

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Havrix und zugehörige Bezeichnungen sind ein mit Formaldehyd inaktivierter, an Aluminium adsorbierter Impfstoff gegen das gesamte Hepatitis-A-Virion (Stamm HM175). Havrix ist in 2 Stärken erhältlich: Havrix 1440 Adult und Havrix 720 Junior.

Die Stärke für Erwachsene enthält 1 440 ELISA-Einheiten (El.U) inaktiviertes Hepatitis-A-Virusantigen, das an 0,5 mg Aluminium als Aluminiumhydroxid adsorbiert wurde, in einem Volumen von 1,0 ml.

Die Stärke für Kinder und Jugendliche enthält 720 ELISA-Einheiten (El.U) inaktiviertes Hepatitis-A-Virusantigen, das an 0,25 mg Aluminium als Aluminiumhydroxid adsorbiert wurde, in einem Volumen von 0,5 ml. Diese Stärke entspricht der Hälfte der Dosis für Erwachsene.

Havrix 1440 Adult und Havrix 720 Junior wurden erstmals 1993 bzw. 1997 in der EU zugelassen. Sie sind derzeit zur aktiven Immunisierung gegen das Hepatitis-A-Virus bei Erwachsenen und Kindern in den folgenden 26 Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn und Zypern, sowie in Island und Norwegen zugelassen. Weltweit sind sie in über 85 Ländern zugelassen. Die GlaxoSmithKline Biologicals SA-Unternehmensgruppe, der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH), hat eine Analyse der Abweichungen zwischen den englischen Übersetzungen aller nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) der 26 EU-Mitgliedstaaten für Havrix 1440 Adult und Havrix 720 Junior durchgeführt. Laut Meldung bestanden die wesentlichen Abweichungen in den Abschnitten 4.1, 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, allerdings sind auch in den Abschnitten 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abweichungen zu finden.

Am 21. August 2023 setzte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angesichts dieser Abweichungen bei der Zulassung des oben genannten Arzneimittels die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) von einem Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um die Produktinformation (PI) seines Hepatitis-A-Impfstoffs Havrix und zugehörige Bezeichnungen in den EU-Mitgliedstaaten zu harmonisieren.

In diesem Zusammenhang legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusammen mit der vorgeschlagenen harmonisierten Produktinformation eine Übersicht über die festgestellten Abweichungen und unterstützenden Daten vor.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Im Folgenden werden nur die wesentlichen Änderungen ausführlich erörtert. Die harmonisierte Produktinformation ist jedoch in Anhang III aufgeführt.

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Von dem Anwendungsgebiet abgedeckte Erkrankung:

Der erste Teil des Anwendungsgebiets, in dem beschrieben wird, dass Havrix zur aktiven Immunisierung gegen eine Infektion mit dem Hepatitis-A-Virus (HAV) angewendet wird, war in allen Mitgliedstaaten nahezu identisch, mit geringfügigen Unterschieden aufgrund sprachlicher Besonderheiten. Zur Stützung der Immunogenität und Wirksamkeit von Havrix gegen eine Infektion mit dem Hepatitis-A-Virus (HAV) legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Studien mit Havrix Adult und Havrix Junior sowie Studien, in denen der Impfstoff

als aktive Kontrolle angewendet wurde, ein klinisches Entwicklungsprogramm mit Havrix als aktive Kontrolle sowie in der Literatur veröffentlichte Studien vor.

Der CHMP war der Auffassung, dass die eingereichten Daten aus klinischen Prüfungen und der Literatur die Immunogenität und Wirksamkeit von Anti-HAV-Impfstoffen bei der Vorbeugung von HAV-Infektionen stützen, und befürwortete den vorgeschlagenen harmonisierten Text.

Altersgruppen

Die Informationen zu den Altersgrenzen der Zielpopulation für die beiden Havrix-Formulierungen (Adult und Junior) waren in den nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels nicht einheitlich. Der CHMP war der Auffassung, dass die Ergebnisse von Studien zur Bewertung der Immunisierung mit Havrix 720 Junior bei Kindern im zweiten Lebensjahr die Eignung des Impfstoffs für die Immunisierung von Kindern im Alter von 1 Jahr gegen Hepatitis A nachwiesen.

Die bevorzugte Anwendung von Havrix 1440 Adult bei Jugendlichen ab 16 Jahren wird durch eine zusammenfassende Analyse gestützt, die die Immunogenitätsdaten von Havrix 720 Junior, stratifiziert nach Alter (1-6 Jahre, 7-9 Jahre, 10-12 Jahre, 13-15 Jahre und 16-18 Jahre), zeigt. Obwohl die Immunantwort in der Altersgruppe 16-18 Jahre bei Anwendung der Dosis für Kinder und Jugendliche noch ausreichend war, stützen diese Daten die allgemeine Indikation, ab einem Alter von 16 Jahren vorzugsweise Havrix 1440 Adult anzuwenden, stützen aber dennoch die Möglichkeit einer Anwendung von Havrix 720 Junior bei Jugendlichen im Alter von 16 bis einschließlich 18 Jahren.

Der CHMP erachtete die vorgeschlagene Indikation als akzeptabel und mit der „Guideline on Summary of Product Characteristics“ (SmPC) (Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)¹ sowie dem „Wording of therapeutic indication“ (Wortlaut des Anwendungsgebiets) (EMA/CHMP/483022/2019) der Europäischen Kommission im Einklang stehend, mit Hinzufügung eines separaten Textes für jede Stärke, um die Altersgruppen klarzustellen, in denen sie angewendet werden können, und Entfernung des zusätzlichen Hinweises zu Patienten mit einem Expositionsrisiko sowie dem üblichen Hinweis, dass die Anwendung den offiziellen Empfehlungen entsprechen sollte.

Der Hinweis zur Verhinderung der zulassungsüberschreitenden Anwendung „*Havrix beugt Hepatitis-Infektionen, die durch andere Erreger, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, Hepatitis-E-Virus oder andere Krankheitserreger, die bekanntermaßen die Leber infizieren, verursacht werden, nicht vor*“ war in allen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels genehmigt, jedoch in unterschiedlichen Abschnitten enthalten. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der richtige Abschnitt für diesen Hinweis Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – war.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Auf der Grundlage der Daten aus den im vorstehenden Abschnitt erörterten Studien wurde klargestellt, dass Havrix 720 Junior zwar für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis einschließlich 15 Jahren vorgesehen ist, dass seine Anwendung bei Bedarf jedoch auch bei Jugendlichen im Alter von 16 bis einschließlich 18 Jahren akzeptabel sein könnte. Havrix 1440 Adult ist für die Anwendung bei Jugendlichen und Erwachsenen ab einem Alter von 16 Jahren vorgesehen.

Auf der Grundlage von Daten aus den im vorstehenden Abschnitt beschriebenen Studien und aus einer prospektiven vergleichenden Studie bei Erwachsenen mit der Gabe einer zweiten, bis zu 5,5 Jahren verzögerten Dosis wurden der Hinweis zu dem Zeitfenster, in dem die

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

Grundimmunisierung und die Auffrischungsimpfung erfolgen müssen, sowie der Hinweis zu einer verzögerten zweiten Dosis, die bereits in allen Mitgliedstaaten (außer in drei Mitgliedstaaten) enthalten waren, beibehalten.

Die Austauschbarkeit von Havrix mit anderen inaktivierten Hepatitis-A-Impfstoffen ist Teil der Stellungnahme der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu Hepatitis-A-Impfstoffen, 2022². In die harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde ein Hinweis zur Austauschbarkeit aufgenommen.

Die Annehmbarkeit der Dosierung bei älteren Patienten basiert auf weltweit verfügbaren Daten zu Hepatitis-A-Impfstoffen (WHO-Positionspapier zu Hepatitis-A-Impfstoffen, 2022). Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, und es wurde ein Hinweis zu den begrenzten Daten zur Anwendung von Havrix in dieser Population aufgenommen.

In Bezug auf Kinder und Jugendliche billigte der CHMP den Hinweis, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Havrix 720 Junior bei Kindern unter einem Alter von 1 Jahr nicht erwiesen sind, bat jedoch darum, gemäß dem QRD-Template einen Querverweis auf Abschnitt 5.1 aufzunehmen, in dem die derzeit verfügbaren Daten beschrieben werden, solange keine Dosierungsempfehlung gegeben werden kann.

Arten der Anwendung

Der anterolaterale Teil des Oberschenkels bei Kleinkindern und die Deltoideus-Region bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern waren in allen Mitgliedstaaten die angegebenen Applikationsstellen für Havrix. In der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels forderte der CHMP jedoch einen separaten Text für jede Impfstoffdosis. Bei kleinen Kindern hängt die Applikationsstelle von der körperlichen Entwicklung ab. Darüber hinaus wurde der Hinweis *„Bei jeder Applikationsstelle sollte nach der Injektion mindestens zwei Minuten lang fester Druck auf die Injektionsstelle ausgeübt werden (ohne zu reiben)“* in die harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen. Die in allen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels bereits genehmigten Hinweise gegen die Verabreichung im Bereich des Gesäßes bzw. gegen die intravaskuläre Verabreichung wurden als angemessen erachtet und beibehalten. Da die subkutane oder intradermale Verabreichung zu einem weniger optimalen Anti-HAV-Ansprechen führen kann, war in den meisten Mitgliedstaaten ebenfalls bereits ein Hinweis gegen eine solche Verabreichung enthalten, und dieser wurde beibehalten. Es hat sich jedoch in der medizinischen Praxis bewährt, eine solche Verabreichung bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutungsstörung in Erwägung zu ziehen. Der CHMP war der Auffassung, dass ein diesbezüglicher Hinweis in Abschnitt 4.4 aufgenommen werden sollte.

Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen

Die Standardgegenanzeige im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder, in diesem Fall, gegen Neomycin war bereits in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aller Mitgliedstaaten enthalten, mit geringfügigen Abweichungen beim Wortlaut (z. B. Verweis in 10 Mitgliedstaaten auf „Rückstände“ oder einen „Bestandteil“ oder „Inhaltsstoff“). Der Hinweis wurde beibehalten und an das QRD-Template und die Leitlinie der Europäischen Kommission zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angepasst. Darüber hinaus wurde Überempfindlichkeit gegen Formaldehyd in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von 3 MS erwähnt. Der CHMP erkannte an, dass die Kommissionsleitlinie zu sonstigen Bestandteilen in der Etikettierung und Packungsbeilage von Humanarzneimitteln (2018)³ die Auflistung dieser sonstigen Bestandteile nur für Formulierungen vorschreibt, die für die topische und orale Anwendung vorgesehen sind. Der CHMP war jedoch der Ansicht, dass eine mögliche Reaktion bei Patienten mit vorangegangener Überempfindlichkeit

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

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

gegen Formaldehyd nach parenteraler Verabreichung nicht ausgeschlossen werden kann, da durch diese Art der Verabreichung möglicherweise eine schwerwiegendere Reaktion hervorgerufen werden könnte. Daher war der CHMP der Auffassung, dass Havrix auch bei Überempfindlichkeit gegen Formaldehyd kontraindiziert sein sollte.

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Empfehlungen

Es war ein Warnhinweis bezüglich der Empfehlung enthalten, die Anwendung von Havrix bei Personen, die an einer akuten, schweren Fiebererkrankung leiden, nicht aber bei Vorliegen einer leichten Infektion, aufzuschieben. Der CHMP war der Auffassung, dass der Hinweis Angehörige der Gesundheitsberufe anweist, abhängig von den Symptomen des Patienten zu bewerten, ob die Impfung aufgeschoben werden sollte oder nicht. Daher rechtfertigte dies gemäß der Kommissionsleitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels keine Gegenanzeige, sondern sollte vielmehr unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ enthalten sein.

Havrix darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden, und ein diesbezüglicher Hinweis unter 4.2 wurde als an der angemessenen Stelle erwähnt angesehen und daher in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht unter Abschnitt 4.4 beibehalten.

Wie bereits in allen Mitgliedstaaten enthalten, wurde die Vorsichtsmaßnahme in Bezug auf die Notwendigkeit einer angemessenen medizinischen Behandlung und Überwachung, die im Falle eines seltenen anaphylaktischen Ereignisses nach Verabreichung des Impfstoffs sofort verfügbar sein müssen, beibehalten, wobei ein Mindestbeobachtungszeitraum nach der Impfung von mindestens 15 Minuten hinzugefügt wurde.

In allen Mitgliedstaaten war ein Warnhinweis für Synkope enthalten, mit einigen kleinen Abweichungen beim genauen verwendeten Wortlaut. Der Wortlaut wurde an die Schlussfolgerung des CHMP vom 26. Oktober 2012 im Rahmen eines Worksharing-Verfahrens (EMA/H/C/xxx/WS/0153) für alle injizierbaren GSK-Impfstoffe angepasst.

Ein Warnhinweis zu den Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit bei Personen während der Inkubationszeit einer Hepatitis-A-Infektion war in allen Mitgliedstaaten außer einem Mitgliedstaat enthalten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab die Dauer der Inkubationszeit der HAV-Infektion nicht an, da diese nicht klar festgelegt ist. Der CHMP erachtete die klinischen Daten, die die Anwendung von Havrix zur wirksamen Postexpositionsprophylaxe in allen Altersgruppen stützen, als unzureichend und nicht schlüssig, und da die klinischen Daten während der Inkubationszeit keinen vollständigen Schutz zeigten, wurde der Warnhinweis als angemessen erachtet.

Ein Warnhinweis in Bezug auf die Tatsache, dass wie bei jedem Impfstoff möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort ausgelöst wird, war in zwei Mitgliedstaaten enthalten und wird allgemein akzeptiert. Der CHMP befürwortete die Aufnahme dieses Warnhinweises in die harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Der CHMP war der Auffassung, dass es sich in der medizinischen Praxis bewährt hat, eine subkutane Verabreichung bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutungsstörung in Erwägung zu ziehen. Ein entsprechender Hinweis war mit geringfügigen Abweichungen in den meisten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels enthalten. Die eingereichten Veröffentlichungen zeigten, dass mehr als 95 % der Patienten, die den Impfstoff subkutan erhielten, einen hohen Anti-HAV-Antikörpertiter entwickelten, obwohl dieser niedriger war als bei den Patienten, die den intramuskulären (i.m.) Impfstoff erhielten. Der CHMP war der Ansicht, dass

diese Informationen zusammen mit einer möglichen Anwendung von Havrix in Ausnahmefällen bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer Blutungsstörung in diesen Abschnitt aufgenommen werden sollten.

In einigen Mitgliedstaaten war auch ein Wortlaut enthalten, der besagt, dass Havrix bei HIV-infizierten Personen angewendet werden kann oder dass eine Seropositivität gegen Hepatitis A keine Gegenanzeige darstellt. Im Einklang mit den Empfehlungen der Kommissionsleitlinie zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird ein solcher Hinweis, der keinen Warnhinweis bzw. keine spezielle Vorsichtsmaßnahme für die Anwendung darstellt, in der Regel nicht in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen, und wurde daher nicht in den harmonisierten Text aufgenommen.

Sonstige Bestandteile

Aussagen zu der Phenylalanin-Konzentration pro Dosis, dem damit verbundenen Risiko für Personen mit Phenylketonurie (PKU) und den Natrium- und Kaliummengen pro Dosis (nahezu „natriumfrei“ und „kaliumfrei“) war in den meisten Mitgliedstaaten mit geringfügigen Abweichungen enthalten. Diese wurden an den Anhang der Kommissionsleitlinie zu sonstigen Bestandteilen (2024)⁴ angepasst; dabei wurden auch die Phenylalanin-Konzentrationen in den Formulierungen für Erwachsene und für Kinder und Jugendliche getrennt angegeben, sodass sie für Angehörige der Gesundheitsberufe deutlich sichtbar sind.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In den meisten Mitgliedstaaten war ein Hinweis enthalten, dass voraussichtlich keine Beeinträchtigung der Immunreaktionen im Falle einer Verabreichung zusammen mit anderen inaktivierten Impfstoffen zu erwarten ist und eine gleichzeitige Anwendung mit bestimmten Impfstoffen möglich ist. Der CHMP war der Auffassung, dass dieser Hinweis auf der Grundlage der Daten gerechtfertigt ist, und befürwortete seine Aufnahme in die harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Hinweise, dass eine gleichzeitige Anwendung von Immunglobulinen möglich ist, da die Serokonversionsraten gleich bleiben, wenngleich die Antikörpertiter möglicherweise niedriger ausfallen können, sind in allen Mitgliedstaaten außer einem Mitgliedstaat enthalten; dies wurde als belegt angesehen und im harmonisierten Text beibehalten. In einem Mitgliedstaat ist dem Hinweis Folgendes vorangestellt: „Wenn ein unmittelbarer Schutz gegen Hepatitis A angestrebt wird, kann bei der Anwendung der ersten Dosis des Impfstoffs die gleichzeitige Anwendung von Gammaglobulin in Betracht gezogen werden.“ Die Daten wurden als unzureichend angesehen, um diesen Teil des Hinweises über die gleichzeitige Anwendung von Immunglobulin zu stützen; deshalb wurde dieser Teil im harmonisierten Text nicht beibehalten.

Ein Hinweis auf die Notwendigkeit, bei gleichzeitiger Anwendung von injizierbaren Impfstoffen oder Immunglobulinen verschiedene Spritzen und Nadeln zu verwenden, sowie darauf, dass die Injektionen an unterschiedlichen Stellen erfolgen müssen, war in den meisten Mitgliedstaaten enthalten; dies gilt als gängige Praxis. Daher wurde es als angemessen erachtet, den Hinweis im harmonisierten Text beizubehalten.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Hinweise zu Schwangerschaft und Stillzeit waren mit geringfügigen Abweichungen in allen Mitgliedstaaten enthalten. Der CHMP war jedoch der Auffassung, dass die Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit weiter untermauert werden sollten, um den verfügbaren klinischen und nichtklinischen Daten Rechnung zu tragen. Daher wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, den Wortlaut an die „Guideline on risk assessment of medicinal

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

products on human reproduction and lactation: from data to labelling" (Leitlinie zur Risikobewertung von Arzneimitteln in Bezug auf die menschliche Fortpflanzung und die Stillzeit: von den Daten zur Etikettierung)(EMA/CHMP/203927/2005)⁵ anzupassen und einen Querverweis auf Abschnitt 5.3 aufzunehmen.

Abschnitt 4.7 – Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der Hinweis zum fehlenden bzw. zu vernachlässigenden Einfluss von Havrix auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen war mit geringfügigen Abweichungen in allen Mitgliedstaaten enthalten. Er wurde an das QRD-Template angepasst.

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Die Darstellung des Sicherheitsprofils war zwischen den nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels uneinheitlich. Im Einklang mit der Leitlinie zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels war der CHMP der Ansicht, dass die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aus klinischen Studien in einer einzigen Tabelle dargestellt werden sollten. Die Verwendung von Fußnoten zur Identifizierung der Nebenwirkungen, die nur bei einer Formulierung bzw. mit unterschiedlicher Häufigkeit in den jeweiligen Formulierungen berichtet wurden, wurde jedoch als akzeptabel erachtet. Es wurde die Klassifizierung gemäß MedDRA-Systemorganklassen verwendet, und die Häufigkeiten wurden auf Grundlage der Daten aus 26 Studien, einschließlich Studien zu Havrix 720 und Havrix 1440, neu berechnet.

Ein Kausalzusammenhang zwischen den unerwünschten Ereignissen (UE) „Neuritis, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom und transversaler Myelitis“ und der Anwendung von Havrix wurde gemäß der letzten PSUSA (PSUSA/00001596/201901) nicht als erwiesen angesehen. Daher wurde er nicht in die harmonisierte Tabelle aufgenommen.

Eine Aktualisierung der im Abschnitt zu den Daten nach der Markteinführung in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten Begriffe war nicht erforderlich, die berechneten Häufigkeiten wurden jedoch aufgenommen.

Abschnitt 4.9 – Überdosierung

In diesem Abschnitt gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels. Während der Überwachung nach der Markteinführung wurden Fälle von Überdosierung berichtet, und die Aussage, dass unerwünschte Ereignisse, die nach einer Überdosierung berichtet wurden, mit jenen vergleichbar waren, die bei normaler Anwendung des Impfstoffs berichtet wurden, wurde als für die Aufnahme in die harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angemessen erachtet.

Abschnitt 5

Der Wortlaut für die ATC-Klassifikation und für den in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgeschlagenen Wirkmechanismus war bereits in den meisten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels enthalten und wurde akzeptiert. Der in der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgeschlagene Wortlaut für die Immunantwort war in den meisten Mitgliedstaaten enthalten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nahm Hinweise zur Immunantwort auf, die anhand der Erkenntnisse aus klinischen Studien mit Erwachsenen und klinischen Studien mit Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahren gewonnen wurden. Der CHMP war der Ansicht, dass der Hinweis, dass die Zeit bis zur Serokonversion kürzer als die durchschnittliche Inkubationszeit von Hepatitis A war, willkürlich und nicht evidenzbasiert ist. Daher wurde dies im harmonisierten Text nicht beibehalten. Obwohl nur

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

begrenzte Daten verfügbar waren, war der CHMP der Auffassung, dass relevante verfügbare Informationen für Kinder unter einem Alter von 1 Jahr gemeldet werden sollten. Es ist bekannt, dass bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (CLD) das Risiko einer Hepatitis A besteht; daher forderte der CHMP, die Ergebnisse klinischer Prüfungen und wissenschaftlicher Publikationen, die die Wirksamkeit (Immunogenität) des Impfstoffs in dieser spezifischen Gruppe belegen, aufzunehmen. Die Hinweise zur fehlenden Notwendigkeit einer weiteren Auffrischungsimpfung bei immunkompetenten Personen nach einer 2-Dosen-Impfserie, die bereits in allen Mitgliedstaaten außer einem Mitgliedstaat enthalten waren, wurden akzeptiert, da die Daten zeigten, dass der Impfstoff die Bildung persistierender Antikörper stimulieren kann, und belegten, dass ein lang anhaltendes Immungedächtnis induziert wird. Ergebnisse zur Reproduktionstoxizität, die mit dem Twinrix-Impfstoff (dem HAV- und HBV-Kombinationsimpfstoff von GSK) erzielt wurden, wurden in die harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.

Weitere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Im Einklang mit dem QRD-Template und der Leitlinie zur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels befand sich der in Abschnitt 4.5 der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgeschlagene Hinweis „Dieser Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen gemischt werden“ unter Abschnitt 6.2. Andere Abschnitte wurden nicht harmonisiert, da man der Auffassung ist, dass diese auf nationaler Ebene angepasst werden sollten.

Etikettierung

Den an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen wurde in der Etikettierung durchgängig Rechnung getragen; die meisten Abschnitte wurden jedoch der nationalen Ausfüllung überlassen.

Packungsbeilage

Die Packungsbeilage wurde entsprechend den Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geändert, wobei der Wortlaut angepasst und die Relevanz der Informationen für Patienten berücksichtigt wurde.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss prüfte das Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss prüfte die ermittelten Abweichungen für Havrix und zugehörige Bezeichnungen in Bezug auf Indikation, Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie Nebenwirkungen sowie die verbleibenden Abschnitte der Produktinformation.
- Der Ausschuss prüfte die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten zur Unterstützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformation, einschließlich der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponserten klinischen Prüfungen, der wissenschaftlichen Literatur sowie der Konsensleitlinien.
- Der Ausschuss einigte sich auf eine harmonisierte Produktinformation für Havrix und zugehörige Bezeichnungen.

Daher empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Havrix und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I), für die die Produktinformation in Anhang III enthalten ist.

Der CHMP gelangte somit zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Havrix und zugehörigen Bezeichnungen, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation, weiterhin positiv ist.