

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Přípravek Havrix a související názvy označují celobuněčnou vakcínu proti hepatitidě typu A (kmen HM175), inaktivovanou formaldehydem a adsorbovanou na hliník. Přípravek Havrix existuje ve dvou silách: Havrix 1440 Adult a Havrix 720 Junior.

V síle přípravku pro dospělé obsahuje 1440 ELISA jednotek (EL.U) inaktivovaného virového antigenu hepatitidy A adsorbovaného na 0,5 mg hliníku ve formě hydroxidu hlinitého v objemu 1,0 ml.

V síle pediatrického přípravku obsahuje 720 ELISA jednotek (EL.U) inaktivovaného virového antigenu hepatitidy A adsorbovaného na 0,25 mg hliníku ve formě hydroxidu hlinitého v objemu 0,5 ml. Jedná se o poloviční dávku ve srovnání s dávkou pro dospělé.

Přípravek Havrix 1440 Adult byl v EU poprvé registrován v roce 1993 a přípravek Havrix 720 Junior v roce 1997. V současné době jsou schváleny k aktivní imunizaci proti viru hepatitidy A u dospělých a dětí v těchto 26 členských státech Evropské unie (EU): v Belgii, Bulharsku, České republice, Dánsku, Estonsku, Finsku, Francii, Irsku, Itálii, na Kypru, v Litvě, Lotyšsku, Lucembursku, Maďarsku, na Maltě, v Německu, Nizozemsku, Polsku, Portugalsku, Rakousku, Rumunsku, Řecku, na Slovensku, ve Slovinsku, Španělsku a Švédsku, jakož i na Islandu a v Norsku. Celosvětově jsou schváleny ve více než 85 zemích. Skupina GlaxoSmithKline Biologicals SA, držitel rozhodnutí o registraci, provedla analýzu rozdílů mezi anglickými překlady všech vnitrostátních souhrnů údajů o přípravku ve 26 členských státech EU pro přípravky Havrix 1440 Adult a Havrix 720 Junior. Podle sdělení byly hlavní odchylky zjištěny v bodech 4.1, 4.2, 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku, odchylky však existují také v bodech 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 a 5.3 souhrnu údajů o přípravku.

Vzhledem k těmto rozdílům týkajícím se registrace výše uvedeného léčivého přípravku oznámil držitel rozhodnutí o registraci dne 21. srpna 2023 Evropské agentuře pro léčivé přípravky (dále jen „EMA“) předložení žádosti podle čl. 30 odst. 1 směrnice 2001/83/ES o harmonizaci informací o přípravku týkajících se jeho vakcíny Havrix proti hepatitidě A a souvisejících názvů v členských státech EU.

V této souvislosti poskytl držitel rozhodnutí o registraci přehled zjištěných rozdílů spolu s navrhovanými harmonizovanými informacemi o přípravku a podpůrnými údaji.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Níže jsou podrobně popsány pouze zásadní změny. Harmonizované informace o přípravku jsou však uvedeny v příloze III.

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Stav, na který se vztahuje indikace:

První část bodu týkajícího se terapeutických indikací, která popisuje, že vakcína Havrix je indikována k aktivní imunizaci proti infekci vyvolané virem hepatitidy A, byla ve všech členských státech téměř totožná, s malými rozdíly způsobenými jazykovými specifiky. Za účelem doložení imunogenity a účinnosti vakcíny Havrix proti infekci virem hepatitidy A (dále jen „HAV“) předložil držitel rozhodnutí o registraci studie provedené s přípravky Havrix Adult a Havrix Junior, jakož i studie, v nichž byla vakcína použita jako aktivní kontrola, program klinického vývoje s vakcínou Havrix jako aktivní kontrolou a studie publikované v literatuře.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že předložené údaje z klinických hodnocení a literatury dokládají imunogenitu a účinnost vakcíny proti HAV pro účely prevence infekcí HAV, a schválil navrhované harmonizované znění.

Věkové skupiny

Informace o věkových rozpětích u cílové populace pro obě lékové formy přípravku Havrix (Adult a Junior) nebyly ve vnitrostátních souhrnech údajů o přípravku sladěny. Výbor CHMP měl za to, že výsledky studií hodnotících imunizaci přípravkem Havrix 720 Junior u dětí ve druhém roce života prokázaly jeho vhodnost pro imunizaci dětí ve věku 1 roku proti hepatitidě A.

Upřednostňované použití přípravku Havrix 1440 Adult u dospívajících od 16 let věku je podpořeno souhrnnou analýzou, která ukazuje údaje o imunogenitě přípravku Havrix 720 Junior stratifikované podle věku (1–6 let, 7–9 let, 10–12 let, 13–15 let a 16–18 let). Ačkoli imunitní odpověď ve věkové skupině 16–18 let při podávání pediatrické dávky byla stále dostatečná, uvedené údaje podporují obecnou indikaci k přednostnímu použití přípravku Havrix 1440 Adult od 16 let věku, stále však podporují i možnost podávat přípravek Havrix 720 Junior u dospívajících ve věku 16 až 18 let včetně.

Výbor CHMP považoval navrhou indikaci za přijatelnou a v souladu s „Pokyny k souhrnu údajů o přípravku“, které vydala Evropská komise¹, i s pokynem k formulaci terapeutické indikace (Wording of therapeutic indication, EMA/CHMP/483022/2019), a to s tím, že byl doplněn samostatný text pro každou sílu přípravku s cílem vyjasnit věkové skupiny, u nichž lze jednotlivé síly přípravku použít, byla odstraněna další zmínka o pacientech ohrožených rizikem expozice a byla uvedena obvyklá poznámka, že použití by mělo být v souladu s oficiálními doporučeními.

Věta, jež má zabránit použití přípravku mimo schválenou indikaci, tj. „*Vakcína Havrix nevyvolává ochranu proti infekční hepatitidě způsobené virem hepatitidy B, hepatitidy C, hepatitidy E, ani proti dalším patogenům vyvolávajícím jaterní infekce*“, byla schválena ve všech souhrnech údajů o přípravku, byla však uvedena v různých bodech. Výbor CHMP dospěl k závěru, že vhodným bodem pro tuto větu je bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Dávkování

Na základě údajů ze studií uvedených v předchozím bodě bylo objasněno, že zatímco přípravek Havrix 720 Junior je určen k použití u dětí a dospívajících ve věku od 1 do 15 let včetně, v nezbytném případě by bylo přijatelné jej použít i u dospívajících ve věku od 16 do 18 let včetně. Přípravek Havrix 1440 Adult je určen k použití u dospívajících a dospělých od 16 let výše.

Na základě údajů ze studií popsanych ve výše uvedeném bodě a z prospektivní srovnávací studie provedené na dospělých s druhou dávkou odloženou až o 5,5 roku bylo zachováno tvrzení o časovém intervalu, v němž se má provést prvotní a posilovací očkování, a o odložené druhé dávce, které již bylo v souhrnech údajů zahrnuto ve všech členských státech kromě tří.

Zaměnitelnost vakcíny Havrix s jinými inaktivovanými vakcínami proti hepatitidě A je součástí stanoviska WHO (Světové zdravotnické organizace) k vakcínám proti hepatitidě A z roku 2022². Do harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku byla zahrnuta informace o zaměnitelnosti.

Přijatelnost dávkování u starší populace vychází z celosvětově dostupných údajů o vakcínách proti hepatitidě A (Stanovisko WHO k vakcínám proti hepatitidě A, 2022). Není vyžadována úprava dávky a byla začleněna informace o omezených údajích o použití přípravku Havrix u této populace.

Pokud jde o pediatrickou populaci, výbor CHMP schválil prohlášení, že bezpečnost a účinnost přípravku Havrix 720 Junior u dětí mladších než 1 rok nebyla stanovena, v souladu s QRD šablonou však požádal o uvedení křížového odkazu na bod 5.1, kde jsou popsány v současné době dostupné údaje, přičemž nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování.

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

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

Způsob podání

Ve všech členských státech byla pro přípravek Havrix uvedena anterolaterální strana stehna u malých dětí a deltoidní oblast u dospělých, dospívajících a dětí. V harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku však výbor CHMP požadoval samostatný text pro každou dávku vakcíny. U malých dětí závisí místo podání na tělesném vývoji. Kromě toho byla do harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku doplněna informace „*Při podání na jakémkoli místě je třeba na místo vpichu vyvíjet pevný tlak (bez tření) po dobu nejméně dvou minut po aplikaci injekce*“. Informace o zákazu podávání do gluteální oblasti nebo intravaskulárního podání, která již byla schválena ve všech souhrnech údajů o přípravku, byla považována za vhodnou a byla zachována. Vzhledem k tomu, že subkutánní nebo intradermální podání může vést k suboptimální anti-HAV protilátkové odpovědi, byla informace o nevhodnosti takového způsobu podání již zahrnuta ve většině členských států a byla zachována. U osob s trombocytopenií nebo poruchami srážlivosti krve je však zvážení možnosti tohoto způsobu podání správnou lékařskou praxí. Výbor CHMP se domnívá, že informace v tomto smyslu by měla být uvedena v bodě 4.4.

Bod 4.3 – Kontraindikace

Standardní kontraindikace v případě hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, nebo v tomto případě na neomycin, byla již obsažena v souhrnu údajů o přípravku ve všech členských státech, a to s drobnými odchylkami ve formulaci (např. v deseti členských státech byl uveden odkaz na „rezidua“ nebo na jakoukoli „součást“ nebo „složku“). Informace byla zachována a přizpůsobena QRD šabloně a pokynům Evropské komise k souhrnu údajů o přípravku. Kromě toho byla v souhrnu údajů o přípravku ve třech členských státech uvedena hypersenzitivita na formaldehyd. Výbor CHMP potvrdil, že pokyny Evropské komise k pomocným látkám v označení na obalu a příbalové informaci humánních léčivých přípravků (2018)³ ukládají uvádět tyto pomocné látky pouze u přípravků určených k lokální aplikaci a perorálnímu užití. Výbor CHMP však zastával názor, že nelze vyloučit možnou reakci u subjektů s předchozí hypersenzitivitou na formaldehyd po parenterálním podání, neboť by potenciálně mohla vyvolat závažnější reakci. Výbor CHMP se proto domníval, že přípravek Havrix by měl být kontraindikován také v případě hypersenzitivity na formaldehyd.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná doporučení

Bylo vloženo upozornění v souvislosti s doporučením odložit podávání přípravku Havrix u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním, nikoli však v případě mírné infekce. Výbor CHMP se domníval, že toto doporučení sděluje zdravotnickým pracovníkům, aby v závislosti na příznacích pacienta vyhodnotili, zda by mělo být očkování odloženo, či nikoli. V souladu s pokyny Evropské komise k souhrnu údajů o přípravku tudíž doporučení neznamena kontraindikaci, ale mělo by být uvedeno spíše v bodě zvláštních upozornění a opatření pro použití.

Přípravek Havrix by neměl být za žádných okolností podáván intravaskulárně a má se za to, že informace v tomto smyslu je dostatečně uvedena v bodě 4.2, a proto nebyla v harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku ponechána v bodě 4.4.

Bylo zachováno opatření již uváděné ve všech členských státech, které se týká nutné okamžité dostupnosti vhodného lékařského ošetření a dohledu pro případ vzácné anafylaktické příhody po podání vakcíny, a to s doplněním, že minimální doba pozorování po očkování činí nejméně 15 minut.

Upozornění na synkopu bylo uvedeno ve všech členských státech s malými rozdíly v přesném znění. Znění bylo sladěno se závěrem výboru CHMP ze dne 26. října 2012 týkajícím se postupu dělby práce (EMA/H/C/xxxx/WS/0153) pro všechny injekční vakcíny společnosti GSK.

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

Upozornění na nejistotu ohledně účinnosti u osob v inkubační době infekce hepatitidou A bylo uvedeno ve všech členských státech kromě jednoho. Držitel rozhodnutí o registraci neupřesnil délku inkubační doby infekce HAV, protože není jasně definována. Výbor CHMP považoval klinické důkazy podporující použití přípravku Havrix pro účely účinné postexpoziční profylaxe u všech věkových skupin za nedostatečné a neprůkazné, a vzhledem k tomu, že klinické údaje neprokázaly plnou ochranu během inkubační doby, bylo upozornění považováno za vhodné.

Upozornění související se skutečností, že stejně jako u každé vakcíny nemusí být ochranná imunitní odpověď vyvolána u všech očkovaných osob, bylo uvedeno ve dvou členských státech a je obecně akceptováno. Výbor CHMP podpořil zařazení tohoto upozornění do harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku.

Výbor CHMP se domníval, že je správnou lékařskou praxí zvážit u osob s trombocytopenií nebo poruchami srážlivosti krve subkutánní podání. Informace v tomto smyslu byla s drobnými odchylkami uvedena ve většině souhrnů údajů o přípravku. Předložené publikace ukázaly, že u více než 95 % pacientů, kterým byla vakcína podána subkutánně, se vyvinul vysoký titr protilátek proti hepatitidě A, jakkoli byl nižší než u pacientů, kterým byla vakcína podána intramuskulárně. Výbor CHMP byl toho názoru, že tyto informace by měly být v tomto bodě zohledněny spolu s možným výjimečným podáním přípravku Havrix u osob s trombocytopenií nebo poruchami srážlivosti krve.

V některých členských státech byla také zařazena formulace, která upřesňuje, že přípravek Havrix lze podávat HIV pozitivním osobám nebo že séropozitivita proti hepatitidě A není kontraindikací očkování. V souladu s doporučeními pokynů Evropské komise k souhrnu údajů o přípravku se taková sdělení, která nepředstavují upozornění nebo zvláštní opatření pro použití, obvykle v souhrnu údajů o přípravku neuvádějí, a tudíž nebyla do harmonizovaného textu zahrnuta.

Pomocné látky

Ve většině členských států byly s mírnými odchylkami uvedeny informace o množství fenylalaninu v jedné dávce, o souvisejícím riziku pro osoby s fenylketonurií a o množství sodíku a draslíku v jedné dávce (v podstatě „bez sodíku“ a „bez draslíku“). Tyto informace byly sladěny s přílohou pokynu Evropské komise k pomocným látkám (2024)⁴, přičemž bylo vyjádřeno také množství fenylalaninu odděleně v přípravcích pro dospělé a pro děti, aby bylo pro zdravotnické pracovníky jasně viditelné.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve většině členských států byla uvedena informace, že je nepravděpodobné, že by současné podání s jinými inaktivovanými vakcínami vedlo k ovlivnění imunitní odpovědi, a informace o možnosti současného podání se konkrétními vakcínami. Výbor CHMP považoval toto tvrzení na základě dostupných údajů za odůvodněné a podpořil jeho zařazení do harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku.

Informace o možném současném podávání imunoglobulinů vzhledem k tomu, že stupně sérokonverze zůstávají beze změny, ačkoli titry protilátek mohou být nižší, jsou uvedeny ve všech členských státech kromě jednoho, tato informace byla považována za doloženou a ponechána v harmonizovaném znění. V jednom členském státě je před touto informací uvedeno: „Je-li požadována okamžitá ochrana proti hepatitidě A, lze při podání první dávky vakcíny zvážit současné podání gamaglobulinu“. Údaje byly pro účely podpory této části informace o souběžném podávání imunoglobulinů považovány za nedostatečné, a proto nebyly v harmonizovaném znění ponechány.

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

Ve většině členských států bylo uvedeno sdělení o nutnosti používat různé injekční stříkačky a jehly, pokud se zvažuje souběžné podávání injekčních vakcín nebo imunoglobulinů, které také musí být injekčně aplikovány do různých míst, přičemž tento postup se považuje za běžnou praxi. Proto bylo považováno za vhodné ponechat tuto informaci v harmonizovaném znění.

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Informace o těhotenství a kojení byly s drobnými odchylkami uvedeny ve všech členských státech. Výbor CHMP však měl za to, že informace o těhotenství a kojení by měly být více odůvodněny, aby odrážely dostupné klinické a neklinické údaje. Proto byl držitel rozhodnutí o registraci požádán, aby sladil znění informace s dokumentem Pokyny k hodnocení rizik léčivých přípravků pro lidskou reprodukci a kojení: od údajů k označování (EMA/CHMP/203927/2005)⁵ a aby uvedl křížový odkaz na bod 5.3.

Bod 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Informace o žádném nebo zanedbatelném vlivu vakcíny Havrix na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje byla s nevýznamnými odchylkami uvedena ve všech členských státech. Byla sladěna s QRD šablonou.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Prezentace bezpečnostního profilu nebyla v souborech údajů o přípravku mezi členskými státy sladěna. V souladu s pokyny k souhrnu údajů o přípravku byl výbor CHMP toho názoru, že nežádoucí účinky léčivých přípravků z klinických studií by měly být uvedeny v jediné tabulce. Použití poznámek pod čarou k určení nežádoucích účinků hlášených pouze u jedné lékové formy nebo s rozdíly v četnosti u jednotlivých lékových forem však bylo považováno za přijatelné. Byly použity třídy orgánových systémů podle systému MedDRA a četnosti byly přepočítány na základě údajů z 26 studií, včetně studií s přípravkem Havrix 720 a s přípravkem Havrix 1440.

Příčinný vztah mezi nežádoucími účinky „neuritida, včetně Guillainova-Barrého syndromu a transverzální myelitidy“ a podáním přípravku Havrix nebyl považován za prokázaný v souladu s nejnovější pravidelně aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUSA/00001596/201901). Z toho důvodu nebyl do harmonizované tabulky zahrnut.

Aktualizace výrazů vyjmenovaných v části harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku týkající se údajů z doby po uvedení přípravku na trh nebyla požadována, byly však zahrnuty vypočtené četnosti.

Bod 4.9 – Předávkování

V tomto bodě nebyly mezi souhrny údajů o přípravku v jednotlivých členských státech žádné významné rozdíly. Během sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy předávkování a skutečnost, že nežádoucí účinky hlášené po předávkování byly podobné nežádoucím účinkům hlášeným při běžném podání vakcíny, byla považována za přijatelnou pro zařazení do harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku.

Oddíl 5

Formulace týkající se ATC klasifikace a mechanismu účinku navržená v harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku již byla obsažena ve většině souhrnů údajů o přípravku a byla přijata. Formulace týkající se imunitní reakce navržená v harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku byla uvedena ve většině členských států. Držitel rozhodnutí o registraci zahrnul informace týkající se imunitní odpovědi, které přinesly klinické studie zahrnující dospělé osoby a klinické studie zahrnující děti ve věku od 1

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

roku do 18 let. Výbor CHMP považoval zmínku o tom, že sérokonverze byla kratší než průměrná inkubační doba hepatitidy A, za arbitrární a nepodloženou důkazy. Z toho důvodu nebyla v harmonizovaném znění zachována. Ačkoli byly k dispozici jen omezené údaje, výbor CHMP se domníval, že by měly být uvedeny relevantní dostupné informace týkající se dětí do jednoho roku věku. Je známo, že pacienti s chronickým onemocněním jater jsou ohroženi hepatitidou A, a proto výbor CHMP požádal o zahrnutí výsledků klinických hodnocení a vědeckých publikací, které prokazují účinnost (imunogenitu) vakcíny u této specifické skupiny. Byla přijata tvrzení o tom, že u imunokompetentních jedinců, kteří absolvovali vakcinační schéma se dvěma dávkami, není nutné posilovací přeočkování. Tato tvrzení již byla uvedena ve všech členských státech kromě jednoho, neboť údaje prokázaly schopnost vakcíny stimulovat tvorbu přetrvávajících protilátek a ukázaly navození dlouhodobé imunitní paměti. Do harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku byly doplněny výsledky týkající se reprodukční toxicity získané pro vakcínu Twinrix (kombinovaná vakcína proti HAV a HBV společnosti GSK).

Další body souhrnu údajů o přípravku

V souladu s QRD šablonou a pokynem k souhrnu údajů o přípravku byla věta „Tato vakcína nesmí být mísená s jinými vakcínami“ navržená v bodě 4.5 harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku uvedena v bodě 6.2. Ostatní body nebyly harmonizovány, protože se má za to, že by měly být upraveny na vnitrostátní úrovni.

Označení na obalu

V části týkající se označení na obalu byly jednotně zohledněny změny provedené v souhrnu údajů o přípravku, nicméně většina bodů byla ponechána k dokončení na vnitrostátní úrovni.

Příbalová informace

Příbalová informace byla změněna v souladu se změnami provedenými v souhrnu údajů o přípravku, přičemž byl upraven formulace a zohledněna významnost informací pro pacienty.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor vzal v úvahu zjištěné rozdíly u přípravku Havrix a souvisejících názvů, pokud jde o indikaci, dávkování a způsob podání, zvláštní upozornění a opatření pro použití a nežádoucí účinky, jakož i ostatní body informací o přípravku,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhované harmonizace informací o přípravku, včetně klinických hodnocení sponzorovaných držitelem rozhodnutí o registraci, vědecké literatury a pokynů ke konsenzu,
- výbor schválil harmonizované znění informací o přípravku pro přípravek Havrix a související názvy,

výbor CHMP doporučil změnu podmínek registrace pro přípravek Havrix a související názvy (viz příloha I), pro které jsou informace o přípravku uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Havrix a souvisejících názvů zůstává příznivý, s výhradou provedení schválených změn informací o přípravku.