

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Havrix, 1440 ELISA ühikut/ml süstesuspensioon
Havrix, 720 ELISA ühikut/0,5 ml süstesuspensioon
Hepatiit A vaktsiin (inaktiveeritud, adsorbeeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (1,0 ml) sisaldab:

Inaktiveeritud hepatiit A viirust^{1,2} 1440 ELISA ühikut

¹toodetud inimese diploidsetel (MRC-5) rakkudel
²adsorbeeritud hüdreeritud alumiiniumhüdrosiidil Kokku: 0,5 milligrammi Al³⁺

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

Inaktiveeritud hepatiit A viirust^{1,2} 720 ELISA ühikut

¹toodetud inimese diploidsetel (MRC-5) rakkudel
²adsorbeeritud hüdreeritud alumiiniumhüdrosiidil Kokku: 0,25 milligrammi Al³⁺

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon
Havrix moodustab peale loksutamist häguse vedeliku. Settimisel tekib valge sade ja värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Havrix, 1440 ELISA ühikut/ml, hepatiit A vastane aktiivne immuniseerimine riskigrupi kuuluvatel isikutel alates 16. eluaastast.
Havrix, 720 ELISA ühikut/0,5 ml, hepatiit A vastane aktiivne immuniseerimine riskigrupi kuuluvatel isikutel kuni 16. eluaastani.

Märkus.

Havrix ei kaitse hepatiit B, hepatiit C, hepatiit E viirusinfektsiooni eest ega ka teiste maksa kahjustavate patogeenide eest.

Piirkondades, kus hepatiit A viiruse infektsiooni esinemissagedus on madal või keskmine, on soovitatav vaktsineerida isikuid, kellel on kõrge risk nakatuda A hepatiiti:

Reisijad. Isikud, kes reisivad kõrge A hepatiidi nakatumisohuga piirkondadesse, nagu Aafrika, Aasia, Vahemeremaad, Kesk-Ida, Kesk- ja Lõuna-Ameerika.

Kaitsejõud. Kaitsejõududes teenivad isikud, kes reisivad kõrge endeemilisusega piirkondadesse või piirkonda, kus puuduliku hügieeni tõttu on kõrge A hepatiiti nakatumisrisk. Nendele isikutele on näidustatud hepatiit A viiruse vastane aktiivne immuniseerimine.

Isikud, kes oma elukutse tõttu on ohustatud hepatiit A viirusesse nakatumisest või selle üle kandmisest. Siia kuuluvad päevakeskuste töötajad, meditsiini ja parameditsiini personal haiglates ja muudes üksustes, eriti gastroenteroloogia ja lastehaiguste osakonnas, reoveega töötajad, toidu käitlejad jms.

Seksuaalkuuluvusest tingitud riskigrupp. Homoseksuaalid ning paljude seksuaalpartneritega isikud.

Hemofiilikud.

Süstitavate ainete kuritarvitajad.

Haigetega kontaktis olevad isikud. Kuna nakatunud isikutelt võib viirus levida pikema perioodi vältel, siis on soovitatav immuniseerida nende patsientidega lähedases kontaktis olevad isikud.

Isikud, kes vajavad kaitset seoses hepatiit A viiruse puhangu piiramisega.

Spetsiifilised inimgrupid, nagu näiteks Ameerika indiaanlased, eskimod, kus on grupisiselt suurenenud haigestumine.

Kroonilise maksakahjustusega või kroonilise maksakahjustuse riskiga patsiendid (s.h hepatiit B ja hepatiit C viiruse kroonilised kandjad ja alkoholi liigtarvitajad). Hepatiit A viirusel on kalduvus soodustada krooniliste maksahaiguste avaldumist.

Keskmise kuni kõrge A hepatiidi riskiga piirkondades, nagu Aafrika, Aasia, Vahemeremaad, Kesk-Ida, Kesk- Ja Lõuna-Ameerika, soovitatakse immuniseerida vastuvõtlikke isikuid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Primaarne immuniseerimine:

- Täiskasvanud ja üle 16-aastased noorukid

Primaarseks immuniseerimiseks kasutatakse Havrix üksikannust 1,0 ml.

- Ühe kuni 15-aastased (kaasa arvatud) lapsed ja noorukid*

Primaarseks immuniseerimiseks kasutatakse Havrix üksikannust 0,5 ml.

*Havrix 0,5 ml annust võib manustada kuni 18-aastastele noorukitele (k.a).

Revaktsineerimine

Pärast primaarset immuniseerimist Havrix vaktsiiniga soovitatakse pikaajalise kaitse saavutamiseks manustada järgmine annus 6 kuud kuni 5 aastat pärast esimest annust. Eelistatult 6 kuni 12 kuud pärast esimest annust (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Havrix'it manustatakse intramuskulaarselt.

Täiskasvanutel ja lastel süstitakse vaktsiin tavaliselt deltalihasesse õlavarre lateraalses ülemis kolmandikus. Väiksematele lastele võib vaktsiini manustada reielihase anterolateraalsetesse piirkonda.

Vaktsiini ei tohi manustada tuhara piirkonda.

Vaktsiini ei tohi manustada subkutaanselt/intradermaalselt, kuna anti-HAV antikehade teke ei pruugi sellisel juhul olla optimaalne.

Havrix'it ei tohi mingil tingimusel manustada intravaskulaarselt.

Trombotsütopeenia või hüübimishäiretega patsientidele tuleb vaktsiini manustada ettevaatlikult, kuna lihasesse süstimisel võib tekkida verejooks: süstimise järgselt tuleb asetada süstekohale (ilma hõõrumiseta) rõhkside vähemalt kaheks minutiks.

4.3 Vastunäidustused

Havrix'it ei tohi manustada isikutele, kellel on teada ülitundlikkusreakstioon vaktsiini komponentidele või neomütsiin sulfaadile (vt punkt 2. ja lõik 6.1) ega isikutele, kellel on tekkinud ülitundlikkusreakstioon pärast eelmist Havrix'i manustamist.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu ka teiste vaktsiinidega, peab kõrge palavikuga kaasnevate haiguste puhul Havrix vaktsiini manustamist edasi lükkama. Kerge infektsiooni olemasolu ei ole vaksineerimise vastunäidustuseks.

Ei ole andmeid, kas Havrix hoiab ära A hepatiidi kliiniliste nähtude ilmumise, kui vaktsiini manustatakse inkubatsiooniperioodil.

Hemodialüüsipatsientidel ja immuunpuudulikkusega patsientidel ei pruugi ühekordne Havrix'i manustamine anda adekvaatset anti-HAV antikehade tiitrit ja seetõttu võib tekkida vajadus vaktsiini lisaannuse manustamiseks.

Nagu teistegi süstitavate vaktsiinide puhul, peab vastav meditsiiniline abi ning järelvalve olema koheselt kättesaadav juhul, kui pärast vaktsiini manustamist tekib anafülaktiline šokk.

HIV infektsioon ei ole vaksineerimise vastunäidustuseks.

Seropositiivsus hepatiit A viiruse antikehade suhtes ei ole vaksineerimise vastunäidustuseks.

Sünkoop (minestamine) võib tekkida pärast või isegi enne ükskõik missugust vaksineerimist psühhogeense reaktsioonina nõelatorkele. Oluline on rakendada abinõusid minestusest tingitud vigastuste vältimiseks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Havrix on inaktiveeritud vaktsiin, mistõttu üheaegne manustamine teiste inaktiveeritud vaktsiinidega ei põhjusta muutusi immuunvastuses.

Havrix'it võib manustada samaaegselt koos järgmiste vaktsiinidega: tüüfuse-, kollapalaviku-, koolera- (süstitav), teetanusevaktsiiniga või leetrite, mumps, punetiste ja tuulerõugete monovalentsete ja kombineeritud vaktsiinidega.

Immunoglobuliinide manustamine üheaegselt Havrix'iga ei mõjuta vaktsiini kaitsvat toimet.

Kui teiste vaktsiinide või immunoglobuliinide samaaegset manustamist peetakse vajalikuks, tuleb kõik preparaadid manustada erinevatesse süstekohtadesse kasutades erinevaid süstlaid ning nõelu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ei ole andmeid vaktsiini kasutamise kohta raseduse ajal.

Puuduvad andmed loomuringute kohta, mis uuriksid vaktsiini mõju reproduktiivfunktsioonile. Sarnaselt teiste inaktiveeritud viirusvaktsiinidega, loetakse ohtu lootele väga väikeseks, kuid siiski peaks Havrix'it rasedatele naistele manustama vaid hädavajadusel.

Imetamine

Ei ole andmeid vaktsiini kasutamise kohta imetamise ajal.

Puuduvad andmed loomuringute kohta, mis uuriksid vaktsiini mõju reproduktiivfunktsioonile. Kuigi riski lapsele loetakse väga väikeseks, peab Havrix'it rinnaga toitvale emale manustama vaid hädavajadusel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Havrix'i manustamine ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Alltoodud ohutusprofiil põhineb enam kui 5300 uuringus osaleja andmetel.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on ära toodud järgmiselt:

Väga sage	($\geq 1/10$)
Sage	($\geq 1/100, < 1/10$)
Aeg-ajalt	($\geq 1/1000, < 1/100$)
Harv	($\geq 1/10\ 000, < 1/100$)
Väga harv	($< 1/10\ 000$)

• Kliiniliste uuringute andmed

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: ülemiste hingamisteede infektsioonid, riniit

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: isutus

Psühhiaatrilised häired

Väga sage: ärrituvus

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Sage: unisus

Aeg-ajalt: uimasus

Harv: tundlikkuse langus, paresteesia

Seedetrakti häired

Sage: seedetrakti sümptomid (nagu kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: lööve

Harv: pruritus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: müalgia, lihas-skeleti jäikus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha valu ja punetus, väsimus

Sage: ebamugavustunne, palavik ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), süstekoha reaktsioonid (nagu turse või kõvastumine)

Aeg-ajalt: gripitaoline haigestumine

Harv: külmavärinad

• Turuletulekujärgsed andmed

Immuunsüsteemi häired

Anafülaksia, allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud anafülaktoidsed reaktsioonid ja seerumtõve taolised reaktsioonid.

Närvisüsteemi häired

Krambid

Vaskulaarsed häired

Vaskuliit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Angioneurootiline turse, urtikaaria, multiformne erüteem

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Liigesvalu

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Turustamisjärgsetes uuringutes on teatatud üleannustamise juhtumitest. Üleannustamisele järgnevad kõrvaltoimed olid sarnased neile, millest teatati vaktsiini tavapärase manustamise järgselt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Vaktsiin hepatiit A vastaseks immuniseerimiseks

ATC kood: J07BC02.

Havrix stimuleerib spetsiifilisi kaitsemehhanisme, mille tulemusena hakkab organism sünteesima HAV vastaseid antikehasid.

Immuunvastus

Kliinilistes uuringutes muutus 99% vaktsineeritute seropositiivseks 30. päeva jooksul pärast primaarset immuniseerimist. Kliinilistes uuringutes, kus uuriti immuunvastuse kineetikat selgus, et 79% vaktsineeritute seropositiivseks 13. päeval, 86,3% 15. päeval, 95,2% 17. ja 100% 19. päeval, mis on lühem, kui keskmine A hepatiidi inkubatsiooniperiood (4 nädalat) (vt lõik 5.3).

Immuunvastuse püsivus

Pärast primaarset immuniseerimist Havrix'iga soovitatakse pikaajalise kaitse saavutamiseks manustada järgmine annus 6 kuni 12 kuud pärast esimest annust. Kliiniliste uuringute andmetel on ühe kuu möödumisel Havrix'i esmakordsest manustamisest praktiliselt kõik vaktsineeritustest seroposiitvused.

Kui revaktsineerimine ei ole toimunud 6 kuni 12 kuu jooksul pärast esmast immuniseerimist, võib teise süsti tegemise lükata edasi kuni 5 aastat. Võrdlevas uuringus on näidatud, et revaktsineerimine Havrix'iga 5 aasta möödumisel primaarsest vaktsineerimisest tagab sarnase antikehade tiitri kui revaktsineerimine 6 kuni 12 kuu jooksul pärast esmast immuniseerimist.

Hepatiit A viiruse vastaste antikehade tiitrite püsimist pärast kahte Havrix'i doosi, mis on manustatud 6 kuni 12 kuuste vahedega, on hinnatud 17 aastat pärast vaktsineerimist. Tulemused lubavad eeldada, et 30 ja 40 aastat pärast vaktsineerimist on endiselt seroposiitvused (≥ 15 mRÜ/ml) vastavalt vähemalt 95% ja 90% vaktsineeritustest (vt tabel 1).

Tabel 1: eeldatavad seroprotektsiooni (≥ 15 mRÜ/ml) määrad koos 95% usaldusintervallidega uuringutes HAV-112 ja HAV-123.

Aastad	≥ 15 mRÜ/ml	95% usaldusintervall	
		alumine	ülemine
Eeldatav seroprotektsioon uuringus 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 %
Eeldatav seroprotektsioon uuringus 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 %

Olemasolevad andmed ei anna alust arvata, et pärast kahte doosi Havrix'i manustamist immunokompetentsetele isikutele, oleks vajalik revaktsineerimine.

Havrix'i efektiivsus haiguspuhangu piiramisel

Havrix'i efektiivsust on hinnatud erinevate kogu elanikkonda haaravate haiguspuhangute korral (Alaskal, Slovakkias, USA-s, Ühendkuningriigis, Iisraelis ja Itaalias). Uuringud näitasid, et Havrix'iga vaktsineerimine pani piiri haiguspuhangu levikule. Elanikkonna 80% vaktsineerimine pani haiguspuhangule piiri 4 kuni 8 nädalaga.

Massilise vaktsineerimise mõju haiguse esinemissagedusele

A-hepatiidi esinemissageduse vähenemist täheldati riikides, kus lapsi vaktsineeriti Havrix'iga teisel eluaastal kahest annusest koosneva skeemi alusel:

- Iisraelis näitasid kaks retrospektiivset andmebaasi uuringut A-hepatiidi esinemissageduse vähenemist kogupopulatsioonis 88% ja 95% võrra vastavalt 5 ja 8 aastat pärast vaktsinatsiooniprogrammi kasutuselevõtmist. Riiklikud seireandmed näitasid samuti A-hepatiidi esinemissageduse 95% vähenemist võrreldes vaktsineerimise eelse ajaga.
- Panamas näitas retrospektiivne andmebaasi uuring A-hepatiidi esinemissageduse 90% vähenemist vaktsineeritud populatsioonis ja 87% vähenemist kogupopulatsioonis 3 aastat pärast vaktsinatsiooniprogrammi kasutuselevõtmist. Panama City lastehaiglates ei

diagnoositud 4 aastat pärast vaktsinatsiooniprogrammi kasutuselevõtmist enam kinnitatud ägeda A-hepatiidi juhtusid.

- A-hepatiidi esinemissageduse vähenemine mõlema riigi (vaktsineeritud ja vaktsineerimata) kogupopulatsioonis näitab elanikkonna immuunsust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vaktsiinide puhul ei ole farmakokineetiliste omaduste hindamine vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse prekliinilised uuringud loomadel.

Teostatud on vajalikud prekliinilised uuringud.

Teostati katse kaheksal inimahvil, kes infitseeriti heteroloogse hepatiit A viiruse tüvega. Kaks päeva pärast kokkupuudet viirusega loomad vaktsineeriti. Ükski katseloom ei haigestunud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Aminohapped

Dinaatriumvesinikfosfaat

Kaaliumdivesinikfosfaat

Neomütsiin sulfaat (Havrix 1440 ELISA ühikut/ml: vähem kui 20 ng; Havrix 720 ELISA ühikut/0,5 ml: vähem kui 10 ng)

Polüsorbaat 20

Kaaliumkloriid

Naatriumkloriid

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Havrix'i ei tohi segada samasse süstlasse teiste vaktsiinide ja immunoglobuliinidega.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril 2°C...8°C.

Mitte lasta külmuda. Külmunud vaktsiini mitte kasutada.

Stabiilsusandmed näitavad, et Havrix on temperatuuril kuni 25°C stabiilne 3 päeva. Need andmed on mõeldud teadmiseks tervishoiutöötajatele ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Havrix 1440 ELISA ühikut/ml süstesuspensioon 1,0 ml viaalis butüülkummist korgiga või butüülkummist kattekorgiga süstlis nõeltega või ilma – 1 viaal või süstel pakendis

Havrix 720 ELISA ühikut/0,5 ml süstesuspensioon 0,5 ml viaalis butüülkummist korgiga või butüülkummist kattekorgiga süstlis nõeltega või ilma – 1 viaal või süstel pakendis

Viaalid ja süstel on valmistatud I tüüpi klaasist.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne Havrix'i manustamist kontrollige vaktsiini visuaalselt kõrvaliste osakeste ja/või füüsikaliste omaduste muutumise suhtes.

Enne manustamist tuleb vaktsiini hästi loksutada kuni tekib kergelt opalestseeruv valge suspensioon. Kui täheldate teistsuguseid muutusi vaktsiini sisus, tuleb süstel ära visata.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
1330 Rixensart
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBERID

Havrix 1440 ELISA ühikut/ml: 156096
Havrix 720 ELISA ühikut/0,5 ml: 160697

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:
Havrix 1440 ELISA ühikut/ml: 18.12.1996
Havrix 720 ELISA ühikut/0,5 ml: 28.02.1997

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2018