

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Havrix-valmiste ja sen muut kauppanimet ovat kokonaiseen hepatiitti A -virioniin (kanta HM175) perustuvia, formaldehydillä inaktivoituja, alumiiniin adsorboituja rokotteita. Havrix-valmistetta on saatavilla kahtena eri vahvuutena: Havrix 1440 Adult ja Havrix 720 Junior.

Aikuisille tarkoitettu vahvuus sisältää 1 440 ELISA-yksikköä (EL.U) inaktivoitua hepatiitti A -viruksantigeeniä adsorboituna 0,5 mg:aan alumiinihydroksidin muodossa olevaa alumiinia 1,0 ml:n tilavuudessa.

Lapsille tarkoitettu vahvuus sisältää 720 ELISA-testin yksikköä (EL.U) inaktivoitua hepatiitti A -viruksen antigeeniä, joka on adsorboitu 0,25 mg:aan alumiinihydroksidin muodossa olevaa alumiinia 0,5 ml:n tilavuudessa. Lapsille tarkoitettun annoksen vahvuus on puolet aikuisen annoksesta.

Havrix 1440 Adult on saanut myyntiluvan EU:ssa ensimmäisen kerran vuonna 1993 ja Havrix 720 Junior vuonna 1997. Valmisteilla on tällä hetkellä myyntilupa aikuisten ja lasten aktiiviseen immunisaatioon hepatiitti A -virusta vastaan seuraavissa 26:ssa Euroopan unionin (EU:n) jäsenvaltiossa: Alankomaissa, Belgiassa, Bulgariassa, Espanjassa, Irlannissa, Italiassa, Itävallassa, Kreikassa, Kyproksessa, Latviassa, Liettuassa, Luxemburgissa, Maltassa, Portugalissa, Puolassa, Ranskassa, Romaniassa, Ruotsissa, Saksassa, Slovakiassa, Sloveniassa, Suomessa, Tanskassa, Tšekissä, Unkarissa ja Virossa sekä Islannissa ja Norjassa. Maailmanlaajuisesti niillä on myyntilupa yli 85 maassa. Myyntiluvan haltija GlaxoSmithKline Biologicals SA-konserni on tehnyt analyysin 26:ssa EU:n jäsenvaltiossa käytössä olevien Havrix 1440 Adult- ja Havrix 720 Junior -valmisteiden kansallisten valmisteyhteenvedojen englanninkielisten käännösten välisistä eroavaisuuksista. Ilmoituksen mukaan suurimmat erot havaittiin valmisteyhteenvedon kohdissa 4.1, 4.2, 4.4 ja 4.8, mutta eroavaisuuksia oli myös valmisteyhteenvedon kohdissa 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 ja 5.3.

Näiden edellä mainitun lääkevalmisteen myyntilupaa koskevien eroavaisuuksien vuoksi myyntiluvan haltija ilmoitti Euroopan lääkevirastolle 21. elokuuta 2023 direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 1 kohdan mukaisen lausuntomenettelyn aloittamisesta. Menettelyn tarkoituksena oli yhdenmukaistaa hepatiitti A -rokote Havrixin ja sen muiden kauppanimien valmistetiedot Euroopan unionin jäsenvaltioissa.

Ilmoituksen yhteydessä myyntiluvan haltija toimitti yhteenvedon havaituista eroavaisuuksista sekä ehdotuksen yhdenmukaistetuksi valmisteyhteenvedoksi ja lausuntopyyntöä tukevat tiedot.

Tiivistelmä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean tieteellisestä arvioinnista

Jäljempänä käsitellään tarkemmin vain tärkeimpiä muutoksia. Yhdenmukaistettu valmisteyhteenvedo on kuitenkin esitetty liitteessä III.

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

Käyttöaiheen kattama sairaus:

Käyttöaiheen ensimmäinen osa, jossa kerrotaan, että Havrix on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon hepatiitti A -viruksen (HAV) aiheuttamaa infektiota vastaan, oli lähes samanlainen kaikissa jäsenvaltioissa, ja siinä oli vain vähäisiä kielellisten erityispiirteistä johtuvia eroja. Myyntiluvan haltija toimitti Havrixin immunogeenisuuden ja tehon hepatiitti A -viruksen aiheuttamaa infektiota vastaan tueksi tutkimuksia, joissa oli tutkittu Havrix Adult- ja Havrix Junior -valmisteita, sekä tutkimuksia, joissa rokotetta oli käytetty vertailuvalmisteena, kliinisen kehitysohjelman, jossa Havrix-valmistetta oli käytetty vertailuvalmisteena, ja kirjallisuudessa julkaistuja tutkimuksia.

Ihmiselle tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että toimitetut tiedot kliinisistä tutkimuksista ja kirjallisuudesta tukevat hepatiitti A -rokotteen immunogeenisuutta ja tehoa Hepatiitti A -infektioiden ehkäisyssä, ja hyväksyi ehdotetun yhtenäistetyn tekstin.

Ikäjakama

Tietoja kahden Havrix-valmisteen (Adult ja Junior) kohdepopulaatioiden ikärajoista ei ollut yhtenäistetty kansallisissa valmisteyhteenvedoissa. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että tulokset tutkimuksista, joissa arvioitiin lasten immunisaatiota Havrix 720 Junior -valmisteella toisen elinvuoden aikana, osoittivat valmisteen soveltuvuuden yhden vuoden ikäisten lasten immunisaatioon hepatiitti A:ta vastaan.

Havrix 1440 -valmisteen käytön suositeltavuutta vähintään 16-vuotiailla nuorilla tuki yhdistetty analyysi, jossa esitettiin Havrix 720 -valmisteen immunogeenisuustiedot ikäryhmittäin (1–6-vuotiaat, 7–9-vuotiaat, 10–12-vuotiaat, 13–15-vuotiaat ja 16–18-vuotiaat). Vaikka 16–18-vuotiaiden ikäryhmän immuunivaste lapsille tarkoitetun annoksen saamisen jälkeen oli vielä riittävä, nämä tiedot tukevat yleistä käyttöaihetta, jonka mukaan 16-vuotiaasta alkaen tulisi käyttää mieluiten Havrix 1440 Adult -valmistetta. Tiedot tukevat kuitenkin myös mahdollisuutta antaa 16–18-vuotiaille nuorille Havrix 720 Junior -valmistetta.

Ihmiselle tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että ehdotettu käyttöaihe on hyväksyttävä ja että se vastaa Euroopan komission valmisteyhteenvedoa koskevaa ohjetta¹ sekä lääkinnällisen käyttöaiheen sanamuotoa koskevaa ohjetta "Wording of therapeutic indication" (EMA/CHMP/483022/2019), kun kullekin vahvuudellen lisättiin erilliset tekstit selventämään, missä ikäryhmissä niitä voidaan käyttää, ja poistettiin lisämaininta potilaista, joilla on altistumisriski, ja tavanomainen huomautus, että käytön on vastattava virallista suositusta.

Käyttöaiheesta poikkeavan käytön kieltämistä koskevaa mainintaa "*Havrix ei estä muiden taudinaiheuttajien, kuten hepatiitti B-, hepatiitti C- ja hepatiitti E -viruksen tai muiden patogeenien aiheuttamia maksainfektioita*" pidettiin hyväksyttävänä kaikissa valmisteyhteenvedoissa, mutta se oli niiden eri kohdissa. Ihmiselle tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että asianmukainen kohta tälle maininnalle on 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Annostus

Edellisessä kohdassa käsiteltyjen tutkimusten tietojen perusteella katsottiin selvennetyksi, että vaikka Havrix 720 Junior -valmiste on tarkoitettu käytettäväksi 1–15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, tarvittaessa sen käyttöä myös 16–18-vuotiailla nuorilla voidaan pitää hyväksyttävänä. Havrix 1440 Adult -valmiste on tarkoitettu käytettäväksi aikuisilla ja vähintään 16-vuotiailla nuorilla.

Edellä olevassa kohdassa kuvatuista tutkimuksista sekä prospektiivisesta vertailevasta tutkimuksesta, jossa tutkittiin aikuisia, joiden toisen annoksen saaminen viivästyi enintään 5,5 vuotta, saatujen tietojen perusteella valmisteyhteenvedossa säilytettiin tiedot siitä, minkä ajan sisällä perus- ja tehosterokotus tulee antaa, ja tiedot viivästyneestä toisesta annoksesta. Nämä tiedot olivat jo kolmea lukuun ottamatta kaikkien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa.

Havrix-valmisteen vaihtokelpoisuus muiden inaktivoitua hepatiitti A -virusta sisältävien rokotteiden kanssa sisältyy Maailman terveysjärjestön (WHO) vuoden 2022² kannanottoon hepatiitti A -rokotteista. Yhdenmukaistettuun valmisteyhteenvedoon lisättiin maininta valmisteiden keskinäisestä vaihtokelpoisuudesta.

Iäkkäiden potilaiden annostuksen hyväksyttävyys perustuu tietoihin, joita hepatiitti A -rokotteista on maailmanlaajuisesti saatavilla (WHO:n kannanotto hepatiitti A -rokotteisiin, 2022). Annostusta

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

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

ei tarvitse muuttaa, ja tähän kohtaan lisättiin maininta Havrix-valmisteen käyttöä tässä potilasryhmässä koskevien tietojen rajallisuudesta.

Lapsipotilaiden osalta ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea hyväksyi maininnan, jonka mukaan Havrix 720 Junior -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiailla lapsilla ei ole vahvistettu, mutta pyysi QRD-mallipohjan mukaisesti, että valmisteyhteenvedoon lisätään ristiviittaus kohtaan 5.1, jossa kuvataan tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot, vaikka annostussuositusta ei voida antaa.

Antotapa

Kaikkien jäsenmaiden valmisteyhteenvedoissa Havrix-valmisteen antopaikoiksi oli ilmoitettu pienillä lapsilla reiden anterolateraalinen osa ja aikuisilla, nuorilla ja lapsilla hartialihaksen alue. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea kuitenkin pyysi lisäämään erillisen tekstin kummankin rokoteannoksen yhtenäistettyihin valmisteyhteenvedoihin. Pienillä lapsilla antopaikka määräytyy fyysisen kehitysvaiheen mukaan. Lisäksi yhtenäistettyyn valmisteyhteenvedoon lisättiin maininta *"Antopaikoista riippumatta injeksiokohtaa on painettava voimakkaasti (iho hieromatta) vähintään kahden minuutin ajan injektion jälkeen"*. Kaikissa valmisteyhteenvedoissa jo olleita ja hyväksytyjä mainintoja siitä, että rokotetta ei tule antaa gluteaaliaalueelle (pakaraan) tai suonensisäisesti, pidettiin tarkoituksenmukaisina ja ne säilytettiin. Koska ihonalainen tai ihonsisäinen antotapa saattaa johtaa vähemmän optimaaliseen hepatiitti A -vasta-aine-vasteeseen, maininta, ettei tällaista antotapaa tulisi käyttää, sisältyi jo useimpien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoihin ja se säilytettiin niissä. On kuitenkin hyvän lääketieteellisen käytännön mukaista harkita tätä antotapaa, jos potilaalla on trombosytopenia tai verenvuotohäiriö. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että kohtaan 4.4 on lisättävä tätä koskeva maininta.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Tavanomainen vasta-aihe eli yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, eli tässä tapauksessa neomysiinille, oli jo mainittu kaikkien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa, mutta maininnan sanamuodoissa oli pieniä eroja (esimerkiksi 10 jäsenvaltiossa viitattiin "jäämiin", "komponenttiin" tai "aineosaan"). Maininta säilytettiin, ja se yhtenäistettiin QRD-mallipohjan ja Euroopan komission valmisteyhteenvedoa koskevan ohjeen kanssa. Lisäksi kolmen jäsenvaltion valmisteyhteenvedossa mainittiin yliherkkyys formaldehydille. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että Euroopan komission ohjeessa ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntipäälyysmerkinnöissä ja pakkausselosteessa mainittavista apuaineista (2018)³ edellytetään näiden apuaineiden luettelemista vain valmisteissa, jotka on tarkoitettu paikallisesti ja suun kautta annettaviksi. Komitea kuitenkin katsoi, ettei mahdollista reaktiota potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt yliherkkyys formaldehydille parenteraalisen antamisen jälkeen, voida jättää mainitsematta, koska aiempi reaktio voi mahdollisesti viitata vakavamman reaktion riskiin. Siksi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että Havrix-valmisteen käytölle on vasta-aiheista myös se, että henkilö on yliherkkä formaldehydille.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset suositukset

Kohtaan lisättiin varoitus, joka koski suositusta lykätä Havrix-valmisteen antamista henkilöille, joilla on äkillinen vähäistä vakavampi kuumeinen infektio tauti. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että tällä varoituksella ilmoitetaan terveydenhuollon ammattilaisille, että rokotuksen mahdollista lykkäystä on arvioitava potilaan oireiden perusteella. Näin ollen Euroopan komission valmisteyhteenvedoa koskevien ohjeiden mukaisesti seikkaa ei ole tarpeen sisällyttää vasta-aiheisiin, vaan se tulisi mainita varoituksissa ja käyttöön liittyvissä varotoimissa.

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

Havrix-valmistetta ei saa missään olosuhteissa antaa suonensisäisesti, ja asianmukaiseksi kohdaksi tätä seikkaa koskevalle maininnalle katsottiin 4.2. Siksi tämä tieto ei ole yhdenmukaistetussa valmisteyhteenvedossa kohdassa 4.4.

Kuten kaikkien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa oli jo mainittu, harvinaisissa tapauksissa esiintyvä anafylaktinen reaktio edellyttää varotoimena valvontaa ja helposti saatavilla olevaa lääketieteellistä hoitoa rokotteen antamisen jälkeen. Tämä tieto säilytettiin valmisteyhteenvedossa ja siihen lisättiin maininta, että havainnointia tulee jatkaa vähintään 15 minuuttia rokotuksen jälkeen.

Kaikkien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa esiintyi pyörtymistä koskeva varoitus, mutta varoituksen tarkka sanamuoto vaihteli jonkin verran. Sanamuoto yhdenmukaistettiin 26. lokakuuta 2012 tehdyn ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean päätelmän kaikkia injektoitavia GSK-rokotteita koskevasta työn jakamisen menettelystä (EMA/H/C/xxx/WS/0153) kanssa.

Yhtä lukuun ottamatta kaikkien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa oli varoitus tehoon liittyvistä epävarmuustekijöistä henkilöillä, joiden hepatiitti A -infektio oli itämisvaiheessa. Myyntiluvan haltija ei ole täsmentänyt hepatiitti A -infektion itämisajan pituutta, koska sitä ei ole selvästi määritetty. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että kliininen näyttö, joka tukee Havrix-valmisteen käyttöä altistuksen jälkeisenä tehokkaana ennaltaehkäisevänä hoitona kaikissa ikäryhmissä, on riittämätöntä ja epäselvää, ja koska kliiniset tiedot eivät osoita täyttä suojaa itämisaikana, piti varoitusta aiheellisenä.

Kahden jäsenvaltion valmisteyhteenvedoihin lisättiin varoitus siitä, että, kuten kaikkien rokotteiden osalta, kaikilla rokotetuilla ei välttämättä saavuteta suojaavaa immuunivastetta, ja tämä varoitus katsottiin yleisesti hyväksyttäväksi. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea kannatti tämän varoituksen sisällyttämistä yhtenäistettyyn valmisteyhteenvedoon.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että on hyvän lääketieteellisen käytännön mukaista harkita ihonalaista antoa henkilöillä, joilla on trombosytopenia tai verenvuotohäiriö. Tämä maininta sisältyi vähäisin eroavuuksin suurimpaan osaan valmisteyhteenvedoista. Toimitetut julkaisut osoittavat, että yli 95 prosentilla potilaista, jotka saivat rokotteen ihonalaisesti, kehittyi korkea hepatiitti A -vasta-ainetitteri, vaikka se olikin pienempi kuin lihaksensisäisellä rokotteella. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että nämä tiedot sekä Havrix-valmisteen mahdollinen poikkeava antotapa henkilöille, joilla on trombosytopenia tai verenvuotohäiriö, on tuotava esiin tässä kohdassa.

Joidenkin jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa oli myös sanamuoto, jonka mukaan Havrix-valmistetta voidaan antaa henkilöille, joilla on HIV-tartunta, tai jonka mukaan seropositiivisuus hepatiitti A:ta vastaan ei ole vasta-aihe. Euroopan komission valmisteyhteenvedoja koskevan ohjeen suositusten mukaisesti sellaisia mainintoja, joihin ei liity varoitusta tai erityistä varotoimea, ei yleensä sisällytetä valmisteyhteenvedoon. Siksi ne poistettiin yhtenäistetyistä tekstistä.

Apuaineet

Useimpien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa oli mainittu fenyylialaniinin määrä annosta kohti ja siihen liittyvä fenyyliketonuriaa (PKU) sairastaville henkilöille aiheutuva riski sekä natriumin ja kaliumin määrä annosta kohti (käytännössä ”natriumiton” ja ”kaliumiton”). Maininnoissa oli pieniä eroja. Nämä maininnat yhdenmukaistettiin Euroopan komission apuaineita koskevan ohjeen (2024)⁴ liitteen kanssa niin, että aikuisille ja lapsille tarkoitetuissa valmisteissa ilmaistaan erikseen myös fenyylialaniinin määrä, jotta tieto olisi selkeästi terveydenhuollon ammattilaisten nähtävissä.

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

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Useimpien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa oli maininta siitä, että immuunivasteeseen ei todennäköisesti aiheudu häiriöitä, vaikka rokotetta käytettäisiin yhdessä muiden inaktivoitua virusta sisältävien rokotteiden kanssa, ja siitä, että tiettyjä rokotteita voidaan antaa samanaikaisesti. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi toimitettujen tietojen perusteella, että maininta oli perusteltu, ja tuki sen sisällyttämistä yhtenäistettyyn valmisteyhteenvedoon.

Yhtä lukuun ottamatta kaikkien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa oli maininta immunoglobuliinien mahdollisesta samanaikaisesta antamisesta, sillä serokonversion suuruus pysyi muuttumattomana, vaikka vasta-ainetitterit saattoivat olla alhaisempia. Komitea tuki tätä mainintaa ja se säilytettiin yhdenmukaistetussa tekstissä. Yhdessä jäsenvaltiossa mainintaa edeltää virke: ”Jos halutaan välitön suoja hepatiitti A:ta vastaan, voidaan harkita gammaglobuliinin antamista samanaikaisesti ensimmäisen rokoteannoksen kanssa.” Tietojen ei katsottu tukevan riittävästi tätä immunoglobuliinin samanaikaista käyttöä koskevaa maininnan osaa, joten se poistettiin yhtenäistetyistä tekstistä.

Valtaosassa jäsenvaltioista valmisteyhteenvedossa oli maininta, että harkittaessa useampien injektoitavien rokotteiden tai immunoglobuliinien samanaikaista antoa on tarpeen käyttää eri ruiskuja ja neuloja ja annettava injektio eri kohtiin. Tätä pidetään tavanomaisena käytäntönä. Näin ollen maininta katsottiin aiheelliseksi säilyttää yhtenäistetyssä tekstissä.

Kohta 4.6: Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kaikissa jäsenvaltioissa valmisteyhteenvedoissa oli raskautta ja imetystä koskeva maininta, mutta niissä oli pieniä eroja. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea kuitenkin katsoi, että raskautta ja imetystä koskevia tietoja tulisi perustella tarkemmin saatavilla olevan kliinisen ja ei-kliinisen tutkimustiedon pohjalta. Siksi myyntiluvan haltijaa pyydettiin yhtenäistämään sanamuoto lääkevalmisteista ihmisen lisääntymiselle ja imetykselle aiheutuvien riskien arviointia koskevan ohjeen (”Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: From data to labelling”, EMEA/CHMP/203927/2005⁵) kanssa ja lisäämään ristiviite kohtaan 5.3.

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kaikkien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa oli pienin variaatioin maininta Havrix-valmisteen vähäisestä tai olemattomasta vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Maininta yhtenäistettiin QRD-mallipohjan kanssa.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin esitystapaa ei ollut yhtenäistetty kansallisissa valmisteyhteenvedoissa. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on esitettävä yhdessä taulukossa valmisteyhteenvedoja koskevan ohjeen mukaisesti. Kuitenkin alaviitteiden käyttöä pidettiin hyväksyttävänä niiden haittavaikutusten tunnistamiseksi, jotka on ilmoitettu vain yhden formulaation osalta tai joiden esiintymistiheydessä on eroja eri formulaatioiden välillä. Yhdenmukaistuksessa käytettiin MedDRAn elinjärjestelmäluokitusta ja esiintymistiheydet laskettiin uudelleen 26 tutkimuksen tulosten perusteella. Tutkimuksissa tutkittiin sekä Havrix 720- että Havrix 1440 -valmistetta.

Haittatapahtumien ”neuriitti, kuten Guillain-Barrén oireyhtymä ja transversaalimyeliitti” ja Havrix-valmisteen antamisen välistä syy-yhteyttä ei katsottu voitavan vahvistaa viimeisimmän määräämääräisen turvallisuuskatsauksen arvioinnin (PSUSA/00001596/201901) tietojen perusteella. Näin ollen sitä ei sisällytetty yhtenäistettyyn taulukkoon.

⁵ [Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: from Data to Labelling \(europa.eu\)](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32005_0005%2F0001%2F01)

Markkinoille tulon jälkeisiä tietoja koskevassa kohdassa lueteltuja termejä ei tarvinnut päivittää yhtenäistetyssä valmisteyhteenvedossa, mutta tietoihin lisättiin uudelleenlasketut esiintymistiheydet.

Kohta 4.9: Yliannostus

Kansallisissa valmisteyhteenvedoissa ei ollut merkittäviä eroja tässä kohdassa. Markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa on ilmoitettu yliannostustapauksista, ja yliannostuksen jälkeen ilmoitettujen haittatapahtumien katsottiin olevan samanlaisia kuin normaalin rokoteannoksen, ja niiden sisällyttämistä yhdenmukaistettuun valmisteyhteenvedoon pidettiin hyväksyttävänä.

Kohta 5

Anatomis-terapeuttis-kemiallisen luokittelujärjestelmän ja vaikutusmekanismin yhdenmukaistettuun valmisteyhteenvedoon ehdotettu sanamuoto oli jo sama kuin useimmissa valmisteyhteenvedoissa, ja teksti hyväksyttiin. Yhtenäistetyssä valmisteyhteenvedossa ehdotettu immuunivasteen sanamuoto vastasi useimpien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoa. Myyntiluvan haltija lisäsi maininnat immuunivasteesta, joka oli havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana aikuisia, sekä kliinisistä tutkimuksista, joissa oli mukana 1–18-vuotiaita lapsia. Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi maininnan, että serokonversio oli lyhyempi kuin hepatiitti A:n keskimääräinen itämisaika, olevan mielivaltainen ja näyttöön perustumaton. Siksi tätä mainintaa ei säilytetty yhtenäistetyssä tekstissä. Vaikka tietoja oli saatavilla vain vähän, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että saatavilla olevat alle 1-vuotiaisiin lapsiin liittyvät tiedot on ilmoitettava. Tiedetään, että kroonisia maksasairauksia (CLD) sairastavilla potilailla on hepatiitti A -infektion riski. Siksi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea pyysi toimittamaan tulokset kliinisistä tutkimuksista ja tieteellisistä julkaisuista, joissa osoitetaan rokotteen teho (immunogeenisuus) tässä erityisryhmässä. Yhtä lukuun ottamatta kaikkien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa oli maininta siitä, että kahden annoksen rokotussarjan antamisen jälkeen immunokompetentit potilaat eivät tarvinneet enää tehosterokotuksia. Nämä maininnat hyväksyttiin, koska tiedot osoittivat, että rokote pystyi stimuloimaan pysyvien vasta-aineiden tuotantoa ja että aikaan saatiin pitkäkestoinen immuunimuisti. Twinrix-rokotteesta (GSK:n hepatiitti A - ja hepatiitti B -yhdistelmärokote) saadut lisääntymistoksisuutta koskevat tulokset sisällytettiin yhtenäistettyyn valmisteyhteenvedoon.

Muut valmisteyhteenvedon kohdat

Yhtenäistetyssä valmisteyhteenvedossa kohtaan 4.5 ehdotettu maininta ”Tätä rokotetta ei saa sekoittaa muiden rokotteiden kanssa” oli QRD-mallipohjan ja valmisteyhteenvedoa koskevan ohjeen mukaisesti kohdassa 6.2. Muita kohtia ei ole yhtenäistetty, koska katsottiin, että niitä olisi muokattava kansallisesti.

Myyntipäällysmerkinnät

Valmisteyhteenvedoon tehdyt muutokset otettiin huomioon myyntipäällysmerkinnöissä yhdenmukaisesti, mutta useimmat kohdat jätettiin täytettäväksi kansallisesti.

Pakkausseloste

Pakkausselostetta muutettiin valmisteyhteenvedoon tehtyjen muutosten mukaisesti mukauttamalla sanamuotoja ja ottamalla huomioon tietojen merkittävyys potilaille.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn.

- Komitea tarkasteli Havrix-valmisteen ja sen muiden kauppanimien käyttöaiheeseen, annostukseen ja antotapaan, varoituksiin ja käyttöön liittyviin varotoimiin, haittavaikutuksiin sekä valmistetietojen muihin kohtiin liittyviä havaittuja eroja.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut valmistetietojen ehdotetun yhdenmukaistamisen tueksi, kuten myyntiluvan haltijan rahoittamat kliiniset tutkimukset, tieteellisen kirjallisuuden ja konsensukseen perustuvat ohjeet.
- Komitea hyväksyi Havrix-valmisteen ja sen muiden kauppanimien yhdenmukaistetut valmistetiedot.

Näin ollen ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea suositteli Havrix-valmisteen ja sen muiden kauppanimien (ks. liite I) myyntilupien ehtojen muuttamista. Näiden valmisteiden valmistetiedot esitetään liitteessä III.

Näin ollen ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että Havrix-valmisteen ja sen muiden kauppanimien hyöty-haittatasapaino on yhä suotuisa, edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään edellä hyväksytyt muutokset.