

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HAVRIX 1440 – Suspension injectable (1 ml/dose)  
HAVRIX Junior 720 – Suspension injectable (0,5 ml/dose)

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### *HAVRIX 1440*

1 dose (1 ml) contient :  
antigène du virus inactivé de l'hépatite A (souche HM175) 1440 unités ELISA  
adsorbé sur de l'aluminium hydroxyde total : 0,5 mg Al<sup>3+</sup>

#### *HAVRIX Junior 720*

1 dose (0,5 ml) contient :  
antigène du virus inactivé de l'hépatite A (souche HM175) 720 unités ELISA  
adsorbé sur de l'aluminium hydroxyde total : 0,25 mg Al<sup>3+</sup>

Excipients à effet notoire

#### *HAVRIX 1440*

Ce vaccin contient 0,166 mg de phénylalanine par dose (voir rubrique 4.4).

#### *HAVRIX Junior 720*

Ce vaccin contient 0,083 mg de phénylalanine par dose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

Havrix est indiqué pour l'immunisation active contre la maladie provoquée par le virus de l'hépatite A chez les personnes non protégées et à risque d'exposition.

Voir rubrique 4.4.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### HAVRIX 1440

La dose de 1440 U.ELISA (1 ml) est destinée à la vaccination des adultes et des jeunes gens à partir de l'âge de 16 ans.

#### HAVRIX Junior 720

La dose de 720 U.ELISA (0,5 ml) est destinée à la vaccination des enfants et des adolescents à partir de l'âge de 1 an et jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

La vaccination avec Havrix 1440 ou avec Havrix 720 Junior comporte une injection de vaccin suivie d'une injection "de rappel" entre 6 et 12 mois après la première injection, pour assurer une protection à long terme.

### Mode d'administration

Havrix doit être injecté uniquement par **voie intramusculaire**. Chez les adultes et les enfants, il est recommandé d'injecter le vaccin dans la région deltoïde. Chez les très jeunes enfants chez qui le muscle deltoïde est encore insuffisamment développé, il est de bonne pratique d'administrer le vaccin dans la partie antéro-latérale de la cuisse. Il ne faut pas l'administrer dans la région fessière ni par voie sous-cutanée ou intradermique parce que la réponse en anticorps pourrait être suboptimale.

Cependant, le vaccin devrait être administré par voie sous-cutanée chez les patients atteints de thrombocytopénie ou sujets aux hémorragies graves (p. ex. hémophiles) parce qu'un saignement pourrait se produire après administration intramusculaire chez ces personnes. Une forte pression devrait être exercée à l'endroit de l'injection (sans frottement) pendant au moins 2 minutes.

Le vaccin ne peut jamais être administré par voie intravasculaire.

## 4.3 Contre-indications

Havrix ne peut pas être administré chez des personnes ayant une hypersensibilité connue à la substance active du vaccin ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ni chez ceux qui ont manifesté des signes d'hypersensibilité lors d'une administration précédente de Havrix.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour d'autres vaccins, Havrix ne sera pas administré en présence d'affection fébrile aiguë. La présence d'une infection banale ne constitue toutefois pas une contre-indication.

Il est possible que des personnes soient déjà dans la période d'incubation de l'hépatite A au moment de la vaccination. Dans de telles circonstances, il n'est pas certain que le vaccin Havrix prévienne l'hépatite A.

Chez les patients en hémodialyse et chez les sujets ayant un système immunitaire déficient, les titres en anticorps anti-HAV (= virus de l'hépatite A) peuvent rester insuffisants après une primo-vaccination ; chez de tels patients, l'administration de doses supplémentaires de vaccin peut être nécessaire pour atteindre un taux d'anticorps adéquat.

Havrix peut contenir des traces de néomycine. Le vaccin devra être utilisé avec précaution chez les patients dont l'hypersensibilité à cet antibiotique est connue.

Comme pour tout produit administré par voie parentérale, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié à utiliser immédiatement au cas où une réaction anaphylactique se produirait après l'administration du vaccin. Pour cette raison, les personnes vaccinées devraient rester sous surveillance médicale durant la demi-heure qui suit la vaccination.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des précautions soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Havrix peut être administré aux personnes infectées par HIV.

Chez les sujets ayant des IgG anti-hépatite A, la vaccination ne se justifie pas.

Ce vaccin contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, il est donc essentiellement "sans sodium".

Ce vaccin contient du potassium, moins de 1 mmol (39 mg) par dose, il est donc essentiellement "sans potassium".

Ce vaccin contient 0,166 mg (Havrix 1440) / 0,083 mg (Havrix Junior 720) de phénylalanine par dose. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Comme Havrix est un vaccin inactivé, son administration simultanée avec d'autres vaccins inactivés ne provoque vraisemblablement pas d'interférence dans la réponse immunitaire. Lorsque l'administration simultanée d'autres vaccins ou d'immunoglobulines est jugée nécessaire, ceux-ci doivent être injectés avec des seringues différentes et à des endroits d'injection distincts.

Havrix ne peut pas être mélangé à d'autres vaccins dans la même seringue.

Havrix peut être administré simultanément avec les vaccins suivants : contre la fièvre typhoïde, la fièvre jaune, le choléra (en vaccin injectable) ou le tétanos, ou encore avec un vaccin monovalent ou combiné contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle.

En cas d'administration concomitante, des seringues séparées et des sites d'injection différents doivent être utilisés

L'administration concomitante de Havrix et d'immunoglobulines sériques ne modifie pas l'effet protecteur du vaccin Havrix.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

L'effet de l'antigène du virus inactivé de l'hépatite A sur le développement fœtal n'a pas été évalué.

Cependant, comme pour tous les vaccins viraux inactivés, les risques pour le fœtus sont considérés comme négligeables.

Chez la femme enceinte, le vaccin ne doit être utilisé que si c'est vraiment nécessaire.

##### Allaitement

L'effet sur les nourrissons allaités de l'administration de Havrix à leur mère n'a pas été évalué dans des études cliniques. Havrix ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques éventuels.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est très peu probable que le vaccin exerce un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Essais cliniques

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur des données recueillies chez 5343 sujets, dont 1676 enfants, vaccinés avec Havrix dans des essais cliniques (cohorte vaccinée totale). Un total de 3193 doses de Havrix Junior 720 et de 7131 doses de Havrix 1440 a été administré lors des études cliniques. Un nombre total de 3971 doses de Havrix a été administré de façon concomitante avec Engerix B chez 2064 sujets adultes.

Les fréquences, par dose, ont été rapportées comme suit :

Très fréquent :	≥ 1/10
Fréquent :	≥ 1/100, < 1/10
Peu fréquent :	≥ 1/1 000, < 1/100
Rare :	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Très rare :	< 1/10 000.

### Chez les sujets âgés de plus de 16 ans (effets indésirables rapportés avec Havrix 1440)

#### Infections et infestations

Peu fréquent : infection du tractus respiratoire supérieur, rhinite

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : perte d'appétit

#### Affections du système nerveux

Très fréquent : maux de tête

Peu fréquent : étourdissement

Rare : hypoesthésie, paresthésie

Très rare : névrite, y compris le syndrome de Guillain Barré et myélite transverse

#### Affections gastro-intestinales

Fréquent : symptômes gastro-intestinaux, diarrhée, nausée

Peu fréquent : vomissements

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : prurit

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : myalgie, raideur musculo-squelettique

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : douleur et rougeur au site d'injection, fatigue

Fréquent : malaise, fièvre (≥ 37,5°C), réaction au site d'injection (gonflement ou induration)

Peu fréquent : maladie pseudo-grippale

Rare : frissons

### Population pédiatrique : Chez les sujets âgés de 1 an à 15 ans (effets indésirables rapportés avec Havrix Junior 720)

#### Infections et infestations

Peu fréquent : rhinite

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : perte d'appétit

#### Affections psychiatriques

Très fréquent : irritabilité

#### Affections du système nerveux

Fréquent : somnolence, maux de tête

Très rare : névrite, y compris le syndrome de Guillain Barré et myélite transverse

#### Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausée

Peu fréquent : diarrhée, vomissements

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : douleur et rougeur au site d'injection

Fréquent : gonflement, malaise, fièvre ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ )

Peu fréquent : réaction au site d'injection (induration)

#### **Surveillance post-commercialisation**

Etant donné que les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés spontanément au sein d'une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière exacte.

#### Affections du système immunitaire

Anaphylaxie, réactions allergiques, y compris réactions anaphylactoïdes et pseudo maladie sérique

#### Affections du système nerveux

Convulsions

#### Affections vasculaires

Vascularite

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Cedème angioneurotique, urticaire, érythème multiforme

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Arthralgie

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

#### **Belgique**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables, lorsqu'ils ont été rapportés, ne sont pas spécifiques mais similaires aux effets indésirables rapportés lors de l'administration normale du vaccin.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin contre l'hépatite A, code ATC : J07B C02

Havrix protège contre l'infection causée par le virus de l'hépatite A (HAV) en induisant la production d'anticorps spécifiques (anti-HAV) contre ce virus.

### Réponse immunitaire

Des études cliniques ont démontré que des anticorps humoraux spécifiques anti-HAV sont obtenus chez 99 % des sujets vaccinés, 30 jours après la première dose de vaccin.

Lors d'études cliniques où la courbe cinétique de la réponse immunitaire était étudiée, une séroconversion rapide et immédiate a été démontrée après administration d'une seule dose d'Havrix chez 79 % des sujets vaccinés au 13<sup>ème</sup> jour, chez 86,3 % au 15<sup>ème</sup> jour, chez 95,2 % au 17<sup>ème</sup> jour et chez 100 % le 19<sup>ème</sup> jour, ce qui est plus court que la période moyenne d'incubation de la maladie (4 semaines).

### Persistence de la réponse immunitaire

De façon à assurer une protection à long terme, une dose de rappel doit être administrée entre 6 et 12 mois après la première dose d'Havrix 1440 ou d'Havrix 720 Junior. Lors des essais cliniques, tous les sujets vaccinés étaient virtuellement séropositifs un mois après la dose de rappel.

Cependant, si la dose de rappel n'est pas administrée entre 6 et 12 mois après la première dose, l'administration de cette dose de rappel peut s'effectuer jusqu'à 5 ans après. Dans un test comparatif, une dose de rappel administrée 5 ans après la première dose confère des titres en anticorps similaires à ceux conférés par une dose de rappel effectuée 6 à 12 mois après la première dose.

La persistance à long terme des anticorps contre l'hépatite A, après 2 doses d'Havrix administrées entre 6 et 12 mois d'intervalle a été évaluée.

Les données disponibles après 17 ans permettent de prédire qu'au moins 95 % (IC à 95%: 88%-99%) et 90 % (IC à 95%: 82%-95%) des sujets resteront séropositifs ( $\geq 15$  mUI/ml) respectivement 30 ans et 40 ans après la vaccination.

Les données actuelles ne justifient pas la nécessité d'une vaccination de rappel chez les sujets immunocompétents après un schéma de vaccination avec 2 doses.

L'efficacité d'Havrix dans la prévention d'une infection HAV parmi l'entourage en contact avec les malades a été évaluée dans un essai clinique en aveugle. Bien qu'aucun groupe de contrôle n'ait reçu d'immunoglobulines (IG), cette étude suggère qu'Havrix est efficace dans la prévention de l'infection après exposition et que le vaccin peut être recommandé à l'entourage de cas primaires d'infection HAV lorsque des immunoglobulines (IG) ne peuvent être administrées.

Havrix est bien toléré chez les sujets séropositifs et séronégatifs.

Des primates exposés à la souche hétérologue virulente de l'hépatite A ont été vaccinés 2 jours après l'exposition. Cette vaccination post-exposition a assuré une protection totale aux animaux.

### Efficacité d'Havrix dans la lutte contre les épidémies

L'efficacité d'Havrix a été évaluée dans différentes communautés touchées par des épidémies d'hépatite A (Alaska, Slovaquie, USA, U.K., Israël, Italie). Ces études ont démontré que la vaccination avec Havrix était efficace. Une couverture vaccinale de 80 % a abouti à enrayer l'épidémie en 4 à 8 semaines.

### Impact de la vaccination de masse sur l'incidence de la maladie

Une réduction de l'incidence de l'hépatite A a été observée dans les pays où un programme de vaccination prévoyant deux doses d'Havrix avait été mis en place pour les enfants dans leur deuxième année de vie :

- En Israël, deux études rétrospectives réalisées sur la base de banques de données ont mis au jour une réduction de 88 % et de 95 % de l'incidence de l'hépatite A dans la population générale, respectivement 5 et 8 ans après la mise en œuvre du programme de vaccination. Les données du programme national de surveillance ont également révélé une diminution de 95 % de l'incidence de l'hépatite A par rapport à l'ère pré-vaccinale.
- Au Panama, une étude rétrospective réalisée sur la base d'une banque de données a mis au jour une réduction de 90 % de l'incidence de l'hépatite A rapportée dans la population vaccinée, ainsi qu'une réduction de 87 % dans la population générale, 3 ans après la mise en œuvre du programme de vaccination. Dans les hôpitaux pédiatriques de Panama City, plus aucun cas confirmé d'infection aiguë par le virus de l'hépatite A n'a été diagnostiqué 4 années après la mise en œuvre du programme de vaccination.
- Les réductions de l'incidence de l'hépatite A observées dans la population générale (vaccinée et non vaccinée) des deux pays démontrent une immunité collective.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études générales de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

# 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

Polysorbate 20 – Acides aminés pour injection (dont la phénylalanine) – Phosphate bisodique – Phosphate monopotassique - Chlorure de sodium – Chlorure de potassium - Eau pour préparations injectables.

## 6.2 Incompatibilités

Ce vaccin ne peut pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

## 6.3 Durée de conservation

3 ans

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler. Eliminer le vaccin s'il a été congelé.

La date limite d'utilisation est le dernier jour du mois imprimé sur l'emballage après les lettres EXP (mois-année).

Les données de stabilité indiquent qu'Havrix est stable à des températures ne dépassant pas 25°C pendant 3 jours. Ces données visent à orienter les professionnels de la santé uniquement en cas d'écart temporaire de la température recommandée.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### HAVRIX 1440

- 1 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) et d'un embout protecteur en caoutchouc.
- 1 ml de suspension en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle).
- Seringue préremplie emballée par 1 ou par 5
- Flacon accompagné ou non d'une seringue à usage unique, emballé par 1, par 10 ou par 25.

### HAVRIX Junior 720

- 0.5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) et d'un embout protecteur en caoutchouc.
- 0.5 ml de suspension en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle)
- Seringue préremplie emballée par 1 ou par 5
- Flacon accompagné ou non d'une seringue à usage unique, emballé par 1, par 10, par 25 ou par 100.

L'embout protecteur et le bouchon-piston en caoutchouc de la seringue préremplie ainsi que le bouchon du flacon sont fabriqués avec du caoutchouc synthétique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

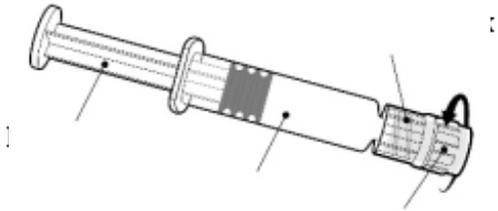
## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les vaccins doivent être examinés visuellement, comme tout produit administré par voie parentérale, afin de vérifier l'absence de particules étrangères ou de coloration anormale.

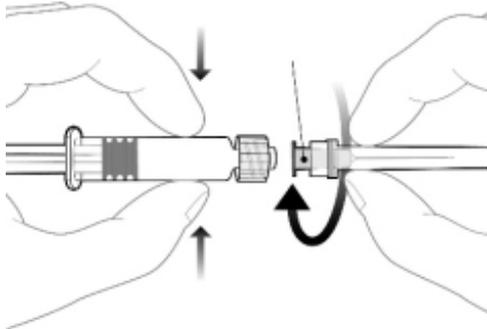
Au repos, le contenu se présente sous forme d'un léger dépôt blanchâtre surmonté d'un liquide clair incolore.

Bien agiter le vaccin avant usage jusqu'à obtention d'une suspension blanche, légèrement opaque. Si le contenu a un autre aspect, il ne faut pas l'utiliser.

### **Instructions d'utilisation de la seringue préremplie**



Tenir la seringue par le corps de la seringue et non par le piston.  
Dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



Pour fixer l'aiguille, connecter l'embase de l'aiguille sur l'adaptateur Luer Lock et tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir un blocage. Ne pas tirer le piston en dehors du corps de la seringue. Si cela se produit, ne pas administrer le vaccin.

**Instructions d'élimination :**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Rue de l'Institut, 89  
1330 Rixensart  
Belgique

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

HAVRIX 1440: BE167395 (seringue préremplie) – BE167386 (flacon)  
HAVRIX Junior 720: BE180232 (seringue préremplie) – BE180223 (flacon)

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/11/1994 (HAVRIX 1440)  
27/01/1997 (HAVRIX Junior 720)

Date de dernier renouvellement : 19/01/2007

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2023 (v22)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).