ANSM - Mis à jour le : 07/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL, suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 mL) contient :

Virus de l'hépatite A (inactivé)[1, 2]..... 720 Unités ELISA

[1] Produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)

[2] Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté ..Total : 0,25 milligrammes Al^{3+}

Le vaccin peut contenir des traces de néomycine et de formaldéhyde qui sont utilisés pendant le processus de fabrication (voir rubrique 4.3).

Excipients à effet notoire

Ce vaccin contient 83 microgrammes de phénylalanine et 25 microgrammes de polysorbate 20 par dose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.

Suspension liquide trouble. Lors du stockage, un fin dépôt blanc avec un surnageant limpide et incolore peut être observé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA) chez les sujets âgés de 1 à 15 ans inclus. Il peut également être utilisé chez les adolescents jusqu'à 18 ans inclus.

Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Primovaccination

Une seule dose de HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL est utilisée pour l'immunisation des enfants et des adolescents âgés de 1 à 15 ans inclus.

Il pourrait également être acceptable d'utiliser une seule dose de HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL pour l'immunisation des adolescents âgés de 16 à 18 ans inclus, si nécessaire (voir rubrique 5.1).

Pour une réponse optimale en anticorps, la primovaccination doit être administrée au moins 2 semaines, et de préférence 4 semaines, avant l'exposition attendue au virus de l'hépatite A (voir rubrique 5.1).

Vaccination de rappel

Après la primovaccination avec HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL, une dose de rappel est recommandée pour assurer une protection à long terme. Cette dose de rappel doit être administrée de préférence entre 6 mois et 12 mois après la primovaccination, cependant, elle peut être administrée jusqu'à 5 ans après la primovaccination (voir rubrique 5.1).

Interchangeabilité

Havrix est interchangeable avec d'autres vaccins inactivés contre l'hépatite A.

Population âgée

Les données avec les vaccins inactivés contre l'hépatite A sont limitées chez les sujets âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL, suspension injectable en seringue préremplie doit être administré par voie intramusculaire dans la région deltoïde chez les enfants et les adolescents et dans la partie antéro-latérale de la cuisse chez les jeunes enfants si le muscle deltoïde n'est pas suffisamment développé (voir rubrique 6.6).

Quel que soit le site d'administration, une pression ferme doit être appliquée sur le site d'injection (sans frotter) pendant au moins deux minutes après l'injection.

Havrix ne doit pas être administré dans la région fessière.

Havrix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Havrix ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intradermique (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à la néomycine ou au formaldéhyde.

Hypersensibilité après une précédente administration avec un vaccin contre l'hépatite A.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Comme pour les autres vaccins, l'administration de Havrix doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile aiguë et sévère. La présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entrainer le report de la vaccination.

Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié avec surveillance doit toujours être disponible dans le rare cas où surviendrait un événement anaphylactique après

l'administration du vaccin.

Une surveillance étroite pendant au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, en réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme des troubles visuels transitoires, une paresthésie et des mouvements tonico-cloniques des membres pendant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place pour éviter les blessures en cas d'évanouissement.

Havrix ne prévient pas l'hépatite causée par d'autres agents tels que le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le virus de l'hépatite E ou d'autres agents pathogènes connus pour infecter le foie.

Des sujets peuvent être dans la période d'incubation d'une infection par le virus de l'hépatite A au moment de la vaccination. La prévention de l'hépatite A par Havrix dans de tels cas n'est pas connue.

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés.

La réponse immunitaire à Havrix peut être altérée chez les sujets immunodéprimés. Ces sujets nécessitent toujours l'administration d'un schéma de vaccination à 2 doses.

Havrix doit être administré avec prudence aux sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation, car un saignement peut survenir après une administration intramusculaire. Exceptionnellement et conformément aux recommandations officielles, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée à ces patients. Toutefois, cette voie d'administration peut entraîner une réponse sous-optimale des anticorps anti-VHA. Pour ces deux voies d'administration, une pression ferme doit être appliquée sur le site d'injection (sans frotter) pendant au moins deux minutes après l'injection.

Excipients

HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL contient 83 microgrammes de phénylalanine par dose.

La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU).

Ce vaccin contient 25 microgrammes de polysorbate 20 par dose.

Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce vaccin contient du potassium, moins de 1 mmol (39 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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

Havrix étant un vaccin inactivé, il est peu probable que son utilisation concomitante avec d'autres vaccins inactivés entraîne une interférence avec les réponses immunitaires.

Havrix peut être administré en même temps que chacun des vaccins suivants : typhoïde, fièvre jaune, choléra (injectable), tétanos ou avec des vaccins monovalents et combinés contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle.

Havrix peut être administré en même temps que des immunoglobulines. Les taux de séroconversion restent inchangés, bien que les titres d'anticorps puissent être plus faibles qu'après l'administration de Havrix seul.

Lorsque l'administration concomitante de vaccins injectables ou d'immunoglobulines est jugée nécessaire, les produits doivent être administrés avec des seringues et des aiguilles différentes

et à des sites d'injection différents.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'utilisation de Havrix peut être envisagée pendant la grossesse, si nécessaire.

Allaitement

L'excrétion de Havrix dans le lait maternel n'est pas connue. Bien que le risque puisse être considéré comme négligeable, Havrix ne doit être utilisé pendant l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de Havrix sur la fertilité humaine. Les effets sur la fertilité humaine n'ont pas été évalués dans les études effectuées chez l'animal.

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

Havrix n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables locaux les plus fréquents, tant chez les enfants que chez les adultes, sont la douleur et la rougeur au site d'injection.

Les effets indésirables généraux les plus fréquents sont, chez l'enfant, l'irritabilité et, chez l'adulte, la fatigue et les maux de tête.

Liste tabulée des effets indésirables

Données des essais cliniques

Le profil de sécurité présenté dans le tableau ci-dessous est basé sur les données de 5 331 sujets dont 1 664 enfants (jusqu'à l'âge de 18 ans) vaccinés avec HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL et 3 667 adultes (à partir de l'âge de 16 ans) vaccinés avec HAVRIX 1440 U/1 mL ADULTES, lors des essais cliniques (cohorte totale vaccinée). Au total, 3 193 doses de HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL et 7 131 doses de HAVRIX 1440 U/1 mL ADULTES ont été administrées au cours des essais cliniques. Un nombre total de 3 971 doses de HAVRIX 1440 U/1 mL ADULTES ont été administrées en même temps qu'Engerix-B chez 2 064 sujets adultes.

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent	(? 1/10)
Fréquent	(? 1/100 à 1/10)
Peu fréquent	(? 1/1 000 à 1/100)
Rare	(? 1/10 000 à 1/1 000)
Très rare	(1/10 000)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classes de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures (2), rhinite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité (1)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées (3)
	Fréquent	Somnolence (1)
	Peu fréquent	Vertiges (2)
	Rare	Hypoesthésie (2), paresthésie (2)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Signes et symptômes gastro-intestinaux (2)(5), diarrhées (4), nausées
	Peu fréquent	Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Eruption cutanée (1)
	Rare	Prurit (2)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Myalgie (2), raideur musculosquelettique (2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection et érythème au site d'injection, fatigue (2)
	Fréquent	Malaise, fièvre (?37,5°C), réaction au site d'injection (telle qu'induration au site d'injection (4) et gonflement au site d'injection)
	Peu fréquent	Syndrome pseudo-grippal (2)
	Rare	Frissons (2)

(1) uniquement avec HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL

(2) uniquement avec HAVRIX 1440 U/1 mL ADULTES

(3) rapporté comme fréquente avec HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL

(4) rapporté comme peu fréquent avec HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL

(5) gastro-intestinal = incluant nausées, vomissements, diarrhées (symptômes non enregistrés séparément)

Données post-commercialisation

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été identifiés au cours de la surveillance post-commercialisation avec HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL et HAVRIX 1440 U/1 mL ADULTES.

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Rare	Anaphylaxie, réactions allergiques incluant des réactions anaphylactoïdes et réaction de type maladie sérique
Affections du système nerveux	Rare	Convulsions
Affections vasculaires	Rare	Vascularite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Œdème angioneurotique, érythème polymorphe, urticaire
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Rare	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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation. Les événements indésirables rapportés après surdosage ont été similaires à ceux rapportés après administration d'une dose usuelle de vaccin.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins contre l'hépatite A, code ATC : J07BC02

Mécanisme d'action

Havrix confère une immunité contre le VHA en induisant une réponse immunitaire spécifique mise en évidence par la production d'anticorps contre le VHA.

Effets pharmacodynamiques

L'immunogénicité de Havrix a été évaluée dans 39 études portant sur plus de 6 000 sujets incluant des adultes, des adolescents et des enfants.

Réponse immunitaire

Dans les études cliniques, 99 % des sujets vaccinés ont présenté une séroconversion 30 jours après la première dose.

Dans un sous-ensemble d'études cliniques chez l'adulte où la cinétique de la réponse immunitaire a été étudiée, une séroconversion précoce et rapide a été démontrée après l'administration d'une première dose de HAVRIX 1440 U/1 mL ADULTES chez 79 % des sujets vaccinés au 13ème jour, 86,3 % au 15ème jour, 95,2 % au 17ème jour et 100 % au 19ème jour.

Les données des études cliniques portant sur des nourrissons âgés de moins d'un an sont limitées. Dans ces études, HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL a été administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois ou en 2 doses administrées à 6 mois d'intervalle entre l'âge de 4 et 6 mois. Des anticorps humoraux contre le VHA ont été détectés chez la plupart des sujets vaccinés un mois après l'administration de la dernière dose de vaccin ; les nourrissons ayant des anticorps préexistants d'origine maternelle ont eu une réponse nettement diminuée par rapport aux nourrissons initialement séronégatifs (voir rubrique 4.2).

Dans des études cliniques impliquant des enfants âgés de 1 à 18 ans, des anticorps humoraux spécifiques contre le VHA ont été détectés chez plus de 93 % des sujets vaccinés au 15ème jour et 99 % des sujets vaccinés un mois après l'administration de la première dose de HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL.

Dans les études cliniques au cours desquelles des adolescents âgés de 16 à 18 ans ont reçu HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL, des anticorps humoraux contre le VHA ont été détectés chez plus de 94 % des sujets vaccinés au 15ème jour et chez 100 % des sujets vaccinés un mois après l'administration de la première dose de HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL.

Réponse immunitaire chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique

Dans deux essais cliniques, 300 sujets atteints d'une maladie hépatique chronique (hépatite B chronique, hépatite C chronique ou autre) ont été vaccinés avec 2 doses de HAVRIX 1440 U/1

mL ADULTES administrées à un intervalle de 6 mois. Le vaccin a produit des titres en anticorps détectables chez au moins 95 % des sujets vaccinés, un mois après la seconde dose.

Persistance de la réponse immunitaire

Afin d'assurer une protection à long terme, une dose de rappel doit être administrée entre 6 et 12 mois après la première dose de HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL ou HAVRIX 1440 U/1 mL ADULTES. Dans les essais cliniques, tous les sujets vaccinés étaient séropositifs un mois après la dose de rappel.

Cependant, si la dose de rappel n'a pas été administrée entre 6 et 12 mois après la primovaccination, l'administration de cette dose de rappel peut se faire jusqu'à 5 ans après la première dose. Dans une étude comparative chez l'adulte, il a été démontré qu'une dose de rappel administrée jusqu'à 5 ans après la primovaccination induisait des taux d'anticorps similaires à ceux induits par une dose de rappel administrée entre 6 et 12 mois après la primovaccination.

La persistance à long terme des titres d'anticorps contre le virus de l'hépatite A après 2 doses de HAVRIX 1440 U/1 mL ADULTES administrées à un intervalle de 6 à 12 mois a été évaluée. Dans deux essais cliniques menés chez des adultes, 96,7 % et 100 % des sujets vaccinés étaient toujours séropositifs à l'année 17,5 (étude HAV-112) et à l'année 17 (étude HAV-123), respectivement.

Les données disponibles jusqu'à 17 et 17,5 ans permettent d'estimer qu'au moins 95 % et 90 % des sujets resteront séropositifs (?15 mUI/mL) 30 et 40 ans après la vaccination, respectivement.

Les données actuelles ne justifient pas la nécessité d'une nouvelle vaccination de rappel chez les sujets immunocompétents après un schéma vaccinal à deux doses.

Il est attendu que la durée de protection chez les enfants après 2 doses de HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL soit comparable à la durée de protection estimée ci-dessus chez les adultes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun risque particulier pour l'homme n'a été observé dans les études de protection chez les chimpanzés.

Une étude de toxicité sur la reproduction a été menée chez le rat avec un autre vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B (HAB). Ce vaccin combiné contient la même substance active que Havrix. Les rats ont reçu par voie intramusculaire 1/5ème de la dose humaine de HAB (injection intramusculaire de 200 ?L contenant 144 Unités ELISA du virus de l'hépatite A (inactivé), 4 microgrammes d'antigène de surface de l'hépatite B et 0,09 mg d'aluminium sous forme de sels d'aluminium). Il n'a pas été associé à une toxicité maternelle et aucun effet indésirable ou effet lié au vaccin n'a été observé sur le développement prénatal ou postnatal des fœtus/petits.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acides aminés pour préparations injectables (contenant de la phénylalanine)

Phosphate disodique

Phosphate monopotassique

Polysorbate 20 (E432)
Chlorure de potassium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l’absence d’études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d’autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre + 2°C et +8 °C).
Ne pas congeler. Jeter le vaccin s’il a été congelé.
A conserver dans l’emballage d’origine à l’abri de la lumière.
Les données de stabilité indiquent que Havrix est stable à des températures ne dépassant pas 25°C pendant 3 jours. Ces données sont destinées à orienter les professionnels de santé exclusivement en cas de variation temporaire de la température.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec un bouchon-piston (caoutchouc butyle) et un embout protecteur en caoutchouc.
Boites de 1, 5, 10 et 25, avec ou sans aiguille(s).
L’embout protecteur et le bouchon-piston en caoutchouc de la seringue préremplie sont fabriqués avec du caoutchouc synthétique.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Havrix est une suspension liquide trouble. Pendant le stockage, un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore peut se former.
Avant administration, le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Avant l'utilisation de Havrix, la seringue préremplie doit être bien agitée pour obtenir une suspension blanche légèrement opaque. Jeter le vaccin si le contenu a un autre aspect.

<u>Instructions d’utilisation de la seringue préremplie</u>

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 MARCHE

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23, RUE FRANCOIS JACOB

92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 347 604 5 7 : 0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) – avec aiguille. Boîte de 1.

- 34009 301 289 8 5 : 0,5 mL de suspension en seringue préremplie (verre) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) – sans aiguille. Boîte de 1.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I