

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Το Havrix και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι αδρανοποιημένο με φορμαλδεΰδη, προσροφημένο σε αργίλιο εμβόλιο κατά του ολικού ιοσωμάτιου της ηπατίτιδας Α (στέλεχος HM175). Το Havrix διατίθεται σε 2 περιεκτικότητες: Havrix 1440 Adult (Ενηλίκων) και Havrix 720 Junior (Παιδιατρικό).

Η περιεκτικότητα για ενήλικες συνίσταται σε 1440 μονάδες ELISA (EL.U) αδρανοποιημένου αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας Α που έχει προσροφηθεί σε 0,5 mg αργιλίου με τη μορφή υδροξειδίου του αργιλίου, σε όγκο 1,0 ml.

Η περιεκτικότητα για παιδιατρικούς πληθυσμούς συνίσταται σε 720 μονάδες ELISA (EL.U) αδρανοποιημένου αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας Α που έχει προσροφηθεί σε 0,25 mg αργιλίου με τη μορφή υδροξειδίου του αργιλίου, σε όγκο 0,5 ml. Αντιστοιχεί στη μισή δόση που προορίζεται για ενήλικες.

Το Havrix 1440 Adult και το Havrix 720 Junior έλαβαν για πρώτη φορά άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ το 1993 και το 1997, αντίστοιχα. Επί του παρόντος, έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για την ενεργητική ανοσοποίηση κατά του ιού της ηπατίτιδας Α σε ενήλικες και παιδιά στα ακόλουθα 26 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ): Αυστρία, Βέλγιο, Βουλγαρία, Κύπρος, Τσεχική Δημοκρατία, Δανία, Εσθονία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιρλανδία, Ιταλία, Λετονία, Λιθουανία, Λουξεμβούργο, Μάλτα, Κάτω Χώρες, Πολωνία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Σλοβακία, Σλοβενία, Ισπανία και Σουηδία, καθώς και στην Ισλανδία και τη Νορβηγία. Παγκοσμίως, έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε περισσότερες από 85 χώρες. Ο όμιλος εταιρειών GlaxoSmithKline Biologicals SA, ως κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), προέβη σε ανάλυση των αποκλίσεων μεταξύ των μεταφράσεων από την αγγλική γλώσσα όλων των Περιλήψεων των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) στις εθνικές γλώσσες των 26 κρατών μελών της ΕΕ για τα Havrix 1440 Adult και Havrix 720 Junior. Σύμφωνα με την κοινοποίηση, οι κύριες αποκλίσεις διαπιστώθηκαν στις παραγράφους 4.1, 4.2, 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ, εντούτοις αποκλίσεις παρατηρούνται επίσης στις παραγράφους 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 και 5.3 της ΠΧΠ.

Στις 21 Αυγούστου 2023, λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις αποκλίσεις όσον αφορά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το προαναφερθέν φάρμακο, ο ΚΑΚ κοινοποίησε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) τη διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για την εναρμόνιση των πληροφοριών προϊόντος (ΠΠ) για το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Α στο Havrix, καθώς και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Σε αυτό το πλαίσιο, ο ΚΑΚ παρείχε μια επισκόπηση των αποκλίσεων που διαπιστώθηκαν, μαζί με τις προτεινόμενες εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος, καθώς και υποστηρικτικά δεδομένα.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Ακολούθως εξετάζονται αναλυτικά μόνο οι μείζονες αλλαγές. Ωστόσο, οι εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος παρατίθενται στο παράρτημα ΙΙΙ.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Πάθηση που καλύπτεται από την ένδειξη:

Το πρώτο μέρος της θεραπευτικής ένδειξης που περιγράφει ότι το Havrix ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση κατά της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Α (HAV) ήταν σχεδόν πανομοιότυπο σε όλα τα κράτη μέλη με μικρές διαφορές λόγω γλωσσικών ιδιομορφιών. Προς τεκμηρίωση της ανοσογονικότητας και της αποτελεσματικότητας του Havrix κατά της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Α (HAV), ο ΚΑΚ υπέβαλε μελέτες με το Havrix Adult και το Havrix Junior, καθώς επίσης και μελέτες στις οποίες το εμβόλιο χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο σύγκρισης, πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης με το Havrix ως φάρμακο σύγκρισης και μελέτες που δημοσιεύθηκαν στη βιβλιογραφία.

Η CHMP έκρινε ότι τα υποβληθέντα δεδομένα που προέρχονταν από κλινικές δοκιμές και από τη βιβλιογραφία υποστηρίζουν την ανοσογονικότητα και την αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά του HAV για την πρόληψη των λοιμώξεων που προκαλούνται από το HAV και ενέκρινε το προτεινόμενο εναρμονισμένο κείμενο.

Ηλικιακές ομάδες

Οι πληροφορίες σχετικά με τα όρια ηλικίας του πληθυσμού στόχου για τα δύο σκευάσματα Havrix (Adult και Junior) δεν ήταν ευθυγραμμισμένες στις εθνικές ΠΧΠ. Η CHMP έκρινε ότι τα αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησης της ανοσοποίησης με το Havrix 720 Junior σε παιδιά κατά το δεύτερο έτος ζωής κατέδειξαν την καταλληλότητά του για την ανοσοποίηση παιδιών ηλικίας 1 έτους ενάντια στην ηπατίτιδα Α.

Η προτιμώμενη χρήση του Havrix 1440 Adult σε εφήβους ηλικίας 16 ετών και άνω υποστηρίζεται από συγκεντρωτική ανάλυση που καταδεικνύει τα δεδομένα ανοσογονικότητας με το Havrix 720 Junior στρωματοποιημένο ανά ηλικία (1-6 ετών, 7-9 ετών, 10-12 ετών, 13-15 ετών και 16-18 ετών). Παρόλο που η ανοσολογική απόκριση στην ηλικιακή ομάδα 16-18 ετών κατά τη χορήγηση της παιδιατρικής δόσης εξακολουθούσε να είναι επαρκής, τα εν λόγω δεδομένα υποστηρίζουν τη γενική ένδειξη χρήσης του Havrix 1440 Adult κατά προτίμηση από την ηλικία των 16 ετών, αλλά εξακολουθούν να υποστηρίζουν τη δυνατότητα χορήγησης του Havrix 720 Junior σε εφήβους ηλικίας 16 έως 18 ετών.

Η CHMP έκρινε την προτεινόμενη ένδειξη αποδεκτή και σύμφωνη με την «Οδηγία για την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ)»¹ καθώς και τη «Διατύπωση θεραπευτικής ένδειξης» (EMA/CHMP/483022/2019) της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, με την προσθήκη διαχωρισμένου κειμένου για κάθε περιεκτικότητα προκειμένου να διευκρινιστούν οι ηλικιακές ομάδες στις οποίες μπορούν να χρησιμοποιούνται, και τη διαγραφή της πρόσθετης αναφοράς για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο έκθεσης, καθώς και με τη συνήθη αναφορά ότι η χρήση θα πρέπει να συμμορφώνεται με τις επίσημες συστάσεις.

Η δήλωση για την πρόληψη της μη προβλεπόμενης χρήσης «*το Havrix δεν θα αποτρέψει τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας που προκαλείται από άλλους παράγοντες, όπως ο ιός της ηπατίτιδας Β, ο ιός της ηπατίτιδας C, ο ιός της ηπατίτιδας Ε ή άλλα παθογόνα που είναι γνωστό ότι προσβάλλουν το ήπαρ*» εγκρίθηκε σε όλες τις ΠΧΠ αλλά συμπεριλήφθηκε σε διαφορετικές παραγράφους. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κατάλληλη παράγραφος για τη συγκεκριμένη δήλωση ήταν η παράγραφος 4.4 – Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Παράγραφος 4.2 – Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Βάσει των δεδομένων από τις μελέτες που εξετάστηκαν στην προηγούμενη παράγραφο, διευκρινίστηκε ότι, ενώ το Havrix 720 Junior προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 15 ετών, μπορεί επίσης να είναι αποδεκτή η χορήγησή του και σε εφήβους ηλικίας 16 έως 18 ετών, εφόσον είναι απαραίτητο. Το Havrix 1440 Adult προορίζεται για χορήγηση σε εφήβους και ενήλικες ηλικίας 16 ετών και άνω.

Βάσει των δεδομένων από τις μελέτες που παρουσιάζονται στην παραπάνω παράγραφο και από μια προοπτική συγκριτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν ενήλικες που έλαβαν δεύτερη δόση με καθυστέρηση έως και 5,5 ετών, διατηρήθηκε η δήλωση σχετικά με το χρονικό διάστημα εντός του οποίου πραγματοποιήθηκαν ο αρχικός και ο αναμνηστικός εμβολιασμός, καθώς και σχετικά με την καθυστερημένη δεύτερη δόση, η οποία περιλαμβάνεται ήδη στην ΠΧΠ όλων των κρατών μελών, πλην τριών.

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

Η εναλλαξιμότητα του Havrix με άλλα αδρανοποιημένα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Α αποτελεί μέρος της θέσης του ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) για τα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Α, για το έτος 2022². Στην εναρμονισμένη ΠΧΠ συμπεριλήφθηκε δήλωση σχετικά με την εναλλαξιμότητα.

Το αποδεκτό της δοσολογίας στον ηλικιωμένο πληθυσμό βασίζεται στα διαθέσιμα δεδομένα σε παγκόσμιο επίπεδο για τα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Α (έγγραφο στο οποίο αναλύεται η θέση του ΠΟΥ για τα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Α, 2022). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης και συμπεριλήφθηκε δήλωση σχετικά με τα περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του Havrix στον εν λόγω πληθυσμό.

Όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, η CHMP ενέκρινε τη δήλωση ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Havrix 720 Junior σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους δεν έχουν τεκμηριωθεί, αλλά σύμφωνα με το πρότυπο QRD, ζήτησε να συμπεριληφθεί παραπομπή στην παράγραφο 5.1 όπου θα περιγράφονται τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα ενώ δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόποι χορήγησης

Το πρόσθιο πλευρικό τμήμα του μηρού στα μικρά παιδιά και η περιοχή του δελτοειδούς μυός στους ενήλικες, τους εφήβους και τα παιδιά ήταν τα σημεία χορήγησης που περιλαμβάνονταν σε όλα τα κράτη μέλη για το Havrix. Ωστόσο, στην εναρμονισμένη ΠΧΠ, η CHMP ζήτησε χωριστό κείμενο για κάθε δόση εμβολίου. Στα μικρά παιδιά, το σημείο χορήγησης εξαρτάται από τη σωματική τους ανάπτυξη. Επιπλέον, η δήλωση «*Σε οποιοδήποτε σημείο χορήγησης, η σταθερή πίεση θα πρέπει να εφαρμόζεται στο σημείο της ένεσης (χωρίς τρίψιμο) επί τουλάχιστον δύο λεπτά μετά την ένεση*» συμπεριλήφθηκε στην εναρμονισμένη ΠΧΠ. Οι δηλώσεις κατά της χορήγησης στην περιοχή του γλουτιαίου ή ενδαγγειακά, οι οποίες έχουν ήδη εγκριθεί σε όλες τις ΠΧΠ, θεωρήθηκαν κατάλληλες και διατηρήθηκαν. Επειδή η υποδόρια ή ενδοδερμική χορήγηση ενδέχεται να οδηγήσει σε υποβέλτιστες ανταποκρίσεις ενάντια στον HAV, έχει συμπεριληφθεί ήδη δήλωση στην ΠΧΠ των περισσότερων κρατών μελών επίσης κατά της εν λόγω χορήγησης, η οποία διατηρήθηκε. Ωστόσο, αποτελεί ορθή ιατρική πρακτική η εξέταση του ενδεχόμενου χορήγησης του εν λόγω φαρμάκου σε άτομα με θρομβοπενία ή αιμορραγική διαταραχή. Η CHMP έκρινε ότι μια σχετική δήλωση θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4.4.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Η τυπική αντένδειξη σε περίπτωση υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα, ή σε αυτή την περίπτωση στη νεομυκίνη, συμπεριλαμβανόταν ήδη στην ΠΧΠ όλων των κρατών μελών με μικρές αποκλίσεις στις διατυπώσεις (π.χ. αναφορά σε «κατάλοιπα» σε 10 κράτη μέλη ή σε οποιοδήποτε «συνθετικό στοιχείο» ή «συστατικό»). Η δήλωση διατηρήθηκε και ευθυγραμμίστηκε με το πρότυπο QRD και την οδηγία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για την ΠΧΠ. Επιπλέον, στην ΠΧΠ 3 κρατών μελών αναφέρθηκε η υπερευαισθησία στη φορμαλδεΐδη. Η CHMP αναγνώρισε ότι η οδηγία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής σχετικά με την αναφορά των εκδόχων στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών χρήσης των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση (2018)³ προβλέπει μόνο την αναγραφή του καταλόγου των εν λόγω εκδόχων για σκευάσματα που προορίζονται για τοπική και από του στόματος χρήση. Ωστόσο, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανή αντίδραση σε ασθενείς με προηγούμενη υπερευαισθησία στη φορμαλδεΐδη μετά από παρεντερική χορήγηση, καθώς θα μπορούσε δυνητικά να προκληθεί πιο βαριάς μορφής αντίδραση. Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι το Havrix θα πρέπει επίσης να αντενδείκνυται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στη φορμαλδεΐδη.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές συστάσεις

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 \(2018\)](#)

Συμπεριλήφθηκε προειδοποίηση σχετικά με τη σύσταση για χρονική μετάθεση της χορήγησης του Havrix σε άτομα που πάσχουν από οξεία εμπύρετη νόσο βαριάς μορφής, αλλά όχι παρουσία μικρότερης λοίμωξης. Η CHMP έκρινε ότι ενημερώνει τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας προκειμένου να αξιολογήσουν, ανάλογα με τα συμπτώματα του ασθενή, εάν ο εμβολιασμός θα πρέπει να μετατεθεί ή όχι. Ως εκ τούτου, σύμφωνα με την οδηγία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τις ΠΧΠ, αυτό δεν δικαιολογεί την αντένδειξη, αλλά θα πρέπει να αποτυπώνεται στις ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Το Havrix δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται ενδοαγγειακά και η σχετική δήλωση θεωρήθηκε ότι αναφέρεται επαρκώς στην παράγραφο 4.2 και, ως εκ τούτου, δεν διατηρήθηκε στην παράγραφο 4.4 της εναρμονισμένης ΠΧΠ.

Όπως έχει ήδη συμπεριληφθεί στην ΠΧΠ όλων των κρατών μελών, οι προφυλάξεις που σχετίζονται με την ανάγκη άμεσης διαθεσιμότητας κατάλληλης ιατρικής θεραπείας και επίβλεψης σε περίπτωση σπάνιου αναφυλακτικού συμβάντος μετά τη χορήγηση του εμβολίου διατηρήθηκαν, με την προσθήκη ελάχιστης περιόδου παρατήρησης 15 λεπτών μετά τον εμβολιασμό.

Στην ΠΧΠ όλων των κρατών μελών συμπεριλήφθηκε προειδοποίηση για συγκοπή με ορισμένες μικρές αποκλίσεις όσον αφορά την ακριβή διατύπωση που χρησιμοποιήθηκε. Η διατύπωση ευθυγραμμίστηκε με το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξε η CHMP στις 26 Οκτωβρίου 2012 σχετικά με μια διαδικασία συνεργασίας (EMEA/H/C/xxx/WS/0153) για όλα τα ενέσιμα εμβόλια της GSK.

Σε όλα τα κράτη μέλη πλην ενός συμπεριλήφθηκε προειδοποίηση σχετικά με τις αβεβαιότητες ως προς την αποτελεσματικότητα σε άτομα κατά την περίοδο επώασης λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Α. Ο ΚΑΚ δεν προσδιόρισε τη διάρκεια της περιόδου επώασης της λοίμωξης από HAV, καθώς η περίοδος αυτή δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Η CHMP έκρινε ανεπαρκή και ασαφή την κλινική τεκμηρίωση που υποστηρίζει τη χρήση του Havrix για αποτελεσματική προφύλαξη μετά την έκθεση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και, καθώς τα κλινικά δεδομένα δεν κατέδειξαν πλήρη προστασία κατά τη διάρκεια της περιόδου επώασης, η προειδοποίηση θεωρήθηκε κατάλληλη.

Σε δύο κράτη μέλη συμπεριλήφθηκε προειδοποίηση σχετικά με το γεγονός ότι δεν είναι δυνατή η επίτευξη προστατευτικής ανοσολογικής ανταπόκρισης σε όλους τους εμβολιαζόμενους, όπως συμβαίνει με οποιοδήποτε εμβόλιο, το οποίο είναι γενικά αποδεκτό. Η CHMP υποστήριξε τη συμπερίληψη αυτής της προειδοποίησης στην εναρμονισμένη ΠΧΠ.

Η CHMP έκρινε ότι αποτελεί ορθή ιατρική πρακτική η εξέταση του ενδεχόμενου υποδόριας χορήγησης σε άτομα με θρομβοπενία ή αιμορραγική διαταραχή. Σχετική δήλωση συμπεριλήφθηκε στην πλειονότητα των ΠΧΠ με μικρές αποκλίσεις. Οι υποβληθείσες δημοσιεύσεις κατέδειξαν ότι πάνω από το 95% των ασθενών που έλαβαν το εμβόλιο υποδορίως ανέπτυξαν υψηλό τίτλο αντισωμάτων κατά του HAV, αν και ήταν χαμηλότερος σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν το ενδομυϊκό εμβόλιο. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι πληροφορίες αυτές, σε συνδυασμό με την πιθανή έκτακτη χορήγηση του Havrix σε άτομα με θρομβοπενία ή αιμορραγική διαταραχή, θα πρέπει να αποτυπωθούν σε αυτήν την παράγραφο.

Σε ορισμένα κράτη μέλη, στην ΠΧΠ συμπεριλήφθηκε επίσης η διευκρινιστική διατύπωση ότι το Havrix μπορεί να χορηγείται σε άτομα προσβεβλημένα από τον HIV ή ότι η θετική οροαντίδραση κατά της ηπατίτιδας Α δεν αποτελεί αντένδειξη. Σύμφωνα με τις συστάσεις της οδηγίας της ΕΕ σχετικά με την ΠΧΠ, η εν λόγω δήλωση που δεν συνιστά προειδοποίηση ή ειδική προφύλαξη κατά τη χρήση δεν περιλαμβάνεται συνήθως στην ΠΧΠ και, ως εκ τούτου, δεν συμπεριλήφθηκε στο εναρμονισμένο κείμενο.

Έκδοχα

Στα περισσότερα κράτη μέλη συμπεριλήφθηκαν δηλώσεις σχετικά με τις ποσότητες φαινυλαλανίνης ανά δόση, τον σχετικό κίνδυνο για τα άτομα με φαινυλκετονουρία (PKU), καθώς και τις ποσότητες νατρίου

και καλίου ανά δόση (κυρίως «χωρίς νάτριο» και «χωρίς κάλιο»), με μικρές τροποποιήσεις. Οι εν λόγω τιμές εναρμονίστηκαν με το παράρτημα της οδηγίας της ΕΕ σχετικά με τα έκδοχα (2024)⁴, το οποίο παρουσιάζει επίσης τις ποσότητες φαινυλαλανίνης στα σκευάσματα για ενήλικες και στα παιδιατρικά σκευάσματα ξεχωριστά, ώστε να είναι σαφώς ορατές στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας.

Παράγραφος 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Στα περισσότερα κράτη μέλη στην ΠΧΠ συμπεριλήφθηκε δήλωση σχετικά με την αναμενόμενη έλλειψη παρεμβολής στην ανοσολογική ανταπόκριση σε περίπτωση χρήσης με άλλα αδρανοποιημένα εμβόλια και την πιθανότητα ταυτόχρονης χορήγησης με συγκεκριμένα εμβόλια. Η CHMP έκρινε ότι η εν λόγω δήλωση ήταν αιτιολογημένη βάσει των δεδομένων και υποστήριξε τη συμπερίληψή της στην εναρμονισμένη ΠΧΠ.

Δηλώσεις σχετικά με την πιθανή ταυτόχρονη χορήγηση ανοσοσφαιρινών, καθώς τα ποσοστά ορομετατροπής παραμένουν αμετάβλητα, αν και οι τίτλοι των αντισωμάτων μπορεί να είναι χαμηλότεροι, περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ όλων των κρατών μελών, πλην ενός, και αυτό θεωρήθηκε ότι υποστηρίζεται και διατηρήθηκε στο εναρμονισμένο κείμενο. Σε ένα κράτος μέλος, της δήλωσης προηγείται η φράση «Εάν κρίνεται επιθυμητή η άμεση προστασία από την ηπατίτιδα Α, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χορήγησης με γ σφαιρίνη τη χρονική στιγμή χορήγησης της πρώτης δόσης του εμβολίου». Τα δεδομένα θεωρήθηκαν ανεπαρκή για την υποστήριξη αυτού του μέρους της δήλωσης σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης και, ως εκ τούτου, δεν διατηρήθηκε στο εναρμονισμένο κείμενο.

Στα περισσότερα κράτη μέλη συμπεριλήφθηκε δήλωση σχετικά με την ανάγκη χρήσης διαφορετικών συρίγγων και βελονών κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ενέσιμων εμβολίων ή ανοσοσφαιρινών, η οποία πρέπει επίσης να πραγματοποιείται σε διαφορετικά σημεία ένεσης και αυτό θεωρείται κοινή πρακτική. Ως εκ τούτου, θεωρήθηκε σκόπιμο να διατηρηθεί στο εναρμονισμένο κείμενο.

Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Οι δηλώσεις σχετικά με την κύηση και τον θηλασμό συμπεριλήφθηκαν στην ΠΧΠ όλων των κρατών μελών με μικρές αποκλίσεις. Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι οι πληροφορίες σχετικά με την κύηση και τη γαλουχία θα πρέπει να τεκμηριωθούν περαιτέρω ώστε να αντικατοπτρίζουν τα διαθέσιμα κλινικά και μη κλινικά δεδομένα. Κατά συνέπεια, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να ευθυγραμμίσει τη διατύπωση με την οδηγία για την αξιολόγηση του κινδύνου των φαρμάκων για την ανθρώπινη αναπαραγωγή και τη γαλουχία: από τα δεδομένα στην επισήμανση (EMA/CHMP/203927/2005)⁵ και να συμπεριλάβει παραπομπή στην παράγραφο 5.3.

Παράγραφος 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η έλλειψη ή η αμελητέα επίδραση του Hantix στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων συμπεριλήφθηκε στην ΠΧΠ σε όλα τα κράτη μέλη με μικρή διαφοροποίηση. Η μελέτη εναρμονίστηκε με το πρότυπο της ομάδας εργασίας ελέγχου ποιότητας των εγγράφων.

Παράγραφος 4.8 – Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η παρουσίαση της εικόνας ασφάλειας δεν ήταν εναρμονισμένη σε όλες τις εθνικές ΠΧΠ. Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, όπως προκύπτουν από κλινικές μελέτες, θα πρέπει να παρουσιάζονται σε έναν ενιαίο πίνακα. Ωστόσο, η χρήση υποσημειώσεων για τον προσδιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν μόνο με ένα σκεύασμα ή με διαφορά συχνότητας για κάθε σκεύασμα κρίθηκε αποδεκτή.

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

⁵ [Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: from Data to Labelling \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-on-risk-assessment-of-medicinal-products-on-human-reproduction-and-lactation-from-data-to-labelling_en.pdf)

Χρησιμοποιήθηκε η ταξινόμηση ανά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA και οι συχνότητες υπολογίστηκαν εκ νέου με βάση τα δεδομένα 26 μελετών, συμπεριλαμβανομένων των μελετών με Havrix 720 και Havrix 1440.

Η αιτιώδης σχέση μεταξύ των ανεπιθύμητων συμβάντων «νευρίτιδα, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Guillain-Barre και της εγκάρσιας μυελίτιδας» και της χορήγησης του Havrix δεν θεωρήθηκε τεκμηριωμένη σύμφωνα με την τελευταία ενιαία αξιολόγηση των περιοδικών επικαιροποιημένων εκθέσεων για την ασφάλεια (PSUSA/00001596/201901). Ως εκ τούτου, δεν συμπεριλήφθηκε στον εναρμονισμένο πίνακα.

Δεν ήταν απαραίτητη η επικαιροποίηση των όρων που αναφέρονται στην παράγραφο της εναρμονισμένης ΠΧΠ όπου παρουσιάζονται τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, ωστόσο συμπεριλήφθηκαν οι συχνότητες που υπολογίστηκαν.

Παράγραφος 4.9 – Υπερδοσολογία

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των εθνικών ΠΧΠ σε αυτήν την παράγραφο. Έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν μετά την υπερδοσολογία ήταν παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν με τη συνήθη χορήγηση του εμβολίου και θεωρήθηκαν αποδεκτά για συμπερίληψη στην εναρμονισμένη ΠΧΠ.

Παράγραφος 5

Η διατύπωση για την ταξινόμηση ATC και για τον μηχανισμό δράσης που προτείνεται στην εναρμονισμένη ΠΧΠ συμπεριλήφθηκε ήδη στις περισσότερες ΠΧΠ και έγινε αποδεκτή. Η διατύπωση για την ανοσολογική ανταπόκριση που προτείνεται στην εναρμονισμένη ΠΧΠ συμπεριλήφθηκε στα περισσότερα κράτη μέλη. Ο ΚΑΚ συμπεριέλαβε δηλώσεις σχετικά με την ανοσολογική ανταπόκριση που προέκυψε από κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν ενήλικες και από κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν παιδιά ηλικίας 1 έως 18 ετών. Η CHMP έκρινε ότι η δήλωση ότι η ορομετατροπή ήταν συντομότερη από τη μέση περίοδο επώασης του ιού της ηπατίτιδας Α είναι αυθαίρετη και μη τεκμηριωμένη. Ως εκ τούτου, δεν διατηρήθηκε στο εναρμονισμένο κείμενο. Παρά το γεγονός ότι τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα, η CHMP έκρινε ότι θα πρέπει να αναφέρονται σχετικές διαθέσιμες πληροφορίες για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με χρόνιες ηπατικές νόσους (CLD) διατρέχουν κίνδυνο νόσησης από ηπατίτιδα Α και, ως εκ τούτου, η CHMP ζήτησε να συμπεριληφθούν τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών και των επιστημονικών δημοσιεύσεων που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα (ανοσογονικότητα) του εμβολίου στη συγκεκριμένη ομάδα. Οι δηλώσεις σχετικά με την έλλειψη ανάγκης για περαιτέρω αναμνηστικό εμβολιασμό μεταξύ ανοσοικανών ατόμων μετά από κύκλο εμβολιασμού 2 δόσεων, ο οποίος έχει ήδη συμπεριληφθεί σε όλα τα κράτη μέλη εκτός από ένα, έγιναν αποδεκτές, καθώς τα δεδομένα κατέδειξαν την ικανότητα του εμβολίου να διεγείρει την παραγωγή εμμενόντων αντισωμάτων, καθώς και την επαγωγή ανοσολογικής μνήμης μεγάλης διάρκειας. Τα αποτελέσματα σχετικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγή που προέκυψαν με το εμβόλιο Twinrix (συνδυασμένο εμβόλιο κατά του HAV και κατά του HBV της GSK) παρουσιάστηκαν στην εναρμονισμένη ΠΧΠ.

Άλλες παράγραφοι της ΠΧΠ

Σύμφωνα με το πρότυπο QRD και την κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ, η δήλωση «Αυτό το εμβόλιο δεν θα πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα εμβόλια» που προτάθηκε στην παράγραφο 4.5 της εναρμονισμένης ΠΧΠ, ήταν στην παράγραφο 6.2. Άλλες παράγραφοι δεν έχουν εναρμονιστεί, καθώς θεωρείται ότι πρέπει να προσαρμοστούν σε εθνικό επίπεδο.

Επισήμανση

Οι αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στην ΠΧΠ αποτυπώθηκαν με ακρίβεια στην επισήμανση. Ωστόσο, οι περισσότερες παράγραφοι αναμένεται να συμπληρωθούν σε εθνικό επίπεδο.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Το φύλλο οδηγιών χρήσης τροποποιήθηκε σύμφωνα με τις προτεινόμενες αλλαγές στην ΠΧΠ, μέσω προσαρμογής της γλώσσας και λαμβανομένης υπόψη της συνάφειας των πληροφοριών για τους ασθενείς.

Λόγοι για τη διατύπωση της γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ
- Η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που διαπιστώθηκαν για το Havrix και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του σε ό,τι αφορά την ένδειξη, τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, τις ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος.
- Η επιτροπή επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς υποστήριξη της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών του προϊόντος, περιλαμβανομένων των κλινικών δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν με τη χορηγία του ΚΑΚ, της επιστημονικής βιβλιογραφίας καθώς και τις οδηγίες σχετικά με τη συναίνεση.
- Η επιτροπή συμφώνησε σε εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος για το Havrix και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του Havrix και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι), για τις οποίες οι πληροφορίες προϊόντος παρατίθενται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Havrix και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.