

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Havrix e nomes associados são uma vacina completa contra o vírus da hepatite A (estirpe HM175), inativada por formaldeído e adsorvida pelo alumínio. Havrix existe em 2 dosagens: Havrix 1440 Adulto e Havrix 720 Júnior.

A dosagem para adultos contém 1440 unidades ELISA (EL.U) de antígeno viral da hepatite A inativado adsorvido em 0,5 mg de alumínio como hidróxido de alumínio, num volume de 1,0 ml.

A dosagem pediátrica contém 720 unidades ELISA (EL.U) de antígeno viral da hepatite A inativado adsorvido em 0,25 mg de alumínio como hidróxido de alumínio, num volume de 0,5 ml. Corresponde a metade da dose para adultos.

Havrix 1440 Adulto e Havrix 720 Júnior foram autorizados pela primeira vez na UE em 1993 e 1997, respetivamente. Atualmente, estão autorizados para a imunização ativa contra o vírus da hepatite A em adultos e crianças nos seguintes 26 Estados-Membros (EM) da União Europeia (UE): Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Chéquia, Dinamarca, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Polónia, Portugal, Roménia e Suécia, bem como na Islândia e na Noruega. A nível mundial, estão autorizados em mais de 85 países. O grupo de empresas GlaxoSmithKline Biologicals SA, titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) realizou uma análise das divergências entre as traduções em inglês de todos os Resumos das Características do Medicamento (RCM) nacionais dos 26 EM da UE para o Havrix 1440 Adulto e Havrix 720 Júnior. De acordo com a notificação, as principais divergências foram encontradas nas secções 4.1, 4.2, 4.4 e 4.8 do RCM, mas também existem divergências nas secções 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 e 5.3 do RCM.

A 21 de agosto de 2023, tendo em conta estas divergências relativas à autorização do medicamento supramencionado, o titular da AIM notificou a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) de um procedimento de consulta nos termos do artigo 30.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE para harmonizar a Informação do Medicamento (IM) da sua vacina Havrix e nomes associados contra a hepatite A em todos os EM da UE.

A este respeito, o titular da AIM forneceu um resumo das divergências identificadas, juntamente com a IM harmonizada proposta e os dados de apoio.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Apenas as alterações mais importantes são discutidas em pormenor abaixo. No entanto, a IM harmonizada encontra-se estabelecida no anexo III.

Secção 4.1 — Indicações terapêuticas

Doença abrangida pela indicação:

A primeira parte da indicação terapêutica, onde descreve que Havrix é indicado para a imunização ativa contra a infeção pelo vírus da hepatite A (VHA), foi quase idêntica em todos os EM, com ligeiras diferenças devidas a especificidades linguísticas. Para apoiar a imunogenicidade e a eficácia do Havrix contra a infeção pelo vírus da hepatite A (VHA), o titular da AIM forneceu estudos com Havrix Adulto e Havrix Júnior, bem como estudos nos quais a vacina foi utilizada como controlo ativo, programas de desenvolvimento clínico com Havrix como um controlo ativo, e estudos publicados na literatura.

O CHMP considerou que os dados apresentados provenientes dos ensaios clínicos e da literatura sustentam a imunogenicidade e a eficácia da vacina anti-VHA para prevenir as infeções por VHA, e aprovou o texto harmonizado proposto.

Grupos etários

As informações sobre os limites de idade da população-alvo para as duas formulações de Havrix (Adulto e Júnior) não estavam alinhadas nos RCM nacionais. O CHMP considerou que os resultados dos estudos de avaliação da imunização com Havrix 720 Júnior em crianças no segundo ano de vida demonstraram a sua adequação para a imunização contra a hepatite A de crianças com 1 ano de idade.

A utilização preferencial de Havrix 1440 Adulto em adolescentes a partir dos 16 anos de idade é sustentada por uma análise agrupada que mostra os dados de imunogenicidade com Havrix 720 Júnior estratificados por idade (1-6 anos, 7-9 anos, 10-12 anos, 13-15 anos e 16-18 anos). Embora a resposta imunitária no grupo etário dos 16 aos 18 anos ainda fosse adequada com a posologia pediátrica, estes dados sustentam a indicação geral de utilização preferencial do Havrix 1440 Adulto a partir dos 16 anos de idade. No entanto, ainda sustentam a possibilidade de administrar Havrix 720 Júnior em adolescentes dos 16 aos 18 anos de idade inclusive.

O CHMP considerou a indicação proposta aceitável e em conformidade com as «Orientações relativas ao Resumo das Características do Medicamento (RCM)»¹ da Comissão Europeia (CE), bem como com o guia «Wording Of Therapeutic Indication» [Redação da indicação terapêutica] (EMA/CHMP/483022/2019), com a adição de texto separado para cada dosagem, de forma a clarificar os grupos etários em que podem ser utilizados, e a supressão da menção suplementar em doentes em risco de exposição, assim como a menção habitual de que a utilização deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

A advertência para prevenir a utilização fora das indicações aprovadas «*Havrix não previne infeções hepáticas causadas por outros agentes, tais como: vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, vírus da hepatite E e outros patógenos que eventualmente possam infectar o fígado*» foi aprovada em todos os RCM, mas incluída em secções diferentes. O CHMP concluiu que a secção adequada para esta advertência era a secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização.

Secção 4.2 — Posologia e modo de administração

Posologia

Com base nos dados dos estudos analisados na secção anterior, foi esclarecido que, embora Havrix 720 Júnior se destine a ser utilizado em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 1 e os 15 anos inclusive, pode também ser aceitável a sua utilização em adolescentes entre os 16 e os 18 anos inclusive, se necessário. Havrix 1440 Adulto destina-se a ser utilizado em adolescentes e adultos com 16 ou mais anos de idade.

Com base nos dados dos estudos descritos na secção anterior e de um estudo comparativo prospetivo em adultos com uma segunda dose adiada até 5 anos e 6 meses, manteve-se a advertência sobre o intervalo de tempo dentro do qual a vacinação primária e de reforço, e considerando uma segunda dose adiada, já estava incluída em todos os Estados-Membros, à exceção de três.

A intermutabilidade de Havrix com outras vacinas inativadas contra a hepatite A faz parte da posição da OMS (Organização Mundial de Saúde) sobre as vacinas contra a hepatite A, 2022². Foi incluída uma advertência relativa à intermutabilidade no RCM harmonizado.

A aceitabilidade da posologia na população idosa baseia-se nos dados disponíveis a nível mundial com vacinas contra a hepatite A (documento de posição da OMS sobre vacinas contra a hepatite A, 2022).

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

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

Não é necessário um ajuste da dose. Foi incluída uma advertência sobre os dados limitados para a utilização de Havrix nesta população.

No que diz respeito à população pediátrica, o CHMP aprovou a declaração de que a segurança e eficácia de Havrix 720 Júnior em crianças com menos de 1 ano de idade não foram estabelecidas. No entanto, de acordo com o modelo QRD, solicitou a inclusão de uma referência cruzada na secção 5.1 onde os dados atualmente disponíveis são descritos, embora não possa ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Os locais de administração incluídos em todos os EM para o Havrix foram na parte ântero-lateral (parte lateral anterior) da coxa em crianças pequenas, e na região deltoide em adultos, adolescentes e crianças. No entanto, no RCM harmonizado, o CHMP solicitou um texto separado para cada dose de vacina. Nas crianças pequenas, o local de administração depende do desenvolvimento físico. Além disso, foi incluída no RCM harmonizado a advertência «*em qualquer local de administração, deve ser aplicada uma pressão firme no local da injeção (sem fricção) durante pelo menos dois minutos após a injeção*». As advertências contra a administração na região glútea ou por via intravascular, já aprovadas em todos os RCM, foram consideradas apropriadas e foram mantidas. Dado que a administração subcutânea ou por via intradérmica pode resultar em respostas anti-VHA menos favoráveis, a advertência contra essa administração também já foi incluída na maioria dos EM e foi mantida. No entanto, é boa prática médica considerar essa via de administração em indivíduos com trombocitopenia (plaquetopenia) ou doença hemorrágica. O CHMP considerou que deve ser incluída uma advertência a este respeito na secção 4.4.

Secção 4.3 — Contraindicações

A contra-indicação em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, ou, neste caso, à neomicina, já estava incluída no RCM de todos os EM com pequenas divergências nas redações (por exemplo, referência em 10 Estados-Membros a «resíduos», ou a qualquer «componente», ou «substância ativa»). A advertência foi mantida e alinhada com o modelo QRD e com as orientações da CE sobre o RCM. Além disso, a hipersensibilidade ao formaldeído foi mencionada no RCM de 3 EM. O CHMP reconheceu que a norma orientadora da CE «Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use» [Excipientes na rotulagem e no folheto informativo de medicamentos para uso humano] (2018)³ apenas exigem a inclusão destes excipientes na lista para formulações destinadas a uso tópico e oral. Contudo, o CHMP considerou que não se pode excluir uma potencial reação em indivíduos com hipersensibilidade anterior ao formaldeído após administração parentérica, uma vez que esta pode potencialmente provocar uma reação mais grave. Por conseguinte, o CHMP considerou que Havrix também deve ser contra-indicado em caso de hipersensibilidade ao formaldeído.

Secção 4.4 — Advertências e precauções especiais de utilização

Recomendações gerais

Foi incluída uma advertência relacionada com a recomendação de adiamento da administração de Havrix em indivíduos com doença febril aguda grave, mas não na presença de uma infeção ligeira. O CHMP considerou que a advertência informa os profissionais de saúde para avaliar se a vacinação deve ou não ser adiada, dependendo dos sintomas do doente. Por conseguinte, em conformidade com as orientações da CE relativas ao RCM, tal não justificava uma contra-indicação, mas deveria ser refletido nas advertências e precauções especiais de utilização.

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

Havrix não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular, e a advertência a esse respeito foi considerada e adequadamente mencionada na secção 4.2. Por conseguinte, não foi mantida na secção 4.4 do RCM harmonizado.

Tal como já incluído em todos os EM, manteve-se a precaução relacionada com a necessidade de disponibilidade imediata de tratamento e supervisão médicos apropriados em caso de acontecimentos anafiláticos raros após a administração da vacina, com a adição de um período mínimo de observação após a vacinação de, pelo menos, 15 minutos.

Foi incluída uma advertência para síncope (desmaio) em todos os EM, com algumas pequenas divergências sobre a redação exata utilizada. A redação foi alinhada com a conclusão do CHMP, a 26 de outubro de 2012, relativamente a um procedimento de partilha de trabalho (EMEA/H/C/xxxx/WS/0153) para todas as vacinas injetáveis da GSK.

Foi incluída em todos os EM, com exceção de um, uma advertência sobre as incertezas quanto à eficácia em indivíduos no período de incubação da infeção por hepatite A. O titular da AIM não especificou a duração do período de incubação da infeção por VHA, uma vez que não está nitidamente definido. O CHMP considerou que as evidências clínicas que sustentam a utilização de Havrix para a profilaxia após exposição eficaz em todos os grupos etários são insuficientes e inconclusivas, e uma vez que os dados clínicos não demonstraram proteção completa durante o período de incubação, a advertência foi considerada adequada.

A advertência relacionada com a possibilidade de não se produzir uma resposta imunitária protetora em todos os vacinados, tal como acontece com qualquer vacina, foi incluída em dois EM e é geralmente aceite. O CHMP apoiou a inclusão desta advertência no RCM harmonizado.

O CHMP considerou que é boa prática médica considerar a administração subcutânea a indivíduos com trombocitopenia ou doença hemorrágica. Foi incluída uma advertência para este efeito na maioria dos RCM com pequenas divergências. As publicações apresentadas mostraram que mais de 95 % dos doentes que receberam a vacina por via subcutânea desenvolveram um título elevado de anticorpos anti-VHA, embora tenha sido inferior ao dos doentes que receberam a vacina intramuscular (IM). O CHMP considerou que esta informação, em conjunto com a possível administração excecional de Havrix em indivíduos com trombocitopenia ou doença hemorrágica, deveria ser refletida nesta secção.

Foi também incluída uma redação nalguns EM que especifica que Havrix pode ser administrado a pessoas infetadas pelo VIH, ou que a seropositividade contra a hepatite A não constitui uma contraindicação. Em conformidade com as recomendações das orientações da CE relativas aos RCM, estas declarações, que não constituem uma advertência ou precaução específica de utilização, não são normalmente incluídas no RCM e, como tal, não foram incluídas no texto harmonizado.

Excipientes

Foram incluídas advertências na maioria dos EM sobre as quantidades de fenilalanina por dose, o risco associado para os indivíduos com fenilcetonúria (PKU) e as quantidades de sódio e potássio por dose (essencialmente «isento de sódio» e «isento de potássio»), com pequenas variações. Estas foram alinhadas com o anexo da norma orientadora da CE relativa aos excipientes (2024)⁴, expressando também as quantidades de fenilalanina em adultos e formulações pediátricas, separadamente, de modo a serem claramente visíveis para os profissionais de saúde.

Secção 4.5 — Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Foi incluída na maioria dos EM uma declaração relativa à ausência prevista de interferência com as respostas imunitárias quando utilizada com outras vacinas inativadas, e à possibilidade de administração concomitante com vacinas específicas. O CHMP considerou esta declaração justificada com base nos dados, e apoiou a sua inclusão no RCM harmonizado.

As declarações sobre a possível administração concomitante de imunoglobulinas, visto as taxas de seroconversão permanecem inalteradas, embora os títulos de anticorpos possam ser inferiores, estão incluídas em todos os EM, à exceção de um, pelo que foram consideradas sustentadas e mantidas no texto harmonizado. Num EM, a declaração é precedida da seguinte frase: «se for pretendida a proteção imediata contra a hepatite A, pode ser considerada a administração concomitante com gamaglobulina quando for administrada a primeira dose da vacina». Os dados foram considerados insuficientes para sustentar esta parte da declaração relativa à administração concomitante de imunoglobulina, pelo que não foram mantidos no texto harmonizado.

Foi incluída na maioria dos EM uma advertência sobre a necessidade de utilizar seringas e agulhas diferentes quando se considera a administração concomitante de vacinas injetáveis ou de imunoglobulinas, tendo em conta que devem ser administradas em locais de injeção diferentes, sendo considerada uma prática comum. Por conseguinte, considerou-se adequado mantê-la no texto harmonizado.

Secção 4.6 — Fertilidade, gravidez e aleitamento

As advertências sobre a gravidez e a amamentação foram incluídas em todos os EM com pequenas divergências. No entanto, o CHMP considerou que a informação sobre a gravidez e o aleitamento deve ser adicionalmente fundamentada de modo a refletir os dados clínicos e não clínicos disponíveis. Por conseguinte, foi solicitado ao titular da AIM que alinhasse a redação com a norma orientadora relativa à avaliação de riscos dos medicamentos para a reprodução humana e o aleitamento: dos dados à rotulagem (EMA/CHMP/203927/2005)⁵, e que incluísse uma referência cruzada para a secção 5.3.

Secção 4.7 — Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A ausência de influência ou influência negligenciável de Havrix na capacidade de conduzir e utilizar máquinas foi incluída em todos os EM com pequenas variações. Foram alinhadas com o modelo QRD.

Secção 4.8 — Efeitos indesejáveis

A apresentação do perfil de segurança não estava alinhada com os RCM nacionais. De acordo com as orientações relativas ao RCM, o CHMP considerou que as reações adversas medicamentosas (RAM) decorrentes dos estudos clínicos devem ser apresentadas numa única tabela. No entanto, a utilização de notas de rodapé para identificar as reações adversas notificadas apenas com uma formulação, ou com uma diferença de frequência em cada formulação, foi considerada aceitável. Foi utilizada a classificação de sistemas de órgãos MedDRA, e as frequências foram recalculadas com base nos dados de 26 estudos, incluindo estudos com Havrix 720 e com Havrix 1440.

De acordo com a última PSUSA (PSUSA/00001596/201901) não se considerou estabelecida uma relação causal entre as reações adversas (RA) «neurite, incluindo a síndrome de Guillain-Barre e a mielite transversa» e a administração de Havrix. Por conseguinte, não foram incluídas na tabela harmonizada.

Não foi necessária uma atualização dos termos listados na secção de dados pós-comercialização do RCM harmonizado. No entanto, as frequências calculadas foram incluídas.

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

Secção 4.9 — Sobredosagem

Não existiam diferenças significativas entre os RCM nacionais nesta secção. Foram notificados casos de sobredosagem durante a vigilância pós-comercialização, e as reações adversas notificadas após sobredosagem foram semelhantes às notificadas com a administração normal da vacina, pelo que foram consideradas aceitáveis para inclusão no RCM harmonizado.

Secção 5

A redação para a classificação ATC e para o mecanismo de ação proposto no RCM harmonizado já estava incluída na maioria dos RCM e foi aceite. A redação da resposta imunitária proposta no RCM harmonizado foi incluída na maioria dos EM. O titular da AIM incluiu advertências relacionadas com a resposta imunitária gerada a partir de estudos clínicos que incluíram adultos, e de estudos clínicos que incluíram crianças com idades entre os 1 e os 18 anos. O CHMP considerou que a menção de que a seroconversão era mais curta do que o período médio de incubação da hepatite A era arbitrária e não baseada em evidências. Por conseguinte, tal não foi mantido no texto harmonizado. Apesar dos dados disponíveis serem limitados, o CHMP considerou que deve ser notificada a informação relevante disponível em crianças com menos de 1 ano de idade. Sabe-se que os doentes com doenças hepáticas crónicas estão em risco de hepatite A, pelo que o CHMP solicitou a inclusão dos resultados de ensaios clínicos, assim como as publicações científicas que demonstram a eficácia (imunogenicidade) da vacina neste grupo específico. As declarações sobre a ausência da necessidade de vacinação de reforço adicional entre os indivíduos imunocompetentes após um esquema de vacinação de duas doses, já incluídas em todos os EM, à exceção de um, foram aceites, uma vez que os dados mostraram a capacidade da vacina estimular a produção de anticorpos persistentes, e demonstraram que é induzida uma memória imunitária duradoura. Os resultados sobre toxicidade reprodutiva obtidos com a vacina Twinrix (vacina combinada VHA e VHB da GSK) foram introduzidos no RCM harmonizado.

Outras secções do RCM

De acordo com o modelo QRD e com as orientações relativas ao RCM, a advertência «esta vacina não deve ser misturada com outras vacinas», proposta na secção 4.5 do RCM harmonizado, foi incluída na secção 6.2. Outras secções não foram harmonizadas, uma vez que se considera que devem ser adaptadas a nível nacional.

Rotulagem

As alterações ao RCM foram refletidas na rotulagem de forma consistente. Porém, a maioria das secções foi deixada para preenchimento a nível nacional.

Folheto informativo

O folheto informativo foi corrigido de acordo com as alterações efetuadas ao RCM, adaptando a linguagem e tendo em consideração a relevância da informação para os doentes.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE.
- o Comité considerou as divergências identificadas relativas a Havrix e nomes associados para a indicação, posologia e modo de administração, advertências e precauções especiais de utilização e efeitos indesejáveis, bem como as restantes secções da informação do medicamento.

- o Comité analisou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM que sustentam a harmonização proposta da informação do medicamento, incluindo ensaios clínicos promovidos pelo titular da AIM, literatura científica, bem como orientações consensuais.
- o Comité aprovou a informação do medicamento harmonizada para Havrix e nomes associados.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para Havrix e nomes associados (ver anexo I), para as quais a informação do medicamento se encontra estabelecida no anexo III.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Havrix e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.