

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Havrix og relaterede navne er en vaccine med hele, formaldehyd-inaktiverede, aluminium-adsorberede Hepatitis A-virus (stamme HM175). Havrix findes i to styrker: Havrix 1440 Adult og Havrix 720 Junior.

Voksenstyrken indeholder 1440 ELISA-enheder inaktiveret Hepatitis A-virusantigen adsorberet til 0,5 mg aluminium som aluminiumhydroxid, i en mængde på 1,0 ml.

Den pædiatriske styrke indeholder 720 ELISA-enheder inaktiveret Hepatitis A-virusantigen adsorberet til 0,25 mg aluminium som aluminiumhydroxid i en mængde på 0,5 ml. Dette svarer til en halv voksendosis.

Havrix 1440 Adult og Havrix 720 Junior blev første gang godkendt i EU i henholdsvis 1993 og 1997. De er på nuværende tidspunkt godkendt til aktiv immunisering mod Hepatitis A-virus hos voksne og børn i følgende 26 EU-medlemsstater: Østrig, Belgien, Bulgarien, Cypern, Tjekkiet, Danmark, Estland, Finland, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Ungarn, Irland, Italien, Letland, Litauen, Luxembourg, Malta, Nederlandene, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien, Spanien og Sverige samt i Island og Norge. Globalt er de godkendt i over 85 lande. Indehaveren af markedsføringstilladelsen, koncernen GlaxoSmithKline Biologicals SA, har foretaget en analyse af forskellene mellem de engelske oversættelser for alle de nationale produktresuméer i de 26 EU-medlemsstater for Havrix 1440 Adult og Havrix 720 Junior. I henhold til meddelelsen blev de vigtigste forskelle fundet i pkt. 4.1, 4.2, 4.4 og 4.8 i produktresuméet, men der er desuden forskelle i pkt. 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 og 5.3 i produktresuméet.

På baggrund af forskellene i forbindelse med godkendelsen af det nævnte lægemiddel anmeldte indehaveren af markedsføringstilladelsen den 21. august 2023 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 30, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF, til Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) med henblik på at harmonisere produktinformationen for sin Hepatitis A-vaccine Havrix og relaterede navne i alle EU's medlemsstater.

Til dette formål fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen en oversigt over de konstaterede forskelle sammen med den foreslåede harmoniserede produktinformation og underbyggende data.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

I det følgende gennemgås kun de vigtigste ændringer i detaljer. Den harmoniserede produktinformation fremgår af bilag III.

Pkt. 4.1 – Terapeutiske indikationer

Sygdom, der er omfattet af indikationen:

Den første del af den terapeutiske indikation, som angiver, at Havrix er indiceret til aktiv immunisering mod infektion med hepatitis A-virus (HAV), var næsten identisk i alle medlemsstater, med kun små forskelle grundet sproglige særegenheder. For at underbygge Havrix' immunogenicitet og virkning mod infektion med Hepatitis A-virus (HAV) fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen studier med Havrix Adults og Havrix Junior samt studier, hvor vaccinen er anvendt som aktiv kontrol, et klinisk udviklingsprogram med Havrix som aktivt kontrolpræparat, og studier, der er offentliggjort i litteraturen.

CHMP fandt, at de forelagte data fra kliniske studier og litteraturen underbygger HAV-vaccinens immunogenicitet og virkning til forebyggelse af HAV-infektion, og godkendte den foreslåede harmoniserede tekst.

Aldersgrupper

Oplysningerne om aldersgrænserne for målpopulationen i de to Havrix-formuleringer (voksne og børn) var ikke ens i de nationale produktresuméer. CHMP fandt, at resultaterne af studierne, der så på immunisering med Havrix 720 Junior hos børn i andet leveår, viste, at vaccinen er egnet til immunisering af børn på 1 år og derved mod hepatitis A.

Den foretrukne brug af Havrix 1440 Adult hos unge fra 16 årsalderen underbygges af en poollet analyse, som viser immunogenitetsdataene med Havrix 720 Junior opdelt efter alder (1-6 år, 7-9 år, 10-12 år, 13-15 år og 16-18 år). Selv om immunresponsen ved brug af den pædiatriske dosis hos aldersgruppen 16-18 år var tilstrækkelig, understøtter dataene den generelle indikation, dvs. helst at anvende Havrix 1440 Adult fra 16-årsalderen, men den understøtter også, at muligheden for at administrere Havrix 720 Junior hos unge i alderen 16-18 år bibeholdes.

CHMP fandt den foreslåede indikation acceptabel og i overensstemmelse med "Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)" (Europa-Kommissionens retningslinjer for produktresuméer)¹ og "Wording of therapeutic indication" (ordlyden af terapeutisk indikation) (EMA/CHMP/483022/2019) med tilføjelse af en særskilt tekst for hver styrke med henblik på at præcisere de aldersgrupper, hvor de kan anvendes, sletning af den yderligere ordlyd om patienter med risiko for eksponering, samt den sædvanlige angivelse af, at anvendelsen bør være i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.

Sætningen til forebyggelse af off label-brug "*Havrix forebygger ikke hepatitis-infektioner forårsaget af andre agenser såsom hepatitis B-virus, hepatitis C-virus, hepatitis E-virus eller andre patogener, der vides at inficere leveren*" var godkendt i alle produktresuméer, men placeret under forskellige punkter. CHMP konkluderede, at det rette punkt til denne angivelse var pkt. 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Pkt. 4.2 – Dosering og administration

Dosering

På grundlag af dataene fra de studier, der er gennemgået i ovennævnte afsnit, blev det præciseret, at selv om Havrix 720 Junior er bestemt til anvendelse hos børn og unge i alderen 1-15 år (inkl.), kan det også godtages, at det anvendes hos unge i alderen 16-18 år, hvis det er nødvendigt. Havrix 1440 Adult er bestemt til brug hos unge og voksne over 16 år.

På baggrund af data fra de studier, der er beskrevet i ovenstående afsnit, og data fra et prospektivt sammenlignende studie hos voksne med en booster-dosis efter op til 5,5 år, blev sætningen om tidsvinduet mellem primærvaccination og boostervaccination, der allerede var med i alle medlemsstater på nær tre, bibeholdt.

Den indbyrdes udskiftelighed mellem Havrix og andre inaktiverede Hepatitis A-vacciner indgår i WHO's holdningsdokument fra 2022 vedrørende Hepatitis A-vacciner². Der blev indføjet en sætning om indbyrdes udskiftelighed i det harmoniserede produktresumé.

Acceptabiliteten af doseringen hos den ældre population bygger på globale data for hepatitis A-vacciner (WHO's holdningsdokument om hepatitis A-vacciner, 2022). Dosisjustering er ikke nødvendig, og der blev indføjet en sætning om de begrænsede data vedrørende brug af Havrix hos denne population.

For den pædiatriske population godkendte CHMP sætningen om, at sikkerheden og virkningen af Havrix 720 til børn under 1 år ikke kendes, men i overensstemmelse med QRD-skabelonen anmodede CHMP om at medtage en krydshenvisning til pkt. 5.1, hvor de foreliggende data er beskrevet, uden at der kan gives anbefalinger om dosering.

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

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

Administrationsmetoder

Injektionsstedet for Havrix var i alle medlemsstater lårets anterolaterale del for småbørn og deltoideusområdet for voksne, unge og børn. CHMP ønskede imidlertid en særskilt tekst for hver vaccinedosis i det harmoniserede produktresumé. Hos små børn afhænger injektionsstedet af deres fysiske udvikling. Sætningen "*Uanset injektionsstedet bør der anvendes et fast tryk på injektionsstedet (uden at gnide) i mindst to minutter efter injektionen*" blev indføjet i det harmoniserede produktresumé. Sætningerne om at undgå injektion i glutealområdet eller intravaskulært, som allerede er godkendt i alle produktresuméer, blev anset for hensigtsmæssige og blev bibeholdt. Da subkutan eller intradermal administration kan give en mindre optimal anti-HAV-respons, var der i de fleste medlemsstater allerede en sætning med om, at denne administrationsmetode ikke anbefales, og sætningen blev bibeholdt. Hos personer med trombocytopeni eller en blødningsforstyrrelse er det dog god klinisk praksis at overveje denne administrationsmetode. CHMP vurderede, at der bør tilføjes en sætning herom i pkt. 4.4.

Pkt. 4.3 – Kontraindikationer

Den sædvanlige kontraindikation i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne (eller i dette tilfælde neomycin) var i forvejen med i produktresuméet i alle medlemsstaterne, med ubetydelige afvigelser i ordlyden (f.eks. anførte 10 medlemsstater "over for rester", eller over for "komponenter" eller "indholdsstoffer"). Sætningen blev bibeholdt og rettet ind efter QRD-skabelonen og Europa-Kommissionens retningslinjer for produktresuméer. Derudover blev overfølsomhed over for formaldehyd nævnt i produktresuméet i 3 medlemsstater. CHMP vedgik, at Europa-Kommissionens retningslinjer for hjælpestoffer i etiketteringen og indlægssedlen for humanmedicinske lægemidler (2018)³ kun kræver, at disse hjælpestoffer angives for formuleringer til topisk og oral anvendelse. CHMP mente dog ikke, at man kan udelade en potentiel reaktion hos personer med tidligere overfølsomhed over for formaldehyd efter parenteral administration, da dette potentielt kan udløse en sværere reaktion. CHMP fandt derfor, at Havrix også bør være kontraindiceret ved overfølsomhed over for formaldehyd.

Pkt. 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelle anbefalinger

Her var der en advarsel med anbefaling om at udsætte administrationen af Havrix ved akut, svær febril sygdom, men ikke ved mindre infektioner. CHMP fandt, at sundhedspersonerne dermed pålægges at vurdere, om vaccinationen bør udsættes eller ej, alt efter patientens symptomer. I overensstemmelse med Europa-Kommissionens retningslinjer for produktresuméer berettigede dette derfor ikke en kontraindikation, men burde i stedet anføres under særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Havrix må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært, og det blev anset for fyldestgørende, at dette var anført under pkt. 4.2., og sætningen blev derfor ikke bibeholdt under pkt. 4.4 i det harmoniserede produktresumé.

Advarslen om nødvendigheden af umiddelbar adgang til lægebehandling og overvågning i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen, som allerede er med i alle medlemsstater, blev bibeholdt, og der blev tilføjet en observationsperiode på mindst 15 minutter efter vaccinationen.

Alle medlemsstater havde en advarsel mod synkope, med visse små forskelle i den nøjagtige ordlyd. Ordlyden blev rettet ind efter CHMP's konklusion af 26. oktober 2012 om en arbejdsdelingsprocedure (EMA/H/C/xxx/WS/0153) for alle injicerbare GSK-vacciner.

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

Alle medlemsstater på nær én havde en advarsel med om usikkerheden om virkningen i inkubationstiden for en Hepatitis A-infektion. Indehaveren af markedsføringstilladelsen angav ikke længden af inkubationstiden for HAV-infektion, da den ikke er klart fastlagt. CHMP fandt, at den kliniske dokumentation var utilstrækkelig og inkonklusiv for anvendelsen af Havrix som effektiv profylakse efter eksponering hos alle aldersgrupper, og da de kliniske data ikke viste fuldstændig beskyttelse i inkubationsperioden, blev advarslen anset for at være hensigtsmæssig.

To medlemsstater havde en advarsel med om, at der – som for alle vacciner – ikke nødvendigvis opnås beskyttende immunrespons hos alle vaccinerede. Disse kan godtages generelt. CHMP var enig i, at denne advarsel burde tilføjes i det harmoniserede produktresumé.

CHMP fandt, at det er god medicinsk praksis at overveje subkutan administration hos personer med trombocytopeni eller en blødningsforstyrrelse. Størstedelen af produktresuméerne havde en sætning med om dette, med ubetydelige forskelle. De fremlagte publikationer viste, at over 95 % af de patienter, der fik vaccinen subkutan, udviklede en høj anti-HAV-antistoftiter, dog lavere end hos dem, der blev vaccineret intramuskulært (im). CHMP fandt, at denne oplysning burde fremgå af dette punkt, sammen med nævnelser af en eventuel ekstraordinær administration af Havrix hos personer med trombocytopeni eller en blødningsforstyrrelse.

Nogle medlemsstater havde desuden en sætning med om, at Havrix kan gives til hiv-smittede, eller at seropositivitet mod Hepatitis A ikke er en kontraindikation. I henhold til anbefalingerne i Kommissionens retningslinjer for produktresuméer er det ikke normalt, at produktresuméet indeholder en sådan sætning, når den ikke udgør en advarsel eller en særlig forsigtighedsregel vedrørende brugen. Den blev derfor ikke medtaget i den harmoniserede tekst.

Hjælpesoffer

Sætninger om mængden af phenylalanin pr. dosis, den relaterede risiko for personer med phenylketonuri (PKU) og mængden af natrium og kalium pr. dosis (i det væsentlige "natriumfri" og "kaliumfri") var med i produktresuméet i de fleste medlemsstater, med ubetydelige forskelle. De blev rettet ind efter bilaget til Europa-Kommissionens retningslinjer for hjælpestoffer (2024)⁴, som også foreskriver separat angivelse af mængden af phenylalanin i formuleringer til voksne og til børn, så dette tydeligt fremgår for sundhedspersoner.

Pkt. 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I de fleste medlemsstater var der en sætning med om det forventede fravær af interferens med immunreaktionen ved brug sammen med andre inaktiverede vacciner, og muligheden for samtidig administration med specifikke vacciner. CHMP fandt denne sætning berettiget ud fra dataene og var enig i, at den burde være med i det harmoniserede produktresumé.

Alle medlemsstater på nær én har en sætning om muligheden for samtidig administration af immunoglobuliner, da serokonversionsraterne forbliver uændrede, selv om antistoftitrene muligvis er lavere. CHMP var enig i at bibeholde dette i den harmoniserede tekst. I én medlemsstat indledes sætningen med "Hvis der ønskes øjeblikkelig beskyttelse mod hepatitis A, kan det overvejes at administrere gammaglobulin samtidig med første dosis af vaccinen". Dataene blev vurderet som utilstrækkelige til at underbygge denne del af sætningen om samtidig administration af immunoglobulin, og den blev derfor ikke bibeholdt i den harmoniserede tekst.

De fleste medlemsstater havde en sætning om nødvendigheden af at anvende forskellige sprøjter og nåle ved samtidig administration af injicerbare vacciner og immunoglobuliner, hvilket desuden

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

skal ske på forskellige injektionssteder, og dette anses som almindelig praksis. Det blev derfor fundet hensigtsmæssigt at bibeholde denne sætning i den harmoniserede tekst.

Pkt. 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning

Der var sætninger med om graviditet og amning i alle medlemsstater, med ubetydelige forskelle. CHMP mente dog, at oplysningerne om graviditet og amning bør underbygges yderligere, så de afspejler de foreliggende kliniske og prækliniske data. Indehaveren af markedsføringstilladelse blev derfor anmodet om at bringe ordlyden i overensstemmelse med retningslinjerne "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling" (EMA/CHMP/203927/2005)⁵ og indføje en krydshenvisning til pkt. 5.3.

Pkt. 4.7 – Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Alle medlemsstater havde – med ubetydelige forskelle – en sætning med om, at Havrix ikke eller kun i ubetydelig grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dette blev rettet ind efter QRD-modellen.

Pkt. 4.8 – Bivirkninger

Beskrivelsen af sikkerhedsprofilen var ikke ens på tværs af de nationale produktresuméer. CHMP mente, at bivirkninger fra kliniske studier burde angives i en enkelt tabel i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer. Det blev dog anset for acceptabelt at anvende fodnoter til at angive bivirkninger, der kun er indberettet for én formulering eller med forskellig hyppighed for hver formulering. Der blev anvendt MedDRA-systemorganklasseidentificering, og hyppigheden blev omberegnet på grundlag af dataene fra 26 studier, herunder studier med Havrix 720 og Havrix 1440.

Der blev ikke fundet at være påvist årsagssammenhæng mellem bivirkningen "neuritis, herunder Guillain-Barre-syndrom og transversel myelitis" og administration af Havrix i henhold til den seneste PSUSA (PSUSA/00001596/201901). Den blev derfor ikke medtaget i den harmoniserede tabel.

Det var ikke nødvendigt at ajourføre termene i afsnittet om data efter markedsføring i det harmoniserede produktresumé, men de beregnede hyppigheder blev indføjet.

Pkt. 4.9 – Overdosering

I dette punkt var der ikke nævneværdige forskelle mellem de nationale produktresuméer. Der er indberettet tilfælde af overdosering under overvågning efter markedsføring, og det blev anset for acceptabelt at anføre i det harmoniserede produktresumé, at de indberettede bivirkninger efter overdosering var sammenlignelige med indberettede bivirkninger efter normal administration af vaccinen.

Pkt. 5

Ordlyden for ATC-klassificeringen for den foreslåede virkningsmekanisme i det harmoniserede produktresumé var allerede med i de fleste produktresuméer og blev godkendt. Den foreslåede ordlyd vedrørende immunrespons i det harmoniserede produktresumé var med i de fleste medlemsstater. Indehaveren af markedsføringstilladelsen indføjede sætninger om immunrespons fra kliniske studier hos voksne og kliniske studier hos børn mellem 1 og 18 år. CHMP fandt, at angivelsen af, at tiden til serokonversion var kortere end den gennemsnitlige inkubationsperiode for Hepatitis A, var vilkårlig og ikke baseret på evidens. Den blev derfor ikke bibeholdt i den harmoniserede tekst. Selv om der kun forelå begrænsede data, fandt CHMP, at relevante foreliggende oplysninger om børn under 1 år burde nævnes. Det er velkendt, at patienter med

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

kronisk leversygdom har risiko for at få hepatitis A. CHMP anmodede derfor om, at resultaterne af kliniske studier og videnskabelige publikationer, der påviser vaccins virkning (immunogenicitet) hos denne specifikke gruppe, blev medtaget. CHMP godtog sætningen om, at der efter et 2-dosis-vaccinationsforløb ikke behøves yderligere boostervaccination hos immunkompetente personer. Dette var i forvejen med i alle medlemsstater på nær én, idet data viste, at vaccinen er i stand til at stimulere produktionen af persisterende antistoffer, og at der induceres en langvarig immunhukommelse. Resultaterne om reproduktionstoksicitet med Twinrix-vaccinen (GlaxoSmithKlines kombinerede HAV- og HBV-vaccine) blev indført i det harmoniserede produktresumé.

Andre punkter i produktresuméet

Sætningen "Denne vaccine bør ikke blandes med andre vacciner", der var foreslået placeret i pkt. 4.5 i det harmoniserede produktresumé, blev placeret i pkt. 6.2 i overensstemmelse med QRD-skabelonen og retningslinjerne for produktresuméer. Andre punkter er ikke blevet harmoniseret, da det vurderes, at de skal tilpasses nationalt.

Etikettering

De foretagne ændringer af produktresuméet blev konsekvent afspejlet i etiketteringen, dog blev de fleste punkter overladt til national udarbejdelse.

Indlægsseddel

Indlægssedlen blev ændret i overensstemmelse med ændringerne i produktresuméet, idet sproget blev tilpasset, og der blev taget hensyn til oplysningernes relevans for patienterne.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF
- Udvalget behandlede de konstaterede forskelle for Havrix og relaterede navne med hensyn til indikation, dosering og administrationsmetode, særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen og bivirkninger, såvel som de øvrige punkter i produktinformationen.
- Udvalget gennemgik alle data, som indehaveren af markedsføringstilladelse har forelagt til at underbygge den foreslåede harmonisering af produktinformationen, herunder kliniske studier sponsoreret af indehaveren af markedsføringstilladelse, samt den videnskabelige litteratur og retningslinjer for konsensus.
- Udvalget vedtog en harmoniseret produktinformation for Havrix og relaterede navne.

CHMP anbefalede derfor at ændre betingelserne for markedsføringstilladelserne for Havrix og relaterede navne (se bilag I). Produktinformationen fremgår af bilag III.

På grundlag af ovenstående konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for Havrix og relaterede navne fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.