virusimpfstoffen ist jedoch keine Schädigung des 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 ausreichenden 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.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass der Impfstoff einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

- Daten aus klinischen Prüfungen

Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf einer zusammengefassten Auswertung von Ereignissen pro Dosis bei mehr als 5 300 Probanden.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig	(≥1/10)
Häufig	(≥1/100, <1/10)
Gelegentlich	(≥1/1 000, <1/100)
Selten	(≥1/10 000, <1/1 000)
Sehr selten	(<1/10 000)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Gelegentlich: Infektion der oberen Atemwege, Schnupfen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr häufig: Reizbarkeit

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schläfrigkeit

Gelegentlich: Schwindel

Selten: Hypästhesie, Parästhesie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden (wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

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, Müdigkeit

Häufig: Unwohlsein, Fieber (≥ 37,5 °C), Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Schwellung oder Verhärtung)

Gelegentlich: Grippeähnliche Beschwerden

Selten: Schüttelfrost

- Daten nach der Markteinführung

Während der Anwendung des Impfstoffes nach der Markteinführung wurden folgende weitere Nebenwirkungen berichtet.

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-Barré-Syndrom)

Gefäßerkrankungen:

Vaskulitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Angioödem, Urtikaria, Erythema exsudativum multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Arthralgie

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems:

Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Erhöhung der Leberenzymwerte

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Idiopathische thrombozytopenische Purpura

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der Anwendung nach der Markteinführung wurden Fälle von Überdosierung berichtet. Die unerwünschten Ereignisse, die nach einer Überdosierung berichtet wurden, waren vergleichbar mit denen, die nach Verabreichung der vorgeschriebenen Impfstoff-Dosis berichtet wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hepatitis-A-Impfstoffe, ATC-Code: J07BC02

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 Hepatitis A, indem es die Bildung spezifischer Hepatitis-A-Antikörper anregt.

Der Schutz gegen Hepatitis A entwickelt sich normalerweise innerhalb von 2 bis 4 Wochen.

Immunantwort

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.

Persistenz der Immunantwort

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

Eine versäumte 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 Antikörperkonzentrationen ähnlich denen nach einer zweiten Dosis nach 6 bis 12 Monaten war.

Vorliegende Daten aus zwei Langzeitstudien über 17 Jahre zur Persistenz der Hepatitis-A-Antikörper (Anti-HAV) nach 2 Dosen Havrix 1440, die im Abstand von 6 bis 12 Monaten gesunden Erwachsenen bis 40 Jahre verabreicht wurden, erlauben anhand mathematischer Modellierung die Annahme, dass mindestens 95% der Geimpften 30 Jahre nach der Impfung und mindestens 90% der Geimpften 40 Jahre nach der Impfung seropositiv (≥ 15 ml.E. Anti-HAV/ml) bleiben (siehe Tabelle 1 auf Seite 3).

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 von der Hepatitis-A-Antikörperkonzentration eine Auffrischimpfung in Betracht gezogen werden.

Wirksamkeit von Havrix bei der Bekämpfung von Ausbrüchen

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.

Auswirkung von Massimpfungen auf die Inzidenz der Krankheit

In Ländern, in denen ein Impfprogramm mit zwei Dosen Havrix für Kinder im zweiten Lebensjahr eingeführt wurde, wurde eine

Tabelle 1: Erwarteter Anteil an Geimpften mit einer Anti-HAV-Antikörperkonzentration von ≥ 15 ml.E./ml sowie 95 % Konfidenzintervalle für die Studien HAV-112 und HAV-123.

Jahr nach der Impfung	Anteil Geimpfter mit ≥ 15 ml.E./ml Anti-HAV/ml	95 % KI	
		Untergrenze	Obergrenze
Annahme für 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 %
Annahme für 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 %

Verminderung der Inzidenz von Hepatitis A beobachtet:

- In Israel zeigten zwei retrospektive Datenbankstudien 5 bzw. 8 Jahre nach der Einführung des Impfprogramms eine Verminderung der Inzidenz von Hepatitis A in der Gesamtbevölkerung um 88 % bzw. 95 %. Daten aus nationalen Überwachungssystemen zeigten ebenfalls eine Verminderung der Inzidenz von Hepatitis A um 95 % gegenüber der Zeit vor dem Impfprogramm.
- In Panama zeigte eine retrospektive Datenbankstudie 3 Jahre nach der Einführung des Impfprogramms eine Verminderung der gemeldeten Inzidenz von Hepatitis A (einschließlich „unspezifische Hepatitis“) um 90 % in der geimpften Bevölkerung und um 87 % in der Gesamtbevölkerung. In Kinderkrankenhäusern in Panama City wurden 4 Jahre nach Einführung des Impfprogramms keine bestätigten akuten Fälle von Hepatitis A mehr diagnostiziert.
- Die in beiden Ländern beobachteten Verminderungen der Inzidenz von Hepatitis A in der Gesamtbevölkerung (geimpft und nicht-geimpft) belegen eine Herdenimmunität.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist bei Impfstoffen nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den allgemeinen Sicherheitsstudien lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aminosäuren-Mischung (bestehend aus: L-Alanin, L-Arginin, Glycin, L-Histidin, L-Isoleucin, L-Leucin, L-Lysinhydrochlorid, L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Serin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Tyrosin, L-Valin) Natriummonohydrogenphosphat Kaliumdihydrogenphosphat Natriumchlorid Kaliumchlorid Polysorbat 20

Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf 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 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.

Stabilitätsdaten zeigen, dass Havrix bei Temperaturen bis 25 °C für 3 Tage stabil ist. Diese Daten sind nur dazu bestimmt, dem Arzt eine Anleitung bei vorübergehenden Temperaturabweichungen zu geben.

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

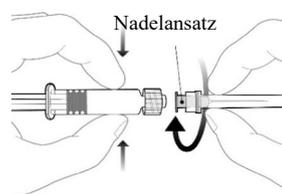
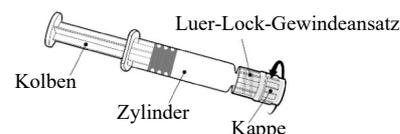
6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit einem Kolbenstopfen (Butylgummi) und einer Verschlusskappe aus Gummi.

Die Verschlusskappe und der Gummi-Kolbenstopfen der Fertigspritze sind aus synthetischem Gummi hergestellt.

Packungsgrößen zu 1 und 10, mit oder ohne Nadeln/Kanülen.

Anleitung für die Handhabung der Fertigspritze



Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht (siehe Abschnitt 12).

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

Bei Lagerung kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden.

Der Impfstoff ist vor der Verabreichung kräftig zu schütteln, bis eine leicht milchig-weiße Suspension entsteht, und per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Siehe Anleitung unten

Entsorgung

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

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
03.04.1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14.04.2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

1 Fertigspritze ohne Nadel/Kanüle
10 Fertigspritzen ohne Nadeln/Kanülen

Halten Sie die Spritze am Zylinder, nicht am Kolben.

Drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.

Um die Nadel anzubringen, verbinden Sie den Nadelansatz mit dem Luer-Lock-Gewindeansatz und drehen Sie um eine Viertelumdrehung im Uhrzeigersinn, bis die Nadel spürbar einrastet.

Ziehen Sie den Spritzenkolben nicht aus dem Zylinder. Falls dies passiert, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.



PAE 25059

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt