

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Havrix и свързаните имена са цяла ваксина с вирион на хепатит А (щам HM175), инактивирана с формалдехид, адсорбирана върху алуминий. Havrix съществува в две концентрации: Havrix 1440 Adult и Havrix 720 Junior.

Концентрацията за възрастни съдържа 1440 единици ELISA (EL.U) инактивиран вирусен антиген на хепатит А, адсорбиран върху 0,5 mg алуминий под формата на алуминиев хидроксид, в обем 1,0 ml.

Концентрацията за деца съдържа 720 единици ELISA (EL.U) инактивиран вирусен антиген на хепатит А, адсорбиран върху 0,25 mg алуминий под формата на алуминиев хидроксид, в обем от 0,5 ml. Това е половината от дозата за възрастни.

Havrix 1440 Adult и Havrix 720 Junior са получили разрешение за употреба в ЕС съответно през 1993 г. и 1997 г. Понастоящем те са разрешени за активна имунизация срещу вируса на хепатит А при възрастни и деца в следните 26 държави — членки (ДЧ) на Европейския съюз (ЕС): Австрия, Белгия, България, Германия, Гърция, Дания, Естония, Ирландия, Испания, Италия, Кипър, Латвия, Литва, Люксембург, Малта, Нидерландия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Словения, Унгария, Финландия, Франция, Чехия и Швеция, както и в Исландия и Норвегия. В световен мащаб те са разрешени в над 85 държави. GlaxoSmithKline Biologicals SA group of companies, притежател на разрешението за употреба (ПРУ), извърши анализ на разликите между преводите на английски език на всички национални кратки характеристики на продукта (КХП) на 26-те държави — членки на ЕС, за Havrix 1440 Adult и Havrix 720 Junior. Съгласно уведомлението основните различия са открити в точки 4.1, 4.2, 4.4 и 4.8 от КХП, но съществуват различия и в точки 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 и 5.3 от КХП.

На 21 август 2023 г., с оглед на различията в разрешенията на горепосочения лекарствен продукт, ПРУ уведоми Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) за процедура по сезиране съгласно член 30, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО за хармонизиране на информацията за продуктите (ИП) относно неговата ваксина срещу хепатит А Havrix и свързаните с нея имена в държавите — членки на ЕС.

Във връзка с това ПРУ представя обобщение на установените различия, заедно с предложената хармонизирана информация за продукта и подкрепящи данни.

Цялостно обобщение на научната оценка от CHMP

По-долу са разгледани подробно само основните промени. Хармонизираната ИП обаче е представена в Приложение III.

Раздел 4.1 — Терапевтични показания

Състояние, обхванато от показанието:

Първата част на терапевтичното показание, описващо, че Havrix е показан за активна имунизация срещу инфекция с вируса на хепатит А (HAV), е почти идентична във всички ДЧ с малки разлики поради езиковите особености. В подкрепа на имуногенността и ефикасността на Havrix срещу инфекция с вируса на хепатит А (HAV) ПРУ предостави проучвания за Havrix Adult и Havrix Junior, както и проучвания, при които ваксината е използвана като активен контрол, програма за клинично развитие с Havrix като активен контрол и проучвания, публикувани в литературата.

CHMP счете, че представените данни от клинични изпитвания и литературата подкрепят имуногенността и ефикасността на анти-HAV ваксината за предотвратяване на инфекции с HAV и одобри предложения хармонизиран текст.

Възрастови групи

Информацията за възрастовите граници на целевата популация за двете форми на Havrix (Adult и Junior — възрастни и деца) не бе съгласувана в националните КХП. CHMP счете, че резултатите от проучванията, оценяващи имунизацията с Havrix 720 Junior при деца през втората година от живота, демонстрират нейната пригодност за имунизация на деца на възраст 1 година срещу хепатит А.

Предпочитаната употреба на Havrix 1440 Adult при юноши на възраст от 16 години е подкрепена от обобщен анализ, показващ данните за имуногенност с Havrix 720 Junior, стратифицирани по възраст (1—6 години, 7—9 години, 10—12 години, 13—15 години и 16—18 години). Въпреки че имунният отговор във възрастовата група 16—18 години при прилагане на педиатричната доза е бил достатъчен, тези данни подкрепят общото показание за употреба на Havrix 1440 Adult от възраст 16 години, но все пак подкрепят възможността за приложение на Havrix 720 Junior при юноши на възраст от 16 до 18 години.

CHMP счете предложеното показание за приемливо и съответстващо на "Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)"¹ (Насоки на Европейската комисия (ЕК) относно кратката характеристика на продукта (КХП)), както и на "Wording of therapeutic indication" (Формулировка на терапевтичните показания) (ЕМА/CHMP/483022/2019), с добавяне на отделен текст за всяка концентрация за изясняване на възрастовите групи, в които могат да се използват, и премахване на допълнителното споменаване за пациенти, изложени на риск от експозиция, и обичайното обозначение, че употребата трябва да бъде в съответствие с официалните препоръки.

Изречението за предотвратяване на употреба извън одобрените показания „Havrix няма да предотврати инфекция с хепатит, причинена от други агенти като вируса на хепатит В, вируса на хепатит С, вируса на хепатит Е или други патогени, за които е известно, че инфектират черния дроб“ бе одобрено във всички КХП, но е включено в различни точки. CHMP заключи, че подходящата точка за това изречение е точка 4.4 — Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Раздел 4.2 — Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Въз основа на данните от проучванията, обсъдени в горната точка, бе пояснено, че Havrix 720 Junior е предназначен за употреба при деца и юноши на възраст от 1 до 15 години включително, но при необходимост може да е приемливо да се използва и при юноши на възраст от 16 до 18 години. Havrix 1440 Adult е предназначен за употреба при юноши и възрастни на 16 и повече години.

Въз основа на данните от проучванията, описани в точката по-горе, и на данните от проспективно сравнително проучване при възрастни с втора доза, забавена до 5,5 години, бе запазено изречението относно времевия интервал между първичната и бустер ваксинацията и за забавената втора доза, което вече е включено при всички ДЧ освен три.

Взаимозаменяемостта на Havrix с други инактивирани ваксини срещу хепатит А е част от становището на СЗО (Световната здравна организация) относно ваксините срещу хепатит А, 2022 г.² В хармонизираната КХП беше включено изречение относно взаимозаменяемостта.

Приемливостта на дозировката при пациенти в старческа възраст се основава на наличните данни за ваксини срещу хепатит А в световен мащаб (документ относно позицията на СЗО за

¹ [European Commission "Guideline on Summary of Product Characteristics \(SmPC\)", September 2009](#)

² [WHO position paper on hepatitis A vaccines, 2022](#)

ваксините срещу хепатит А, 2022 г.). Не се изисква корекция на дозата и бе включено изречение за ограничените данни за употребата на Havrix при тази популация.

По отношение на педиатричната популация CHMP одобри изречението относно това, че безопасността и ефикасността на Havrix 720 Junior при деца под 1 година не са установени, но в съответствие с модела за преглед на качеството на документите (QRD) комитетът изиска да се включи кръстосана препратка към точка 5.1, където наличните понастоящем данни са описани, като не може да се направи препоръка за дозировка.

Начини на приложение

Антеролатералната част на бедрото при малки деца и делтоидната област при възрастни, юноши и деца са местата за приложение на Havrix във всички ДЧ. Въпреки това в хармонизираната КХП CHMP изиска отделен текст за всяка доза ваксина. При малки деца мястото на приложение зависи от физическото развитие. В допълнение в хармонизираната КХП бе включено изречението *„Независимо от мястото на приложение трябва да се прилага постоянно налягане на мястото на инжектиране (без търкане) в продължение на поне две минути след инжектирането“*. Изреченията, забраняващи приложението в глутеалната област и интраваскуларно, вече одобрени във всички КХП, бяха сметени за подходящи и запазени. Тъй като подкожното или интрадермалното приложение може да доведе до по-неоптимални анти-HAV отговори, в повечето ДЧ вече е включено и изречение срещу такова приложение; то беше запазено. Въпреки това е добра медицинска практика да се обмисли такова приложение при лица с тромбоцитопения или нарушение на кръвосъсирването. CHMP счете, че в точка 4.4 трябва да се включи изречение по този въпрос.

Точка 4.3 — Противопоказания

Стандартното противопоказание в случай на свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, или в този случай към неомизин, вече е включено в КХП на всички ДЧ с малки различия във формулировката (напр. споменаване в 10 ДЧ на „остатъчни вещества“, или на „компонент“ или „съставка“). Изречението бе запазено и приведено в съответствие с модела QRD и Насоките на ЕК за КХП. Освен това свръхчувствителността към формалдехид бе спомената с КХП на 3 ДЧ. CHMP потвърди, че съгласно насоките на ЕК относно помощните вещества в данните върху опаковката и листовката на лекарствените продукти за хуманна употреба (2018 г.)³ е задължително изброяването на тези помощни вещества само за лекарствени форми, предназначени за локална и перорална употреба. Въпреки това становището на CHMP е, че не може да се изключи потенциална реакция при пациенти с предишна свръхчувствителност към формалдехид след парентерално приложение, тъй като тя може потенциално да предизвика по-тежка реакция. Поради това CHMP счете, че Havrix трябва да е противопоказан и в случай на свръхчувствителност към формалдехид.

Точка 4.4 — Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи препоръки

Включено бе предупреждение, свързано с препоръката за отлагане на приложението на Havrix при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване, но не и при наличие на лека инфекция. CHMP счете, че това предупреждение помага на медицинските специалисти да преценят, в зависимост от симптомите на пациента, дали ваксинацията трябва да бъде отложена или не. Поради това, в съответствие с Насоките на ЕК относно КХП, тази информация не изисква форма на противопоказание, а трябва да бъде отразена в специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба.

³ [Guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use \(2018\)](#)

При никакви обстоятелства Havrix не трябва да се прилага интраваскуларно и това предупреждение се счита за адекватно споменато в точка 4.2. Следователно предупреждението не бе запазено в т. 4.4 в хармонизираната КХП.

Както вече е споменато при всички ДЧ, предпазните мерки, свързани с необходимостта от подходящо медицинско лечение и наблюдение, които да са на разположение в случай на рядко анафилактично събитие след прилагане на ваксината, бяха запазени, като се добави минимален период на наблюдение след ваксинацията от най-малко 15 минути.

При всички ДЧ е включено предупреждение за синкоп, с някои малки различия по отношение на използвания текст. Формулировката бе приведена в съответствие със заключението на CHMP от 26 октомври 2012 г. във връзка с процедурата за разделяне на работата (EMA/H/C/xxxx/WS/0153) за всички инжекционни ваксини на GSK.

При всички ДЧ с изключение на една бе включено предупреждение за липсата на сигурност, свързана с ефикасността при хора в инкубационния период на инфекция с хепатит А. ПРУ не е посочил продължителността на инкубационния период на HAV инфекцията, тъй като тя не е ясно определена. CHMP счете, че клиничните доказателства в подкрепа на употребата на Havrix за ефективна постекспозиционна профилактика във всички възрастови групи са недостатъчни и не позволяват да се даде заключение, и тъй като клиничните данни не показват пълна защита по време на инкубационния период, предупреждението бе счетено за подходящо.

При две ДЧ бе включено предупреждение, свързано с факта, че защитен имунен отговор може да не бъде провокиран при всички ваксинирани, както при всяка ваксина, което е прието. CHMP подкрепи включването на това предупреждение в хармонизираната КХП.

CHMP счете, че е добра медицинска практика да се обмисли подкожно приложение при лица с тромбоцитопения или нарушение на кръвосъсирването. Тази информация бе включена в КХП на повечето ДЧ (с малки различия). Представените публикации показаха, че над 95 % от пациентите, получили ваксината подкожно, развиват висок титър на анти-HAV антитела, въпреки че е по-нисък, отколкото при пациентите, получили интрамускулната (ИМ) ваксина. CHMP сметна, че тази информация, заедно с възможното приложение (като изключение) на Havrix при лица с тромбоцитопения или нарушение на кръвосъсирването, трябва да се отрази в тази точка.

При някои ДЧ бе включена и формулировка, посочваща, че Havrix може да се прилага на инфектирани с ХИВ лица или че серопозитивността срещу хепатит А не е противопоказание. Съгласно препоръките на Ръководството на ЕК относно КХП такова твърдение, което не представлява предупреждение или конкретна предпазна мярка при употреба, обикновено не се включва в КХП, и като такова не бе включено в хармонизирания текст.

Помощни вещества

При повечето ДЧ са включени изречения относно количествата фенилаланин на доза, свързания риск за лица с фенилкетонурия (ФКУ) и количествата натрий и калий на доза (по същество „без съдържание на натрий“ и „без калий“), с малки различия. Те са в съответствие с Приложението към Насоките на ЕО за помощните вещества (2024 г.)⁴ и изразяват също така количествата фенилаланин в лекарствените форми за възрастни и педиатрични пациенти поотделно, така че да са ясно видими за медицинските специалисти.

Точка 4.5 — Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

⁴ Annex to the European Commission guideline on “Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use”, EMA/CHMP/302620/2017 Rev. 4, 17 April 2024

При повечето ДЧ беше включено изречение относно очакваната липса на намеса в имунния отговор в случай на употреба с други инактивирани ваксини и възможността за съвместна употреба със специфични ваксини. CHMP счете това твърдение за обосновано въз основа на данните и подкрепи включването му в хармонизираната КХП.

Изреченията относно възможна съвместна употреба на имуноглобулини, когато нивата на сероконверсия остават непроменени, въпреки че титрите за антитела могат да са по-ниски, са включени във всички ДЧ с изключение на една, като това бе счетено за подкрепено и запазено в хармонизирания текст. В една ДЧ показанията се предшестваха от „Ако се изисква незабавна защита от хепатит А, може да се обмисли едновременно приложение с гама-глобулин, когато се прилага първата доза на ваксината“. Данните бяха счетени за недостатъчни, за да подкрепят тази част от показанията за съвместна употреба на имуноглобулин, затова частта не бе запазена в хармонизирания текст.

Изречение относно необходимостта от използване на различни спринцовки и игли, когато се разглежда едновременното приложение на инжекционни ваксини или на имуноглобулини, което освен това трябва да се прави на различни места на инжектиране, бе включено в повечето ДЧ и това се счита за обичайна практика. Поради това бе счетено за подходящо то да се запази в хармонизирания текст.

Точка 4.6 — Фертилитет, бременност и кърмене

Изреченията относно бременност и кърмене бяха включени при всички ДЧ с малки разлики. CHMP обаче счете, че информацията за бременността и кърменето трябва да бъде допълнително обоснована, за да отразява наличните клинични и неклинични данни. Следователно от ПРУ бе поискано да приведе формулировката в съответствие с насоките за оценка на риска от лекарствените продукти за репродукцията и кърменето при човека: от данни към етикети (EMA/CHMP/203927/2005)⁵ и да включи кръстосана препратка към точка 5.3.

Точка 4.7 — Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При всички ДЧ (с малки различия) беше включена липсата на влияние или незначителното влияние на Havrix върху способността за шофиране и работа с машини. Тази информация е съгласувана с модела QRD.

Точка 4.8 — Нежелани лекарствени реакции

Представянето на профила на безопасност беше различно в КХП на различните държави. В съответствие с насоките относно КХП CHMP счете, че нежеланите лекарствени реакции (НЛР) от клиничните проучвания трябва да са представени в една таблица. Същевременно използването на бележки под линия за идентифициране на нежеланите лекарствени реакции, съобщени само в една лекарствена форма или с разлика в честотата във всяка лекарствена форма, бе счетено за приемливо. Използвана бе системно-органната класификация по MedDRA, а честотите бяха преизчислени въз основа на данните от 26 проучвания, включително проучвания с Havrix 720 и Havrix 1440.

Счетено беше, че причинно-следствената връзка между нежеланите събития (НС) „неврит, включително синдром на Guillain-Barre и напречен миелит“ и приложението на Havrix не е установена в съответствие с последното PSUSA (PSUSA/00001596/201901). Поради това тази информация не беше включена в хармонизираната таблица.

Не се наложи актуализиране на термините, изброени в раздела на хармонизираната КХП с данни след пускането на пазара, но бяха включени изчислените честоти.

⁵ [Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: from Data to Labelling \(europa.eu\)](http://www.europa.eu)

Точка 4.9 — Предозиране

Няма значими различия между националните кратки характеристики на продукта в този раздел. Съобщено е за случаи на предозиране по време на наблюдение след пускането на пазара. Фактът, че нежеланите събития, съобщени след предозиране, са подобни на тези, съобщени при нормално прилагане на ваксината, бе счетен за приемлив за включване в хармонизираната КХП.

Раздел 5

Формулировката за АТС класификацията и механизма на действие, предложени в хармонизираната КХП, вече са включени в повечето КХП и бяха приети. Формулировката за имунния отговор, предложена в хармонизираната КХП, е включена при повечето ДЧ. ПРУ предостави съобщения относно имунния отговор, получени от клинични проучвания при възрастни и клинични проучвания при деца на възраст от 1 до 18 години. CHMP счете твърдението, че сероконверсията е по-кратка от средния инкубационен период на хепатит А, за произволно и неосновано на доказателства. Поради това то не беше включено в хармонизирания текст. Въпреки че са налични ограничени данни, CHMP счете, че трябва да се съобщава съответната налична информация относно деца на възраст под 1 година. Известно е, че пациентите с хронични чернодробни заболявания (ХЧЗ) са изложени на риск от хепатит А, поради което CHMP поиска да се включат резултатите от клинични изпитвания и научни публикации, доказващи ефикасността (имуногенността) на ваксината в тази конкретна група. Твърденията за липса на необходимост от допълнителна бустерна ваксинация сред имунокомпетентни участници след курс на ваксинация с 2 дози, вече включени при всички ДЧ освен една, бяха приети, тъй като данните показват способността на ваксината да стимулира производството на трайни антитела и факта, че се предизвиква дълготрайна имунна памет. В хармонизираната КХП бяха представени резултати за репродуктивната токсичност, получени при употребата на ваксината Twinrix (комбинирана ваксина HAV и HBV на GSK).

Други раздели от КХП

Съгласно модела QRD и насоките за КХП изречението „Тази ваксина не трябва да се смесва с други ваксини“, предложено в точка 4.5 от хармонизираната КХП, беше в точка 6.2. Другите точки не са хармонизирани, тъй като се счита, че трябва да бъдат адаптирани на национално ниво.

Етикетиране

Промените в КХП са последователно отразени в етикета, като повечето точки са оставени за попълване на национално ниво.

Листовка на продукта

Листовката бе изменена съгласно промените в КХП, като е адаптиран езикът и е взета предвид значимостта на информацията за пациентите.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че

- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО
- Комитетът разгледа установените различия за Havrix и свързаните имена, за показанията, дозировката и начина на приложение, специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба и нежеланите лекарствени реакции, както и останалите раздели от информацията за продукта.

- Комитетът разглежда съвкупността от предоставените от ПРУ данни в подкрепа на предложеното хармонизиране на информацията за продукта, включително спонсорираните от ПРУ клинични изпитвания, научната литература, както и консенсусните насоки.
- Комитетът прие хармонизираната продуктова информация за Havrix и свързаните с него имена.

Поради това CHMP препоръча изменение на условията на разрешенията за употреба на Havrix и свързаните с него имена (вж. Приложение I), за които информацията за продукта е изложена в Приложение III.

Следователно CHMP заключава, че съотношението полза/риск за Havrix и свързаните с него имена остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта бъдат внесени одобрените промени.