

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Havrix en verwante namen zijn een heel hepatitis A-virion (stam HM175), formaldehyde-geïnactiveerd, op aluminium geadsorbeerd vaccin. Havrix is verkrijgbaar in twee sterkten: Havrix 1440 Adult en Havrix 720 Junior.

De sterkte voor volwassenen bevat 1440 ELISA-eenheden (EL.U) geïnactiveerd hepatitis A-virusantigeen, geadsorbeerd op 0,5 mg aluminium als aluminiumhydroxide, in een volume van 1,0 ml.

De pediatrie sterkte bevat 720 ELISA-eenheden (EL.U) geïnactiveerd hepatitis A-virusantigeen, geadsorbeerd op 0,25 mg aluminium als aluminiumhydroxide, in een volume van 0,5 ml. Dit is de helft van de dosis voor volwassenen.

Havrix 1440 Adult en Havrix 720 Junior zijn in respectievelijk 1993 en 1997 voor het eerst goedgekeurd in de EU. Ze zijn momenteel goedgekeurd voor actieve immunisatie tegen het hepatitis A-virus bij volwassenen en kinderen in de volgende 26 lidstaten van de Europese Unie (EU): België, Bulgarije, Cyprus, Denemarken, Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië en Zweden alsook in IJsland en Noorwegen. Wereldwijd zijn ze goedgekeurd in meer dan 85 landen. De GlaxoSmithKline Biologicals SA-groep, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, heeft een analyse uitgevoerd van de verschillen tussen de Engelse vertalingen van alle nationale samenvattingen van de productkenmerken (SPC's) van de 26 EU-lidstaten voor Havrix 1440 Adult en Havrix 720 Junior. Volgens de kennisgeving werden de belangrijkste verschillen vastgesteld in de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4 en 4.8 van de SPC, maar was er ook sprake van verschillen in de rubrieken 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 en 5.3 van de SPC.

Vanwege deze verschillen met betrekking tot de goedkeuring van het bovengenoemde geneesmiddel heeft de vergunninghouder het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) op 21 augustus 2023 in kennis gesteld van een verwijzingsprocedure krachtens artikel 30, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG om de productinformatie van het hepatitis A-vaccin Havrix en verwante namen in de EU-lidstaten te harmoniseren.

In dit verband verstrekke de vergunninghouder een overzicht van de vastgestelde verschillen, samen met de voorgestelde geharmoniseerde productinformatie en ondersteunende gegevens.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Alleen de belangrijkste wijzigingen worden hieronder uitvoerig besproken. De geharmoniseerde productinformatie is echter opgenomen in bijlage III.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Aandoening die onder de indicatie valt:

Het eerste deel van de therapeutische indicatie, waarin wordt beschreven dat Havrix is geïndiceerd voor actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis A-virus (HAV), was in alle lidstaten vrijwel identiek, met kleine verschillen als gevolg van taalkundige bijzonderheden. Ter ondersteuning van de immunogeniciteit en werkzaamheid van Havrix tegen infectie met het hepatitis A-virus (HAV) overlegde de vergunninghouder onderzoeken met Havrix Adult en Havrix Junior, alsook onderzoeken waarbij het vaccin werd gebruikt als actief controlemiddel, een klinisch ontwikkelingsprogramma met Havrix als actief controlemiddel en onderzoeken die in de literatuur zijn gepubliceerd.

Het CHMP was van mening dat de ingediende gegevens uit klinische proeven en de literatuur de immunogeniciteit en werkzaamheid van anti-HAV-vaccins bij het voorkomen van HAV-infecties ondersteunen, en bekrachtigde de voorgestelde geharmoniseerde tekst.

Leeftijdsgroepen

De gegevens over leeftijdsgrenzen van de doelpopulatie voor de twee formuleringen van Havrix (Adult en Junior) in de nationale SPC's waren niet op elkaar afgestemd. Het CHMP was van oordeel dat uit de resultaten van onderzoeken ter beoordeling van de immunisatie met Havrix 720 Junior bij kinderen in het tweede levensjaar bleek dat het vaccin geschikt is voor immunisatie van kinderen van één jaar oud tegen hepatitis A.

Het voorkeursgebruik van Havrix 1440 Adult bij adolescenten vanaf de leeftijd van 16 jaar wordt ondersteund door een gepoolde analyse waarin de immunogeniciteitsgegevens voor Havrix 720 Junior gestratificeerd naar leeftijd (1-6 jaar, 7-9 jaar, 10-12 jaar, 13-15 jaar en 16-18 jaar) worden weergegeven. Hoewel de immuunrespons in de leeftijdsgroep van 16-18 jaar bij toediening van de pediatrische dosering nog steeds toereikend was, ondersteunen deze gegevens de algemene indicatie om vanaf de leeftijd van 16 jaar bij voorkeur Havrix 1440 Adult te gebruiken. De mogelijkheid om bij adolescenten van 16 tot 18 jaar Havrix 720 Junior toe te dienen werd echter nog steeds ondersteund.

Het CHMP achtte de voorgestelde indicatie aanvaardbaar en in overeenstemming met het richtsnoer voor de samenvatting van de productkenmerken van de Europese Commissie (EC) ("Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)"¹) alsook de formulering van de therapeutische indicatie ("Wording of therapeutic indication", EMA/CHMP/483022/2019), met de toevoeging van afzonderlijke tekst voor beide sterkten om te verduidelijken in welke leeftijdsgroepen ze kunnen worden gebruikt, verwijdering van de aanvullende opmerking met betrekking tot patiënten die risico lopen op blootstelling, en de gebruikelijke opmerking dat het gebruik in overeenstemming moet zijn met de officiële aanbevelingen.

De opmerking ter voorkoming van off-labelgebruik "*Havrix will not prevent hepatitis infection caused by other agents such as hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis E virus or other pathogens known to infect the liver*" ("Havrix zal hepatitis-infectie die wordt veroorzaakt door andere agentia zoals het hepatitis B-virus, het hepatitis C-virus, het hepatitis E-virus of andere pathogenen waarvan bekend is dat ze de lever infecteren, niet voorkomen") werd in alle SPC's goedgekeurd, maar in verschillende rubrieken opgenomen. Het CHMP concludeerde dat rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" de juiste rubriek voor deze opmerking was.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Dosering

Op basis van de gegevens van de in de bovenstaande rubriek besproken onderzoeken werd verduidelijkt dat Havrix 720 Junior bedoeld is voor gebruik bij kinderen en adolescenten van 1 tot en met 15 jaar, maar dat het ook aanvaardbaar zou kunnen zijn het middel indien nodig te gebruiken bij adolescenten van 16 tot en met 18 jaar. Havrix 1440 Adult is bedoeld voor gebruik bij adolescenten en volwassenen van 16 jaar en ouder.

Op basis van de gegevens van de in de bovenstaande rubriek beschreven onderzoeken en van een prospectief vergelijkend onderzoek bij volwassenen waarbij een tweede dosis tot 5,5 jaar werd uitgesteld, werd de opmerking over het tijdvenster waarbinnen de primaire vaccinatie en de boostervaccinatie dienen te worden toegediend en over een uitgestelde tweede dosis, die in op drie na alle lidstaten reeds was opgenomen, gehandhaafd.

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

De uitwisselbaarheid van Havrix met andere geïnactiveerde hepatitis A-vaccins maakt deel uit van het standpunt van de WHO (Wereldgezondheidsorganisatie) over hepatitis A-vaccins uit 2022². In de geharmoniseerde SPC is een opmerking over de uitwisselbaarheid opgenomen.

De aanvaardbaarheid van de dosering bij ouderen is gebaseerd op gegevens met betrekking tot hepatitis A-vaccins die wereldwijd beschikbaar zijn (standpuntnota van de WHO over hepatitis A-vaccins, 2022). Er is geen dosisaanpassing nodig en er is een opmerking opgenomen over de beperkte gegevens over het gebruik van Havrix in deze populatie.

Wat de pediatrische populatie betreft, heeft het CHMP de opmerking goedgekeurd dat de veiligheid en werkzaamheid van Havrix 720 Junior bij kinderen jonger dan één jaar niet zijn vastgesteld, maar heeft het in overeenstemming met de QRD-sjabloon verzocht een kruisverwijzing op te nemen naar rubriek 5.1, waar de momenteel beschikbare gegevens worden beschreven, hoewel er geen aanbeveling over een dosering kan worden gedaan.

Wijze van toediening

De in alle lidstaten voor Havrix opgenomen toedieningsplaatsen waren het anterolaterale deel van de dij bij jonge kinderen en de regio deltoidea bij volwassenen, adolescenten en kinderen. In de geharmoniseerde SPC verzocht het CHMP echter om afzonderlijke tekst voor de twee doses van het vaccin. Bij jonge kinderen is de toedieningsplaats afhankelijk van de fysieke ontwikkeling. Daarnaast werd de opmerking *“With any administration site, firm pressure should be applied to the injection site (without rubbing) for at least two minutes post injection”* (“Bij elke toedieningsplaats moet gedurende ten minste twee minuten na de injectie stevige druk op de injectieplaats worden uitgeoefend (zonder te wrijven)”) opgenomen in de geharmoniseerde SPC. De opmerkingen tegen toediening in het gluteale gebied of intravasculaire toediening, die reeds in alle SPC’s zijn goedgekeurd, werden passend geacht en werden gehandhaafd. Omdat subcutane of intradermale toediening tot minder optimale anti-HAV-reacties kan leiden, was in de meeste lidstaten reeds een opmerking tegen dergelijke toediening opgenomen en deze werd gehandhaafd. Het is echter een goede medische praktijk om een dergelijke toediening te overwegen bij personen met trombocytopenie of een bloedingstoornis. Het CHMP was van mening dat hierover een opmerking moet worden opgenomen in rubriek 4.4.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

De standaard contra-indicatie in geval van overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen, of in dit geval voor neomycine, was reeds opgenomen in de SPC van alle lidstaten, met kleine verschillen in de formuleringen (bijv. de verwijzing in tien lidstaten naar “residues” (residuen) of naar een “component” (bestanddeel) of “ingredient” (bestanddeel)). De opmerking werd gehandhaafd en afgestemd op de QRD-sjabloon en het SPC-richtsnoer van de Europese Commissie. Bovendien werd in de SPC van drie lidstaten de overgevoeligheid voor formaldehyde vermeld. Het CHMP erkende dat in het richtsnoer van de Europese Commissie voor hulpstoffen op het etiket en in de bijsluiter van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (“Guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use”, 2018³) alleen voorziet in verplichte vermelding van deze hulpstoffen voor formuleringen bedoeld voor topisch en oraal gebruik. Het CHMP was echter van mening dat een potentiële reactie bij proefpersonen met een eerdere overgevoeligheid voor formaldehyde na parenterale toediening niet kan worden uitgesloten, aangezien deze mogelijk een ernstigere reactie zou kunnen veroorzaken. Daarom was het CHMP van oordeel dat Havrix ook moet worden gecontra-indiceerd in geval van overgevoeligheid voor formaldehyde.

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 \(2018\)](#)

Algemene aanbevelingen

Er werd een waarschuwing opgenomen met betrekking tot de aanbeveling om de toediening van Havrix uit te stellen bij personen met een acute, ernstige, met koorts gepaard gaande ziekte, maar niet bij een kleine infectie. Het CHMP was van oordeel dat professionele zorgverleners zo wordt geadviseerd om, afhankelijk van de symptomen van de patiënt, te beoordelen of de vaccinatie al dan niet moet worden uitgesteld. In overeenstemming met het SPC-richtsnoer van de Europese Commissie, rechtvaardigde dit derhalve geen contra-indicatie, maar kan dit beter worden vermeld in de rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

Havrix mag in geen geval intravasculair worden toegediend. Een opmerking hierover werd geacht op afdoende wijze te zijn opgenomen in rubriek 4.2 en werd daarom niet gehandhaafd in rubriek 4.4 van de geharmoniseerde SPC.

De reeds in de SPC van alle lidstaten vermelde voorzorgsmaatregel in verband met de noodzaak van onmiddellijke beschikbaarheid van een passende medische behandeling en toezicht in geval van een zeldzaam anafylactisch voorval na toediening van het vaccin werd gehandhaafd, met toevoeging van een minimale observatieperiode na vaccinatie van ten minste 15 minuten.

In alle lidstaten was een waarschuwing voor syncope opgenomen, met enkele kleine verschillen in de exacte formulering. De formulering werd afgestemd op de conclusie van het CHMP van 26 oktober 2012 met betrekking tot een werkverdelingsprocedure (EMA/H/C/xxx/WS/0153) voor alle injecteerbare vaccins van GSK.

In op één na alle lidstaten werd een waarschuwing opgenomen over de onzekerheden met betrekking tot de werkzaamheid bij personen die zich in de incubatietijd van een hepatitis A-infectie bevinden. De vergunninghouder heeft de duur van de incubatietijd van HAV-infectie niet gespecificeerd, aangezien deze niet duidelijk is gedefinieerd. Het CHMP achtte het klinische bewijs ter ondersteuning van het gebruik van Havrix voor effectieve profylaxe na blootstelling in alle leeftijdsgroepen ontoereikend en niet overtuigend, en aangezien uit de klinische gegevens niet bleek dat de bescherming tijdens de incubatietijd volledig was, werd de waarschuwing passend geacht.

In twee lidstaten was een waarschuwing opgenomen met betrekking tot het feit dat mogelijk niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons wordt opgewekt (zoals bij alle vaccins) en deze wordt algemeen aanvaard. Het CHMP sprak zich ervoor uit deze waarschuwing op te nemen in de geharmoniseerde SPC.

Het CHMP was van mening dat het een goede medische praktijk is om subcutane toediening te overwegen bij personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis. In het merendeel van de SPC's werd een opmerking met die strekking opgenomen, met kleine verschillen. Uit de ingediende publicaties bleek dat bij meer dan 95 % van de patiënten bij wie het vaccin subcutaan werd toegediend, een hogere titer van anti-HAV-antilichamen werd gemeten, hoewel deze titer lager was dan bij de patiënten die het intramusculaire (IM) vaccin kregen toegediend. Het CHMP was van mening dat deze informatie samen met de mogelijke uitzonderlijke toediening van Havrix bij personen met trombocytopenie of een bloedingsstoornis in deze rubriek moet worden opgenomen.

In sommige lidstaten is ook een formulering opgenomen die erop wijst dat Havrix kan worden toegediend aan hiv-geïnfecteerde patiënten of dat seropositiviteit tegen hepatitis A geen contra-indicatie is. Overeenkomstig de aanbevelingen in het SPC-richtsnoer van de Europese Commissie worden dergelijke opmerkingen, die geen waarschuwing of specifieke voorzorg bij gebruik vormen, normaal gesproken niet in de SPC opgenomen en ze werden dan ook niet in de geharmoniseerde tekst opgenomen.

Hulpstoffen

In de meeste lidstaten werden opmerkingen opgenomen over de hoeveelheden fenylalanine per dosis, het daarmee samenhangende risico voor personen met fenylketonurie (PKU) en de hoeveelheden natrium en kalium per dosis (in wezen "natriumvrij" en "kaliumvrij"), met kleine variaties. Deze werden afgestemd op de bijlage bij het richtsnoer van de Europese Commissie voor hulpstoffen (2024)⁴, waarin ook de hoeveelheden fenylalanine in de formulering voor volwassenen en de pediatrische formulering afzonderlijk werden weergegeven, zodat dit duidelijk zichtbaar is voor professionele zorgverleners.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In de meeste lidstaten werd een opmerking opgenomen over het verwachte gebrek aan interferentie met de immuunrespons bij gebruik in combinatie met andere geïnactiveerde vaccins en de mogelijkheid van gelijktijdige toediening met specifieke vaccins. Het CHMP achtte deze opmerking op basis van de gegevens gerechtvaardigd en ondersteunde opname ervan in de geharmoniseerde SPC.

In op één na alle lidstaten zijn opmerkingen opgenomen over de mogelijke gelijktijdige toediening van immunoglobulinen, aangezien de seroconversiesnelheden ongewijzigd blijven, hoewel de antilichaamtiter lager kunnen zijn. Dit werd geacht te worden ondersteund en werd gehandhaafd in de geharmoniseerde tekst. In één lidstaat wordt de opmerking voorafgegaan door "If immediate protection against hepatitis A is wanted, concomitant administration with gamma globulin may be considered when the first dose of the vaccine is given" ("Indien onmiddellijke bescherming tegen hepatitis A gewenst is, kan gelijktijdige toediening met gammaglobuline worden overwogen wanneer de eerste dosis van het vaccin wordt toegediend"). De gegevens werden ontoereikend geacht om dit deel van de opmerking over gelijktijdige toediening van immunoglobuline te ondersteunen, zodat het niet werd gehandhaafd in de geharmoniseerde tekst.

In de meeste lidstaten werd een opmerking opgenomen over de noodzaak om verschillende spuiten en naalden te gebruiken wanneer gelijktijdige toediening van injecteerbare vaccins of van immunoglobulinen wordt overwogen, waarbij ook op verschillende injectieplaatsen moet worden geïnjecteerd. Dit wordt beschouwd als een gangbare praktijk. Daarom werd het passend geacht om deze opmerking te handhaven in de geharmoniseerde tekst.

Rubriek 4.6 – Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De opmerkingen over zwangerschap en borstvoeding zijn opgenomen in de SPC van alle lidstaten, met kleine verschillen. Het CHMP was echter van mening dat de informatie over zwangerschap en borstvoeding verder moet worden onderbouwd met het oog op de beschikbare klinische en niet-klinische gegevens. Daarom werd de vergunninghouder verzocht de formulering in overeenstemming te brengen met de "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling" (EMA/ CHMP/203927/2005) (richtsnoer voor de risicobeoordeling van geneesmiddelen voor de voortplanting en lactatie bij de mens: van gegevens tot etikettering)⁵ en een kruisverwijzing naar rubriek 5.3 op te nemen.

Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het feit dat Havrix geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen is in alle lidstaten opgenomen, met kleine verschillen. Dit werd afgestemd op de QRD-sjabloon.

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.europa.eu/medicines/regulatory-affairs/clinical-trials/clinical-trials-guidelines/guideline-on-risk-assessment-of-medicinal-products-on-human-reproduction-and-lactation)

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

De weergave van het veiligheidsprofiel was niet in alle nationale SPC's op één lijn gebracht. In overeenstemming met het SPC-richtsnoer was het CHMP van mening dat de in klinische onderzoeken waargenomen bijwerkingen in één tabel moeten worden weergegeven. Het gebruik van voetnoten om de gemelde bijwerkingen voor slechts één formulering of met een verschil in frequentie voor elke formulering te vermelden, werd echter aanvaardbaar geacht. Er werd gebruikgemaakt van de MedDRA-systeem/orgaanklasse en de frequenties werden herberekend op basis van gegevens van 26 onderzoeken, waaronder onderzoeken met Havrix 720 en Havrix 1440.

Een causaal verband tussen de ongewenste voorvallen "neuritis, waaronder het Guillain-Barré-syndroom en myelitis transversa" en de toediening van Havrix werd niet geacht te zijn vastgesteld in overeenstemming met de laatste PSUSA (PSUSA/00001596/201901). Daarom is het niet opgenomen in de geharmoniseerde tabel.

Een aanpassing van de termen vermeld in de rubriek met gegevens die werden verkregen na het in de handel brengen in de geharmoniseerde SPC was niet nodig, maar de berekende frequenties werden wel opgenomen.

Rubriek 4.9 – Overdosering

Er is geen sprake van significante verschillen tussen de nationale SPC's in deze rubriek. Tijdens de postmarketingsurveillance zijn gevallen van overdosering gemeld en het werd aanvaardbaar geacht om in de geharmoniseerde SPC op te nemen dat ongewenste voorvallen na overdosering vergelijkbaar waren met die welke bij normale toediening van de vaccins werden gemeld.

Rubriek 5:

De formulering voor de ATC-classificatie en voor het in de geharmoniseerde SPC voorgestelde werkingsmechanisme was in de meeste SPC's reeds opgenomen en werd aanvaard. De formulering voor de immuunrespons die in de geharmoniseerde SPC werd voorgesteld, was in de meeste lidstaten opgenomen. De vergunninghouder nam opmerkingen op over de immuunrespons die werd gegenereerd in klinische onderzoeken met volwassenen en klinische onderzoeken waarbij kinderen van 1 tot 18 jaar betrokken waren. Het CHMP achtte de opmerking dat de seroconversie korter was dan de gemiddelde incubatietijd van hepatitis A arbitrair en niet op bewijs gebaseerd. Deze opmerking werd derhalve niet gehandhaafd in de geharmoniseerde tekst. Hoewel er slechts beperkte gegevens beschikbaar waren, was het CHMP van oordeel dat relevante beschikbare informatie met betrekking tot kinderen jonger dan één jaar moet worden gemeld. Het is bekend dat patiënten met chronische leverziekten (CLD) een risico op hepatitis A lopen. Daarom heeft het CHMP verzocht de resultaten van klinische proeven en wetenschappelijke publicaties die de werkzaamheid (immunogeniciteit) van het vaccin in deze specifieke groep aantonen, op te nemen. De opmerkingen over het ontbreken van behoefte aan verdere boostervaccinatie bij immunocompetente proefpersonen na een vaccinatiekuur van twee doses, die in op één na alle lidstaten reeds waren opgenomen, werden aanvaard, aangezien uit de gegevens bleek dat het vaccin in staat was de productie van persistente antilichamen te stimuleren en dat een langdurig immunologisch geheugen wordt geïnduceerd. De resultaten met betrekking tot reproductietoxiciteit verkregen met het Twinrix-vaccin (het combinatievaccin HAV en HBV van GSK) werden opgenomen in de geharmoniseerde SPC.

Overige rubrieken van de SPC

In overeenstemming met de QRD-sjabloon en het SPC-richtsnoer was de in rubriek 4.5 van de geharmoniseerde SPC voorgestelde opmerking "This vaccine should not be mixed with other vaccines" (Dit vaccin mag niet worden gemengd met andere vaccins) opgenomen in rubriek 6.2 van de

geharmoniseerde SPC. Andere rubrieken zijn niet geharmoniseerd, aangezien wordt geoordeeld dat deze op nationaal niveau moeten worden aangepast.

Etikettering

De in de SPC aangebrachte veranderingen kwamen consistent tot uiting in de etikettering, hoewel de meeste rubrieken nog nationaal moeten worden geïmplementeerd.

Bijsluiter

De bijsluiter werd gewijzigd in overeenstemming met de wijzigingen in de SPC, waarbij de taal werd aangepast en rekening werd gehouden met de relevantie van de informatie voor patiënten.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité heeft de krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG voorgelegde zaak beoordeeld.
- Het Comité heeft rekening gehouden met de vastgestelde verschillen voor Havrix en verwante namen, voor de indicatie, dosering en wijze van toediening, bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en bijwerkingen, alsmede de overige rubrieken van de productinformatie.
- Het Comité heeft alle gegevens beoordeeld die door de vergunninghouder zijn ingediend ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie, waaronder door de vergunninghouder gesponsorde klinische proeven, wetenschappelijke literatuur en op consensus gebaseerde richtsnoeren.
- Het Comité heeft ingestemd met de geharmoniseerde productinformatie voor Havrix en verwante namen,

heeft het CHMP geadviseerd de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van Havrix en verwante namen (zie bijlage I) waarvoor de productinformatie is weergegeven in bijlage III, te wijzigen;

heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van Havrix en verwante namen gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.