

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Havrix i pridružena imena cjepiva su protiv viriona (cijele virusne čestice) hepatitisa A (soja HM175), inaktivirana formaldehidom i adsorbirana na aluminij. Havrix dolazi u dvije jačine: Havrix 1440 Adult za odrasle i Havrix 720 Junior za djecu.

Jačina za odrasle osobe sadrži 1440 jedinica ELISA (EL.U) inaktiviranog virusnog antigena hepatitisa A adsorbiranog na 0,5 mg aluminija u obliku aluminijeva hidroksida, u volumenu od 1,0 ml.

Jačina za pedijatrijsku populaciju sadrži 720 jedinica ELISA (EL.U) inaktiviranog virusnog antigena hepatitisa A adsorbiranog na 0,25 mg aluminija u obliku aluminijeva hidroksida, u volumenu od 0,5 ml. To je pola doze za odrasle osobe.

Cjepiva Havrix 1440 Adult i Havrix 720 Junior prvi su put odobrena u EU-u 1993., odnosno 1997. Trenutačno su odobrena za aktivnu imunizaciju protiv virusa hepatitisa A u odraslih i djece u sljedećih 26 država članica Europske unije (EU): Austriji, Belgiji, Bugarskoj, Cipru, Češkoj, Danskoj, Estoniji, Finskoj, Francuskoj, Grčkoj, Irskoj, Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, Mađarskoj, Malti, Nizozemskoj, Njemačkoj, Poljskoj, Portugalu, Rumunjskoj, Slovačkoj, Sloveniji, Španjolskoj i Švedskoj, kao i na Islandu i u Norveškoj. Diljem svijeta odobrena su u više od 85 zemalja. Grupacija trgovačkih društava GlaxoSmithKline Biologicals SA, koja je nositelj odobrenja za stavljanje u promet, provela je analizu razlika između prijevoda s engleskog svih nacionalnih sažetaka opisa svojstava lijeka 26 država članica EU-a za Havrix 1440 Adult i Havrix 720 Junior. U skladu s obavijesti, glavna odstupanja utvrđena su u dijelovima 4.1, 4.2, 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka, no odstupanja postoje i u dijelovima 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 i 5.3 sažetka.

S obzirom na te razlike u pogledu odobrenja prethodno navedenog lijeka, nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavijestio je 21. kolovoza 2023. Europsku agenciju za lijekove (EMA) o postupku upućivanja u skladu s člankom 30. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ radi usklađivanja informacija o lijeku za svoje cjepivo Havrix protiv hepatitisa A i pridružena imena u svim državama članicama EU-a.

U tom je pogledu nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio pregled utvrđenih razlika, zajedno s predloženim usklađenim informacijama o lijeku i popratnim podacima.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

U nastavku su detaljno opisane samo glavne izmjene. Međutim, usklađene informacije o lijeku navedene su u Prilogu III.

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Stanje obuhvaćeno indikacijom:

Prvi dio terapijske indikacije, u kojem se opisuje da je Havrix indiciran za aktivnu imunizaciju protiv infekcije virusom hepatitisa A (HAV), bio je gotovo jednak u svim državama članicama, uz neznatne razlike zbog jezičnih posebnosti. Kako bi se potkrijepila imunogenost i djelotvornost cjepiva Havrix protiv infekcije virusom hepatitisa A (HAV), nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio je ispitivanja provedena s cjepivima Havrix Adults i Havrix Junior, kao i ispitivanja u kojima je cjepivo primijenjeno kao aktivna kontrola, program kliničkog razvoja u kojem se Havrix primjenjuje kao aktivna kontrola i ispitivanja objavljena u literaturi.

CHMP je smatrao da dostavljeni podatci iz kliničkih ispitivanja i literature podupiru imunogenost i djelotvornost cjepiva protiv infekcije HAV-om za sprječavanje takvih infekcija te je potvrdio predloženi usklađeni tekst.

Dobne skupine

Informacije o dobnim granicama ciljnih populacija za dvije formulacije cjepiva Havrix (Adult za odrasle i Junior za djecu) nisu bile usklađene u nacionalnim sažetcima opisa svojstava lijeka. CHMP je smatrao da su rezultati ispitivanja u kojemu se procjenjivala imunizacija cjepivom Havrix 720 Junior u djece u drugoj godini života pokazali njegovu prikladnost za imunizaciju djece u dobi od godinu dana protiv hepatitisa A.

Preporučena primjena cjepiva Havrix 1440 Adult u adolescenata od navršene 16. godine života potkrijepljena je skupnom analizom koja pokazuje podatke o imunogenosti cjepivom Havrix 720 Junior stratificirane prema dobi (1–6 godina, 7–9 godina, 10–12 godina, 13–15 godina i 16–18 godina). Iako je imunosni odgovor u dobnoj skupini od 16 do 18 godina, kada je primijenjena pedijatrijska doza, još uvijek bio primjeren, ti podatci podržavaju opću indikaciju za primjenu, po mogućnosti, cjepiva Havrix 1440 Adult od 16. godine života, ali i dalje podržavaju mogućnost primjene cjepiva Havrix 720 Junior u adolescenata u dobi od 16 do uključivo 18 godina.

CHMP je predloženu indikaciju smatrao prihvatljivom i u skladu sa „Smjernicama o sažetku opisa svojstava lijeka” Europske komisije (EK)¹ i „Tekstom terapijske indikacije” (EMA/CHMP/483022/2019), uz dodavanje zasebnog teksta za svaku jačinu kako bi se pojasnile dobne skupine u kojima se mogu primjenjivati i uklanjanje dodatnog navoda o bolesnicima pod rizikom od izloženosti i uobičajenog navoda da bi primjena trebala biti u skladu sa službenim preporukama.

Izjava za sprječavanje uporabe izvan odobrene indikacije „*Havrix neće spriječiti infekcije hepatitisa uzrokovane drugim agensima poput virusa hepatitisa B, virusa hepatitisa C, virusa hepatitisa E ili drugim patogenima za koje je poznato da inficiraju jetru*” odobrena je u svim sažetcima opisa svojstava lijeka, ali je navedena u različitim dijelovima. CHMP je zaključio da je odgovarajući dio za navođenje ove izjave dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

Doziranje

Na temelju podataka iz ispitivanja opisanih u prethodnom dijelu, pojašnjeno je da, iako je Havrix 720 Junior namijenjen za primjenu u djece i adolescenata u dobi od 1 do uključivo 15 godina, također može biti prihvatljivo da ga se prema potrebi primjenjuje i u adolescenata u dobi od 16 do uključivo 18 godina. Havrix 1440 Adult namijenjen je za primjenu u adolescenata i odraslih osoba u dobi od 16 godina i starijih.

Na temelju podataka iz ispitivanja opisanih u prethodnom dijelu i podataka prospektivnog usporednog ispitivanja u kojem se druga doza odraslim osobama odgađala do 5,5 godina, zadržana je izjava o vremenskom okviru unutar kojeg je potrebno provesti primarno cijepljenje i docijepljivanje, kao i po pitanju odgođene druge doze koja je već bila navedena u sažetcima svih država članica osim njih tri.

Međusobna zamjenjivost cjepiva Havrix s drugim inaktiviranim cjepivima protiv hepatitisa A dio je stajališta Svjetske zdravstvene organizacije o cjepivima protiv hepatitisa A iz 2022.² Izjava o međusobnoj zamjenjivosti uvrštena je u usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka.

Prihvatljivost doziranja u starijoj populaciji temelji se na globalno dostupnim podacima o cjepivima protiv hepatitisa A (dokument sa stajalištem Svjetske zdravstvene organizacije o cjepivima protiv hepatitisa A iz 2022.). Nije potrebna prilagodba doze te je priložena izjava o ograničenim podacima o primjeni cjepiva Havrix u toj populaciji.

U pogledu pedijatrijske populacije, CHMP je odobrio izjavu da nije utvrđena sigurnost i djelotvornost cjepiva Havrix 720 Junior u djece mlađe od godinu dana, ali je u skladu s QRD predloškom zatražio da

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

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

se doda unakrsno upućivanje na dio 5.1 u kojem su navedeni trenutačno dostupni podatci. Međutim, ne može se dati preporuka o doziranju.

Načini primjene

Mjesta primjene navedena u svim državama članicama za Havrix bila su anterolateralni dio bedra u male djece i deltoidno područje u odraslih, adolescenata i djece. Međutim, u usklađenom sažetku opisa svojstava lijeka CHMP je zatražio zaseban tekst za svaku dozu cjepiva. U male djece mjesto primjene ovisi o fizičkom razvoju. Osim toga, u usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka uvrštena je izjava „*Na bilo kojem mjestu primjene treba primijeniti čvrsti pritisak na mjestu ubrizgavanja (bez trljanja) najmanje dvije minute nakon ubrizgavanja*”. Izjave protiv primjene u glutealnom području ili intravaskularno, koje su već odobrene u svim sažetcima opisa svojstava lijeka, smatrale su se prikladnima i stoga su zadržane. Budući da supkutana ili intradermalna primjena može rezultirati smanjenim imunim odgovorom na virus hepatitisa A, izjava protiv takve primjene također je već bila uključena u većini država članica te je zadržana. Međutim, dobra je medicinska praksa razmotriti takvu primjenu u osoba s trombocitopenijom ili poremećajem krvarenja. CHMP smatra da je u dio 4.4 potrebno uvrstiti izjavu u vezi s time.

Dio 4.3 – Kontraindikacije

Standardna kontraindikacija u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar, odnosno u ovom slučaju na neomicin, već je uvrštena u sažetak opisa svojstava lijeka u svim državama članicama s manjim razlikama u tekstu (npr. upućivanje u 10 država članica na „ostatke” ili na bilo koji „sastavni dio” ili „sastojak”). Izjava je zadržana i usklađena s QRD predložkom i Smjernicama Europske komisije o sažetku opisa svojstava lijeka. Osim toga, preosjetljivost na formaldehid spomenuta je u sažetku opisa svojstava lijeka u tri države članice. CHMP je potvrdio da se u Smjernicama EK-a o pomoćnim tvarima u označavanju i uputi o lijeku za lijekove za humanu uporabu (2018.)³ propisuje uvrštenje na popis tih pomoćnih tvari samo za formulacije namijenjene topikalnoj i oralnoj primjeni. Međutim, CHMP je smatrao da se moguća reakcija u osoba s dokazanom preosjetljivosti na formaldehid nakon parenteralne primjene ne može isključiti jer bi mogla izazvati ozbiljniju reakciju. Stoga je CHMP smatrao da bi cjepivo Havrix također trebalo biti kontraindicirano u slučaju preosjetljivosti na formaldehid.

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opće preporuke

Dodano je upozorenje povezano s preporukom za odgođenu primjenu cjepiva Havrix u osoba koje pate od akutne teške febrilne bolesti, ali ne i u slučaju manje infekcije. CHMP je smatrao da se tim upozorenjem zdravstvene radnike obavještuje da, ovisno o simptomima bolesnika, procijene treba li odgoditi cijepljenje. Stoga to nije trebalo navesti kao kontraindikaciju u skladu sa Smjernicama Europske komisije o sažetku opisa svojstava lijeka, no treba biti vidljivo u posebnim upozorenjima i mjerama opreza pri uporabi.

Havrix se ni u kojem slučaju ne smije primjenjivati intravaskularno. Smatra se da je to primjereno navedeno u dijelu 4.2., stoga takva izjava nije zadržana u dijelu 4.4. usklađenog sažetka opisa svojstava lijeka.

Kao što je već navedeno u svim državama članicama, zadržana je mjera opreza u vezi s potrebom za odgovarajućim i lako dostupnim liječenjem i nadzorom u slučaju rijetkog anafilaktičkog događaja nakon primjene cjepiva, uz dodavanje minimalnog razdoblja promatranja nakon cijepljenja od najmanje 15 minuta.

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

Upozorenje na sinkopu uvršteno je u tekst u svim državama članicama s malim razlikama u samoj formulaciji teksta. Tekst je usklađen sa zaključkom CHMP-a od 26. listopada 2012. u vezi sa zajedničkim postupkom odobravanja izmjena (EMA/H/C/xxx/WS/0153) za sva injekcijska cjepiva društva GSK.

Upozorenje o neizvjesnostima u pogledu djelotvornosti u osoba tijekom razdoblja inkubacije infekcije hepatitisom A navedeno je u sažetcima svih država članica osim jedne. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije naveo duljinu razdoblja inkubacije infekcije virusom hepatitisa A jer to nije jasno utvrđeno. CHMP je smatrao da su klinički dokazi koji podupiru primjenu cjepiva Havrix za učinkovitu profilaksu nakon izlaganja u svim dobnim skupinama nedostatni i nepotpuni. Budući da klinički podatci nisu pokazali potpunu zaštitu tijekom razdoblja inkubacije, upozorenje se smatra primjerenim.

Upozorenje na činjenicu da se zaštitni imunosni odgovor možda ne može izazvati kod svih cjepiva, kao i kod svakog cjepiva, navedeno je u dvije države članice i općenito je prihvaćeno. CHMP je podržao uvrštenje tog upozorenja u usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka.

CHMP je smatrao da je dobra medicinska praksa razmotriti supkutanu primjenu u osoba s trombocitopenijom ili poremećajem krvarenja. Izjava o tome uvrštena je u većinu sažetaka opisa svojstava lijeka s manjim odstupanjima. Dostavljene publikacije pokazale su da je više od 95 % bolesnika koji su primili cjepivo supkutanom putem razvilo visok titar protutijela na virus hepatitisa A, iako je on bio niži od titra kada se cjepivo primijenilo intramuskularnim putem. CHMP je smatrao da se ta informacija, zajedno s mogućim iznimnim putem primjene cjepiva Havrix u osoba s trombocitopenijom ili poremećajem krvarenja, treba navesti u ovom dijelu.

U nekim je državama članicama uvršten i tekst u kojem se navodi da se Havrix može davati osobama zaraženima HIV-om ili da seropozitivnost na hepatitis A nije kontraindikacija. U skladu s preporukama iz Smjernica EK-a o sažetku opisa svojstava lijeka takva izjava koja ne predstavlja upozorenje ili konkretnu mjeru opreza pri uporabi obično nije uvrštena u sažetak opisa svojstava lijeka i kao takva nije uvrštena u usklađeni tekst.

Pomoćne tvari

Izjave o količinama fenilalanina po dozi, povezanom riziku za osobe koje imaju fenilketonuriju (PKU) te o količinama natrija i kalija po dozi (uglavnom „bez natrija” i „bez kalija”) bile su navedene u sažetcima većine država članica, s manjim razlikama. Usklađene su s Prilogom Smjernicama EK-a o pomoćnim tvarima (2024.)⁴, a u njima su zasebno izražene i količine fenilalanina u formulacijama za odrasle i u formulacijama za pedijatrijsku primjenu tako da su jasno vidljive zdravstvenim radnicima.

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Izjava o očekivanom nedostatku ometanja imunosnih odgovora u slučaju primjene s drugim inaktiviranim cjepivima i mogućnosti istodobne primjene s posebnim cjepivima navedena je u većini država članica. CHMP je smatrao da je ta izjava opravdana na temelju podataka i podržao njezino uvrštenje u usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka.

Izjave o mogućoj istodobnoj primjeni imunoglobulina uz nepromijenjene stope serokonverzije, iako titri protutijela mogu biti niži, navedene su u svim državama članicama osim jedne. Smatralo se da je to potkrijepljeno te je izjava zadržana u usklađenom tekstu. U sažetku jedne države članice izjavi prethodi sljedeći tekst: „Ako se želi postići trenutna zaštita od hepatitisa A, prilikom primjene prve doze cjepiva može se razmotriti istodobna primjena gama-globulina”. Smatralo se da podatci nisu bili

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

dostatni da bi poduprli taj dio izjave o istodobnoj primjeni imunoglobulina, stoga ona nije zadržana u usklađenom tekstu.

Izjava o potrebi za uporabom različitih štrcaljki i igala pri istodobnoj primjeni injekcijskih cjepiva ili imunoglobulina, koja se također mora provoditi na različitim mjestima primjene injekcije, uvrštena je u sažetke većine država članica te se to smatra uobičajenom praksom. Stoga se smatralo primjerenim zadržati tu izjavu u usklađenom tekstu.

Dio 4.6 – Plodnost, trudnoća i dojenje

Izjave o trudnoći i dojenju navedene su u sažetcima svih država članica s manjim odstupanjima. Međutim, CHMP je smatrao da informacije o trudnoći i dojenju treba dodatno potkrijepiti tako da odražavaju dostupne kliničke i nekliničke podatke. Stoga je od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatraženo da uskladi tekst sa Smjernicama o procjeni rizika lijekova za humanu reprodukciju i dojenje: od podataka do označivanja (EMA/CHMP/203927/2005)⁵ i da uključi unakrsno upućivanje na dio 5.3.

Dio 4.7 – Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Izostanak ili zanemariv utjecaj cjepiva Havrix na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima naveden je u sažetcima svih država članica s manjim razlikama. Usklađen je s QRD predloškom.

Dio 4.8 – Nuspojave

Prikaz sigurnosnog profila nije bio usklađen u nacionalnim sažetcima opisa svojstava lijeka. U skladu sa smjernicama o sažetku opisa svojstava lijeka CHMP je smatrao da nuspojave opisane u kliničkim ispitivanjima treba predstaviti u jednoj tablici. Međutim, uporaba bilješki za identificiranje nuspojava zabilježenih samo s jednom formulacijom ili s razlikom u učestalosti u svakoj formulaciji smatrala se prihvatljivom. Korištena je MedDRA klasifikacija organskih sustava, a učestalosti su ponovno izračunane na temelju podataka iz 26 ispitivanja, uključujući ispitivanja s cjepivom Havrix 720 i Havrix 1440.

Smatra se da uzročna veza između štetnih događaja „neuritisa, uključujući Guillain-Barréov sindrom i transverzalni mijelitis“ i primjene cjepiva Havrix nije utvrđena u skladu s posljednjim postupkom PSUSA (PSUSA/00001596/201901). Stoga nije uvrštena u usklađenu tablicu.

Ažuriranje pojmova navedenih u dijelu usklađenog sažetka opisa svojstava lijeka koji se odnosi na podatke nakon stavljanja lijeka u promet nije bilo potrebno; međutim, navedene su izračunane učestalosti.

Dio 4.9 – Predoziranje

U ovom dijelu nije bilo značajnih razlika među nacionalnim sažetcima opisa svojstava lijeka. Slučajevi predoziranja zabilježeni su tijekom praćenja nakon stavljanja u promet. Smatralo se prihvatljivim u usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka uvrstiti podatak da su štetni događaji prijavljeni nakon predoziranja bili slični onima zabilježenima pri uobičajenoj primjeni cjepiva.

Dio 5.

Tekst za klasifikacijski sustav ATK i mehanizam djelovanja predložen u usklađenom sažetku opisa svojstava lijeka već je bio naveden u većini sažetaka opisa svojstava lijeka te je prihvaćen. Tekst za imunosni odgovor predložen u usklađenom sažetku opisa svojstava lijeka naveden je u sažetcima većine država članica. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet uvrstio je izjave o imunosnom odgovoru proizašle iz kliničkih ispitivanja koja su uključivala odrasle osobe i kliničkih ispitivanja koja su

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

uključivala djecu u dobi od 1 do 18 godina. CHMP je smatrao da je navod da je serokonverzija bila kraća od prosječnog razdoblja inkubacije hepatitisa A proizvoljan i da se ne temelji na dokazima. Stoga taj navod nije zadržan u usklađenom tekstu. Iako su bili dostupni ograničeni podatci, CHMP je smatrao da je potrebno prijaviti relevantne dostupne informacije za djecu mlađu od godinu dana. Poznato je da su bolesnici s kroničnim bolestima jetre izloženi riziku od hepatitisa A, stoga je CHMP zatražio da se za tu posebnu skupinu uključe rezultati kliničkih ispitivanja i rezultati objavljeni u znanstvenim publikacijama kojima se dokazuje djelotvornost (imunogenost) cjepiva. Izjave o nepostojanju potrebe za daljnjim docjepljivanjem imunokompetentnih ispitanika nakon ciklusa cijepljenja od dvije doze, koje su već navedene u sažetcima svih država članica osim jedne, prihvaćene su budući da podatci pokazuju sposobnost cjepiva da stimulira proizvodnju trajnih protutijela i ukazuju na indukciju dugotrajne imunosne memorije. Rezultati o reproduktivnoj toksičnosti dobiveni na temelju cjepiva Twinrix (kombiniranog cjepiva društva GSK protiv infekcije virusom hepatitisa A i hepatitisa B) uvršteni su u usklađeni sažetak opisa svojstava lijeka.

Ostali dijelovi u sažetku opisa svojstava lijeka

U skladu s QRD predloškom i Smjernicama o sažetku opisa svojstava lijeka, izjava „Ovo cjepivo ne smije se miješati s drugim cjepivima” predložena u dijelu 4.5 usklađenog sažetka opisa svojstava lijeka nalazila se u dijelu 6.2. Ostali dijelovi nisu usklađeni jer se smatra da ih je potrebno prilagoditi na nacionalnoj razini.

Označivanje

Izmjene sažetka opisa svojstava lijeka dosljedno su se odražavale u označivanju; međutim, sadržaj većine dijelova određivao se na nacionalnoj razini.

Uputa o lijeku

Uputa o lijeku izmijenjena je u skladu s izmjenama sažetka opisa svojstava lijeka, prilagodbom jezika i uzimajući u obzir relevantnost informacija za bolesnike.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je razmotrio utvrđene razlike u prijavi za Havrix i pridružena imena, u indikaciji, doziranju i načinu primjene, posebnim upozorenjima i mjerama opreza pri uporabi te nuspojavama lijeka, kao i u ostalim dijelovima informacija o lijeku.
- Odbor je ponovno pregledao sve podatke koje je u prilog predloženom usklađenju informacija o lijeku dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet, uključujući klinička ispitivanja pod pokroviteljstvom nositelja odobrenja za stavljanje u promet, znanstvenu literaturu i smjernice o konsenzusu.
- Odbor se usuglasio oko usklađenih informacija o lijeku za cjepivo Havrix i pridružena imena.

Stoga je CHMP preporučio izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet cjepiva Havrix i pridruženih imena (vidjeti Prilog I.), za koje su informacije o lijeku utvrđene u Prilogu III.

Slijedom toga, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za Havrix i pridružena imena ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.