

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El medicamento Havrix y denominaciones asociadas es una vacuna completa contra el virión de la hepatitis A (cepa HM175), inactivada con formaldehído y adsorbida en aluminio. Havrix se presenta en dos concentraciones: Havrix 1440 Adultos y Havrix 720 Junior.

La concentración para adultos contiene 1 440 unidades (EL.U) de antígeno vírico inactivado de la hepatitis A adsorbido en 0,5 mg de aluminio en forma de hidróxido de aluminio, en un volumen de 1,0 ml.

La concentración pediátrica contiene 720 unidades ELISA (EL.U) de antígeno vírico inactivado de la hepatitis A adsorbido en 0,25 mg de aluminio en forma de hidróxido de aluminio, en un volumen de 0,5 ml. Es la mitad de la dosis para adultos.

Los medicamentos Havrix 1440 Adultos y Havrix 720 Junior fueron autorizados por primera vez en la UE en 1993 y 1997, respectivamente. Actualmente están autorizados para la inmunización activa de adultos y niños contra el virus de la hepatitis A en veintiséis Estados miembros de la Unión Europea: Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chequia, Chipre, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Portugal, Rumanía y Suecia, así como en Islandia y Noruega. Están autorizados en más de ochenta y cinco países de todo el mundo. El grupo de empresas GlaxoSmithKline Biologicals SA, titular de la autorización de comercialización (TAC), ha realizado un análisis de diferencias entre las versiones inglesas de los resúmenes de las características del producto (RCP) de los veintiséis Estados miembros de la UE relativos a Havrix 1440 Adultos y Havrix 720 Junior. Según la notificación, las principales diferencias se observaron en las secciones 4.1, 4.2, 4.4 y 4.8 del RCP, pero también existen diferencias en las secciones 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 y 5.3.

El 21 de agosto de 2023, a la vista de estas diferencias relativas a la autorización del medicamento antes mencionado, el TAC notificó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 30, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE para armonizar la información de producto (IP) de su vacuna contra la hepatitis A Havrix y denominaciones asociadas en todos los Estados miembros de la UE.

A este respecto, el TAC presentó una panorámica de las diferencias detectadas, junto con la IP armonizada propuesta y los datos justificativos.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

A continuación, solo se comentan en detalle los principales cambios. Sin embargo, la IP armonizada está recogida en el anexo III.

Sección 4.1 – Indicaciones terapéuticas

Enfermedad a que se refiere la indicación:

La primera parte de la indicación terapéutica en la que se describe que Havrix está indicado para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) era casi idéntica en todos los Estados miembros, con ligeras diferencias debidas a peculiaridades lingüísticas. Para respaldar la inmunogenicidad y la eficacia de Havrix frente a la infección por el virus de la hepatitis A (VHA), el TAC aportó estudios con Havrix Adultos y Havrix Junior, así como estudios en los que se había utilizado la vacuna como control activo, un programa de desarrollo clínico con Havrix como control activo y estudios publicados en la bibliografía.

El CHMP consideró que los datos presentados de los ensayos clínicos y la bibliografía respaldan la inmunogenicidad y la eficacia de la vacuna contra el VHA para prevenir las infecciones por VHA y aprobó el texto armonizado propuesto.

Grupos de edad

La información sobre los límites de edad de la población destinataria de las dos formulaciones de Havrix (Adultos y Junior) no estaba armonizada en los RCP nacionales. El CHMP consideró que los resultados de los estudios que evaluaban la inmunización con Havrix 720 Junior en niños en su segundo año de vida demostraban que eran idóneos para inmunizar a niños a partir de 1 año contra la hepatitis A.

El uso preferido de Havrix 1440 Adultos en adolescentes a partir de los 16 años está respaldado por un análisis agrupado que muestra los datos de inmunogenicidad con Havrix 720 Junior estratificados por edad (de 1 a 6 años, de 7 a 9 años, de 10 a 12 años, de 13 a 15 años y de 16 a 18 años). Aunque la respuesta inmunitaria en el grupo de 16 a 18 años cuando se administró la dosis pediátrica seguía siendo adecuada, estos datos respaldan la indicación general de utilizar preferentemente Havrix 1440 Adultos a partir de los 16 años, pero también la posibilidad de administrar Havrix 720 Junior a adolescentes de 16 a 18 años inclusive.

El CHMP consideró que la indicación propuesta era aceptable y acorde con el documento de la Comisión Europea *Guideline on summary of product characteristics (SmPC)* [Directriz sobre el resumen de las características del producto (RCP)]¹ y con el documento *Wording of therapeutic indication* [Redacción de la indicación terapéutica] (EMA/CHMP/483022/2019), con la adición de un texto distinto para cada concentración a fin de aclarar los grupos de edad en los que pueden utilizarse, y la supresión de la mención adicional sobre pacientes en riesgo de exposición, así como la mención habitual de que el uso debe ajustarse conforme a las recomendaciones oficiales.

En todos los RCP se había aprobado la indicación para evitar el uso no autorizado «*Havrix no previene la hepatitis causada por otros agentes tales como el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis E u otros patógenos que pueden infectar el hígado*», pero estaba incluida en diferentes secciones. El CHMP concluyó que la sección adecuada para incluir esta declaración era la sección 4.4 «Advertencias y precauciones especiales de empleo».

Sección 4.2. – Posología y método de administración

Posología

Sobre la base de los datos de los estudios comentados en la sección anterior, quedó claro que, si bien Havrix 720 Junior está destinado al uso en niños y adolescentes de 1 a 15 años inclusive, también podría ser aceptable su uso en adolescentes de 16 a 18 años inclusive en caso de necesidad. Havrix 1440 Adultos está destinado al uso en adolescentes y adultos a partir de los 16 años de edad.

Sobre la base de los datos de los estudios descritos en la sección anterior y de un estudio comparativo prospectivo en adultos con una segunda dosis demorada hasta 5,5 años, se mantuvo la declaración sobre el intervalo de tiempo en el que se ha de administrar la vacunación primaria y de refuerzo y en relación con una segunda dosis demorada, ya incluida en todos los Estados miembros menos tres.

La intercambiabilidad de Havrix con otras vacunas inactivadas contra la hepatitis A forma parte de la posición de la OMS (Organización Mundial de la Salud) sobre las vacunas contra la hepatitis A, adoptada en 2022². En el RCP armonizado se incluyó una declaración relativa a la intercambiabilidad.

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

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

La aceptabilidad de la posología en la población de edad avanzada se basa en los datos disponibles a nivel mundial respecto de las vacunas contra la hepatitis A (Documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra la hepatitis A, 2022). No es necesario ajustar la dosis y se incluyó una declaración sobre los limitados datos relativos al uso de Havrix en esta población.

Por lo que se refiere a la población pediátrica, el CHMP aprobó la declaración de que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Havrix 720 Junior en niños menores de 1 año, pero en consonancia con la plantilla del QRD solicitó incluir una referencia cruzada a la sección 5.1, en la que se describen los datos disponibles actualmente, si bien no se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Métodos de administración

Los puntos de administración de Havrix incluidos en todos los Estados miembros eran la parte anterolateral del muslo en niños de corta edad y la región deltoidea en niños de más edad, adolescentes y adultos. Sin embargo, en el RCP armonizado, el CHMP solicitó un texto distinto para cada dosis de la vacuna. En los niños de corta edad, el lugar de administración depende del desarrollo físico. Además, en el RCP armonizado se incluyó la indicación *«Sea cual sea el lugar de administración, debe aplicarse una presión firme en el lugar de la inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos después de la inyección»*. Las declaraciones contra la administración en la región glútea o intravascular, ya aprobadas en todos los RCP, se consideraron adecuadas y se mantuvieron. Dado que la administración subcutánea o intradérmica puede dar lugar a respuestas menos óptimas contra el VHA, en la mayoría de los Estados miembros ya se había incluido una declaración contra dicha administración, que se mantuvo. Sin embargo, es una buena práctica médica considerar estas vías de administración en personas con trombocitopenia o un trastorno hemorrágico. El CHMP consideró que debía incluirse una declaración a este respecto en la sección 4.4.

Sección 4.3 – Contraindicaciones

La contraindicación estándar en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, o en este caso a la neomicina, ya estaba incluida en el RCP de todos los Estados miembros con pequeñas diferencias en la redacción (por ejemplo, en diez Estados miembros se hacía referencia a «residuos» o a cualquier «componente» o «ingrediente»). La declaración se mantuvo y se adaptó a la plantilla del QRD y a la directriz de la Comisión sobre el RCP. Además, en el RCP de tres Estados miembros se mencionaba la hipersensibilidad al formaldehído. El CHMP reconoció que la directriz de la Comisión *Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use* [Excipientes en el etiquetado y el prospecto de los medicamentos de uso humano] (2018)³ solo exige que se enumeren estos excipientes en las formulaciones de uso tópico y oral. Sin embargo, el CHMP consideró que no cabe descartar una posible reacción en sujetos con hipersensibilidad previa al formaldehído después de la administración por vía parenteral, ya que podría provocar una reacción más grave. Por consiguiente, el CHMP consideró que Havrix también debía estar contraindicado en caso de hipersensibilidad al formaldehído.

Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo

Recomendaciones generales

Se incluyó una advertencia relacionada con la recomendación de posponer la administración de Havrix a personas con una enfermedad febril grave y aguda, aunque no en presencia de una infección leve. El CHMP consideró que informa a los profesionales sanitarios para que evalúen, en función de los síntomas del paciente, si la vacunación debe posponerse o no. Por tanto, de acuerdo con la directriz de

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

la Comisión sobre el RCP, esto no justificaba una contraindicación, sino que debía reflejarse en las advertencias y precauciones especiales de empleo.

Havrix no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular, por lo que se consideró que era adecuado incluir una declaración al respecto en la sección 4.2 y, por tanto, no se mantuvo en la sección 4.4 del RCP armonizado.

Como ya se había incluido en todos los Estados miembros, se mantuvo la precaución relacionada con la necesidad de disponer de tratamiento y supervisión médicos adecuados de inmediato en el caso de que se produzca un episodio anafiláctico poco común tras la administración de la vacuna, a lo que se añadió un periodo mínimo de observación posterior de quince minutos.

En todos los Estados miembros se había incluido una advertencia de síncope, con algunas pequeñas diferencias en el texto exacto empleado. El texto se adaptó a la conclusión del CHMP de 26 de octubre de 2012 en relación con un procedimiento de división del trabajo (EMA/H/C/xxx/WS/0153) para todas las vacunas inyectables de GSK.

En todos los Estados miembros menos uno se había incluido una advertencia sobre las incertidumbres en cuanto a la eficacia durante el período de incubación de una infección de hepatitis A. El TAC no especificó la duración del período de incubación de la infección por VHA, ya que no está claramente definida. El CHMP consideró que las pruebas clínicas que respaldan el uso de Havrix para una profilaxis eficaz posterior a la exposición en todos los grupos de edad son insuficientes y no concluyentes, y dado que los datos clínicos no mostraron una protección completa durante el periodo de incubación, la advertencia se consideró adecuada.

En dos Estados miembros se había incluido una advertencia relacionada con el hecho de que puede que no se produzca respuesta inmunitaria en todas las personas vacunadas, como ocurre con cualquier vacuna, y esta advertencia es generalmente aceptada. El CHMP apoyó la inclusión de esta advertencia en el RCP armonizado.

El CHMP consideró que es una buena práctica médica considerar la administración subcutánea en personas con trombocitopenia o un trastorno hemorrágico. En la mayoría de los RCP se había incluido una declaración en este sentido con divergencias menores. Las publicaciones presentadas demostraron que más del 95 % de los pacientes que recibieron la vacuna por vía subcutánea desarrollaron un título elevado de anticuerpos contra el VHA, aunque inferior al de los que recibieron la vacuna intramuscular (IM). El CHMP consideró que esta información, junto con la posible administración excepcional de Havrix en personas con trombocitopenia o un trastorno hemorrágico, debía reflejarse en esta sección.

En algunos Estados miembros también se había incluido un texto en el que se especificaba que Havrix puede administrarse a personas infectadas por el VIH o que la seropositividad frente a la hepatitis A no es una contraindicación. De acuerdo con las recomendaciones de la Directriz de la Comisión sobre el RCP, una declaración de este tipo que no constituya una advertencia o precaución especial de empleo normalmente no se incluye en el RCP y, por tanto, no se incluyó en el texto armonizado.

Excipientes

En la mayoría de los Estados miembros se habían incluido declaraciones sobre las cantidades de fenilalanina por dosis, el consiguiente riesgo para las personas con fenilcetonuria (PKU) y las cantidades de sodio y potasio por dosis (esencialmente «sin sodio» y «sin potasio»), con pequeñas variaciones. Estas se adaptaron al anexo de la directriz de la Comisión Europea sobre los excipientes

(2024)⁴, expresando además por separado las cantidades de fenilalanina en la formulación para adultos y la pediátrica, de manera que sea claramente visible para los profesionales sanitarios.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En la mayoría de los Estados miembros se había incluido una declaración relativa a que no cabía esperar interferencia con las respuestas inmunes en los casos de utilización con otras vacunas inactivadas y a la posibilidad de administración concomitante con determinadas vacunas. El CHMP consideró que esta afirmación estaba justificada por los datos y respaldó su inclusión en el RCP armonizado.

En todos los Estados miembros menos uno se habían incluido declaraciones sobre la posible administración concomitante de inmunoglobulinas, dado que las tasas de seroconversión se mantienen invariables, aunque los títulos de anticuerpos pueden ser más bajos. Esto se consideró justificado y se mantuvo en el texto armonizado. En un Estado miembro, la afirmación va precedida del texto: «Si se desea una protección inmediata contra la hepatitis A, se puede considerar la administración concomitante con gammaglobulina al administrar la primera dosis de la vacuna». Los datos se consideraron insuficientes para respaldar esta parte de la declaración sobre la administración concomitante de inmunoglobulinas, por lo que no se mantuvo en el texto armonizado.

En la mayoría de los Estados miembros se había incluido una declaración sobre la necesidad de utilizar diferentes jeringas y agujas en caso de que se considerase la administración concomitante de vacunas inyectables o de inmunoglobulinas, lo que también debe hacerse en diferentes lugares de inyección. Esto se considera una práctica común. Por tanto, se consideró apropiado mantenerla en el texto armonizado.

Sección 4.6 – Fertilidad, embarazo y lactancia

En todos los Estados miembros se habían incluido declaraciones sobre el embarazo y la lactancia con pequeñas diferencias. Sin embargo, el CHMP consideró que la información sobre el embarazo y la lactancia debía justificarse con más detalle para reflejar los datos clínicos y no clínicos disponibles. Por consiguiente, se solicitó al TAC que armonizara el texto con el documento *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling* [Directriz sobre la evaluación del riesgo de los medicamentos para la reproducción humana y la lactancia: de los datos al etiquetado] (EMA/CHMP/203927/2005)⁵ y que incluyera una referencia cruzada a la sección 5.3.

Sección 4.7 – Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En todos los Estados miembros se había señalado que la influencia de Havrix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas era inexistente o insignificante, con pequeñas variaciones. Se adaptó a la plantilla del QRD.

Sección 4.8 – Reacciones adversas

La presentación del perfil de seguridad no se armonizó en todos los RCP nacionales. De acuerdo con la directriz sobre el RCP, el CHMP consideró que las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos debían presentarse en una única tabla. Sin embargo, se considera aceptable utilizar notas a pie de página para identificar las reacciones adversas notificadas únicamente con una formulación o con una diferencia de frecuencia en cada formulación. Se utilizó la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se recalcularon las frecuencias sobre la base de los datos de veintiséis estudios, incluidos los realizados con Havrix 720 y con Havrix 1440.

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)

No se consideró establecida una relación causa-efecto entre los acontecimientos adversos «neuritis, incluido el síndrome de Guillain-Barré y la mielitis transversa» y la administración de Havrix, de conformidad con el último informe periódico de seguridad (PSUSA/00001596/201901). Por lo tanto, no se incluyó en la tabla armonizada.

No fue necesaria una actualización de los términos enumerados en la sección de datos posteriores a la comercialización del RCP armonizado, aunque se incluyeron las frecuencias calculadas.

Sección 4.9 – Sobredosis

En esta sección no se observaron diferencias importantes entre los RCP nacionales. Se han notificado casos de sobredosis durante la vigilancia poscomercialización y el hecho de que los acontecimientos adversos notificados después de la sobredosis fueran similares a los notificados con la administración normal de la vacuna se consideró aceptable para su inclusión en el RCP armonizado.

Sección 5:

Los textos relativos a la clasificación ATC y al mecanismo de acción propuesto en el RCP armonizado ya se habían incluido en la mayoría de los RCP y se aceptaron. El texto relativo a la respuesta inmune propuesto en el RCP armonizado estaba incluido en la mayoría de los Estados miembros. El TAC incluyó declaraciones relacionadas con la respuesta inmune generada a partir de estudios clínicos con adultos y estudios clínicos con niños de entre 1 y 18 años de edad. El CHMP consideró que la mención de que la seroconversión era menor que el periodo medio de incubación de la hepatitis A era arbitraria y no se basaba en pruebas. Por tanto, no se mantuvo en el texto armonizado. Aunque se disponía de datos limitados, el CHMP consideró que debía notificarse la información pertinente disponible en niños menores de 1 año. Es un hecho conocido que los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) corren riesgo de contraer la hepatitis A, por lo que el CHMP solicitó que se incluyeran los resultados de los ensayos clínicos y las publicaciones científicas que demuestran la eficacia (inmunogenicidad) de la vacuna en este grupo específico. Las declaraciones sobre la innecesaria vacunación de recuerdo en sujetos inmunocompetentes después de un ciclo de vacunación de dos dosis —ya incluidas en todos los Estados miembros menos uno— se aceptaron porque los datos demostraban la capacidad de la vacuna para estimular la producción de anticuerpos persistentes y que se induce una memoria inmunitaria duradera. En el RCP armonizado se introdujeron los resultados de toxicidad para la reproducción obtenidos con la vacuna Twinrix (la vacuna combinada de GSK contra el VHA y el VHB).

Otras secciones del RCP

De acuerdo con la plantilla del QRD y la directriz sobre el RCP, la declaración «Este medicamento no debe mezclarse con otros», propuesta en la sección 4.5 del RCP armonizado, se encontraba en la sección 6.2. No se han armonizado otras secciones, ya que se considera que deben adaptarse a escala nacional.

Etiquetado

Las modificaciones realizadas en el RCP se han reflejado en el etiquetado; sin embargo, la mayor parte de las secciones se han dejado para ser completadas en cada país.

Prospecto

El prospecto se modificó de acuerdo con los cambios realizados en el RCP, adaptando el lenguaje y teniendo en cuenta la pertinencia de la información para los pacientes.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha examinado las divergencias detectadas en el caso de Havrix y denominaciones asociadas en cuanto a la indicación, posología y forma de administración, advertencias y precauciones especiales de empleo y reacciones adversas, así como las secciones restantes de la información sobre el producto.
- El Comité ha revisado la totalidad de los datos presentados por el TAC en apoyo de la armonización propuesta de la información sobre el producto, incluidos los ensayos clínicos patrocinados por el TAC, la bibliografía científica y las directrices de consenso.
- El Comité ha aceptado la información armonizada sobre el producto para Havrix y denominaciones asociadas.

Por consiguiente, el CHMP recomendó que se modificasen los términos de las autorizaciones de comercialización de Havrix y denominaciones asociadas (véase el anexo I), cuya información de producto se recoge en el anexo III.

El CHMP, en consecuencia, concluyó que la relación riesgo/beneficio de Havrix y denominaciones asociadas sigue siendo favorable, sujeta a los cambios aprobados en la información sobre el producto.