

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Havrix și denumirile asociate sunt un vaccin hepatitic A cu virion întreg (tulpina HM175), inactivat cu formaldehidă, adsorbit pe aluminiu. Havrix există în 2 concentrații: Havrix 1440 Adult și Havrix 720 Junior.

Concentrația pentru adulți conține 1 440 de unități ELISA (EL.U) de antigen viral inactivat hepatitic A adsorbit pe 0,5 mg de aluminiu sub formă de hidroxid de aluminiu, într-un volum de 1,0 ml.

Concentrația pentru copii și adolescenți conține 720 de unități ELISA (EL.U) de antigen viral inactivat hepatitic A adsorbit pe 0,25 mg de aluminiu sub formă de hidroxid de aluminiu, într-un volum de 0,5 ml. Aceasta reprezintă jumătate din doza pentru adulți.

Havrix 1440 Adult și Havrix 720 Junior au fost autorizate pentru prima dată în UE în 1993 și, respectiv, în 1997. În prezent, acestea sunt autorizate pentru imunizarea activă împotriva virusului hepatitei A la adulți și copii în următoarele 26 de state membre ale Uniunii Europene (UE): Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Polonia, Portugalia, Republica Cehă, România, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Țările de Jos și Ungaria, precum și în Islanda și Norvegia. La nivel mondial, acestea sunt autorizate în peste 85 de țări. Grupul de companii GlaxoSmithKline Biologicals SA, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP), a efectuat o analiză a divergențelor dintre traduceri din limba engleză ale Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) în limbile din cele 26 de state membre ale UE pentru Havrix 1440 Adult și Havrix 720 Junior. Conform notificării, principalele divergențe au fost identificate la punctele 4.1, 4.2, 4.4 și 4.8 din RCP, dar există divergențe și la punctele 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 și 5.3 din RCP.

La 21 august 2023, având în vedere aceste divergențe legate de autorizarea medicamentului menționat, deținătorul autorizației de punere pe piață a notificat Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) cu privire la o procedură de sesizare în temeiul articolului 30 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE în vederea armonizării în statele membre ale UE a informațiilor referitoare la medicament pentru vaccinul hepatitic A Havrix și denumirile asociate.

În acest sens, DAPP a prezentat o imagine de ansamblu a divergențelor identificate, împreună cu informațiile referitoare la medicament armonizate propuse și cu date de susținere.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

În cele ce urmează se discută în detaliu doar modificările majore. Cu toate acestea, informațiile referitoare la medicament armonizate sunt prezentate în anexa III.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Afecțiunea vizată de indicație:

Prima parte a indicației terapeutice care descrie că Havrix este indicat în imunizarea activă împotriva infecției cu virusul hepatitei A (VHA) este aproape identică în toate statele membre, cu mici diferențe datorate particularităților lingvistice. Pentru a susține imunogenitatea și eficacitatea Havrix împotriva infecției cu virusul hepatitei A (VHA), DAPP a prezentat studii efectuate cu Havrix Adult și Havrix Junior, precum și studii în care vaccinul a fost utilizat ca un comparator activ, un program de dezvoltare clinică în care Havrix a fost utilizat ca un comparator activ și studii publicate în literatura de specialitate.

CHMP a considerat că datele prezentate din studiile clinice și din literatura de specialitate susțin imunogenitatea și eficacitatea vaccinului anti-VHA în prevenirea infecțiilor provocate de VHA și a aprobat textul armonizat propus.

Categorii de vârstă

Informațiile despre limitele de vârstă ale populației-țintă pentru cele două forme farmaceutice ale Havrix (Adult și Junior) nu au fost uniformizate în RCP-urile aprobate la nivel național. CHMP a considerat că rezultatele studiilor de evaluare a imunizării cu Havrix 720 Junior la copii în cel de-al doilea an de viață au demonstrat că este adecvat pentru imunizarea copiilor cu vârsta de 1 an împotriva hepatitei A.

Utilizarea preferată a Havrix 1440 Adult la adolescenți începând cu vârsta de 16 ani este susținută de o analiză cumulată care prezintă datele de imunogenitate asociate cu Havrix 720 Junior clasificate în funcție de vârstă (1-6 ani, 7-9 ani, 10-12 ani, 13-15 ani și 16-18 ani). Deși răspunsul imun la categoria de vârstă 16-18 ani când s-a administrat doza pentru copii era încă adecvat, aceste date susțin indicația generală de utilizare a vaccinului Havrix 1440 Adult preferabil începând cu vârsta de 16 ani, dar susțin în continuare posibilitatea administrării Havrix 720 Junior la adolescenți cu vârste cuprinse între 16 și 18 ani.

CHMP a considerat că indicația propusă este acceptabilă și în conformitate cu „Ghidul privind Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)”¹ al Comisiei Europene (CE), precum și cu „Formularea indicației terapeutice” (EMA/CHMP/483022/2019), cu adăugarea unui text separat pentru fiecare concentrație în vederea clarificării categoriilor de vârstă la care pot fi utilizate și cu eliminarea mențiunii suplimentare privind pacienții cu risc de expunere, precum și cu mențiunea obișnuită conform căreia utilizarea trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

Enunțul pentru prevenirea utilizării în afara indicațiilor terapeutice, *„Havrix nu previne infecțiile hepatice produse de alte tipuri de virusuri cum sunt virusul hepatitei B, virusul hepatitei C, virusul hepatitei E sau alți agenți patogeni cunoscuți a fi implicați în infecțiile hepatice”*, a fost aprobat în toate RCP-urile, dar a fost inclus la puncte diferite. CHMP a concluzionat că punctul corespunzător pentru acest enunț este punctul 4.4 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Doze

Pe baza datelor din studiile discutate la punctul de mai sus, s-a clarificat că, deși Havrix 720 Junior este destinat utilizării la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 15 ani, utilizarea sa poate fi acceptabilă și la adolescenți cu vârste cuprinse între 16 și 18 ani, dacă este necesar. Havrix 1440 Adult este destinat utilizării la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 16 ani.

Pe baza datelor din studiile descrise la punctul de mai sus și dintr-un studiu prospectiv comparativ la adulți cu o a doua doză amânată până la 5,5 ani, a fost păstrat enunțul privind intervalul de timp în care a fost menținută vaccinarea primară și de rapel și cu privire la a doua doză amânată, deja inclus în toate statele membre cu excepția a trei dintre ele.

Interschimbabilitatea Havrix cu alte vaccinuri inactivate împotriva hepatitei A face parte din poziția OMS (Organizația Mondială a Sănătății) privind vaccinurile împotriva hepatitei A, 2022². Un enunț privind interschimbabilitatea a fost inclus în RCP-ul armonizat.

Acceptabilitatea dozelor la populația vârstnică se bazează pe datele disponibile la nivel mondial cu privire la vaccinurile împotriva hepatitei A (document de poziție al OMS privind vaccinurile împotriva

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

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

hepatitei A, 2022). Nu este necesară ajustarea dozei și a fost inclus un enunț privind datele limitate referitoare la utilizarea Havrix la această populație.

În ceea ce privește copiii și adolescenții, CHMP a aprobat enunțul conform căruia siguranța și eficacitatea Havrix 720 Junior la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite, dar a solicitat, în conformitate cu modelul RCD, să se includă o trimitere la punctul 5.1 în care să fie descrise datele disponibile în prezent, fără a se putea emite o recomandare privind dozele.

Moduri de administrare

Partea antero-laterală a coapsei la copiii mici și regiunea deltoidă la adulți, adolescenți și copii au fost locurile de administrare incluse în toate statele membre pentru Havrix. Cu toate acestea, în RCP-ul armonizat, CHMP a solicitat un text separat pentru fiecare doză de vaccin. La copiii mici, locul de administrare depinde de dezvoltarea fizică. În plus, enunțul „*După administrare, locul injectării se presează ferm (fără masaj) cel puțin două minute*” a fost inclus în RCP-ul armonizat. Enunțurile împotriva administrării în regiunea gluteală sau intravasculară, deja aprobate în toate RCP-urile, au fost considerate adecvate și au fost păstrate. Întrucât administrarea subcutanată sau intradermică poate duce la răspunsuri mai puțin optime împotriva VHA, în majoritatea statelor membre s-a inclus deja un enunț împotriva acestei administrări, care a fost păstrat. Cu toate acestea, o bună practică medicală este să se aibă în vedere această administrare la persoanele cu trombocitopenie sau cu afecțiuni hemoragice. CHMP a considerat că trebuie inclusă o mențiune în acest sens la punctul 4.4.

Punctul 4.3 – Contraindicații

Contraindicația standard în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau, în acest caz, la neomicină, a fost deja inclusă în RCP în toate statele membre cu divergențe minore în formulări (de exemplu, trimiterea la „reziduuri” sau la orice „component” sau „ingredient” în 10 state membre). Enunțul a fost păstrat și aliniat la modelul RCD și la Ghidul CE privind RCP-ul. În plus, hipersensibilitatea la formaldehidă a fost menționată în RCP în 3 state membre. CHMP a luat la cunoștință că Ghidul CE privind excipienții care trebuie menționați pe eticheta și în prospectul medicamentelor de uz uman (2018)³ impune includerea pe listă a acestor excipienți doar pentru formele farmaceutice destinate utilizării topice și orale. Cu toate acestea, CHMP a considerat că nu se poate exclude o posibilă reacție la subiecții cu hipersensibilitate anterioară la formaldehidă după administrarea parenterală, întrucât aceasta ar putea declanșa o reacție mai severă. Prin urmare, CHMP a considerat că Havrix trebuie contraindicat și în caz de hipersensibilitate la formaldehidă.

Punctul 4.4 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Recomandări generale

A fost inclusă o atenționare privind recomandarea de amânare a administrării Havrix la persoanele care au boală febrilă acută severă, dar nu în prezența unei infecții minore. CHMP a considerat că această atenționare informează profesioniștii din domeniul sănătății să evalueze, în funcție de simptomele pacientului, dacă vaccinarea trebuie amânată sau nu. Prin urmare, în conformitate cu Ghidul CE privind RCP-ul, acest lucru nu justifică o contraindicație, ci ar trebui să se reflecte mai degrabă la punctul referitor la atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

Havrix nu se administrează niciodată intravascular și s-a considerat că un enunț în această privință a fost menționat în mod corespunzător la punctul 4.2 și, prin urmare, nu a fost păstrat la punctul 4.4 în RCP-ul armonizat.

Fiind inclusă deja în toate statele membre, s-a menținut măsura de precauție referitoare la necesitatea unui tratament medical și a unei supravegheri corespunzătoare imediat disponibile în cazul unui

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

eveniment anafilactic rar cauzat de administrarea vaccinului, cu adăugarea unei perioade minime de observație după vaccinare de cel puțin 15 minute.

În toate statele membre s-a inclus o atenționare privind sincopa, cu câteva mici divergențe cu privire la formularea exactă utilizată. Formularea a fost aliniată la concluzia CHMP din 26 octombrie 2012 în legătură cu o procedură de repartizare a sarcinilor (EMA/H/C/xxxx/WS/0153) pentru toate vaccinurile GSK injectabile.

În toate statele membre, cu excepția unuia, s-a inclus o atenționare privind incertitudinile referitoare la eficacitate la persoane în perioada de incubație a unei infecții cu hepatita A. DAPP nu a specificat durata perioadei de incubație a infecției cu VHA, deoarece aceasta nu este clar definită. CHMP a considerat că dovezile clinice care susțin utilizarea Havrix în profilaxia postexpunere eficace la toate categoriile de vârstă sunt insuficiente și neconcludente și atenționarea a fost considerată adecvată fiindcă datele clinice nu indicau o protecție completă în perioada de incubație.

O atenționare referitoare la faptul că este posibil să nu apară un răspuns imun protector la toate persoanele vaccinate, la fel ca în cazul oricărui vaccin, a fost inclusă în două state membre și este în general acceptată. CHMP a susținut includerea acestei atenționări în RCP-ul armonizat.

CHMP a considerat că o bună practică medicală este să se aibă în vedere administrarea subcutanată la persoanele cu trombocitopenie sau cu afecțiuni hemoragice. Un enunț în acest sens a fost inclus în majoritatea RCP-urilor, cu divergențe minore. Publicațiile prezentate au arătat că peste 95 % din pacienții cărora li s-a administrat subcutanat vaccinul au dezvoltat un titru ridicat de anticorpi împotriva VHA, deși mai mic decât la cei cărora li s-a administrat vaccinul intramuscular. CHMP a considerat că la acest punct trebuie adăugate aceste informații, împreună cu posibila administrare excepțională a Havrix la persoanele cu trombocitopenie sau cu afecțiuni hemoragice .

De asemenea, în unele state membre s-a inclus formularea care preciza că Havrix se poate administra la persoane infectate cu HIV sau că seropozitivitatea împotriva hepatitei A nu este o contraindicație. În conformitate cu recomandările din Ghidul CE privind RCP-ul, în mod normal un astfel de enunț care nu constituie o atenționare sau o precauție specifică pentru utilizare nu este inclus în RCP și, ca atare, nu a fost inclus în textul armonizat.

Excipienți

În majoritatea statelor membre, cu variații minore, au fost incluse enunțuri cu privire la cantitățile de fenilalanină per doză, la riscurile asociate pentru persoanele cu fenilcetonurie (FCU) și la cantitățile de sodiu și potasiu per doză (în esență „fără sodiu” și „fără potasiu”). Acestea au fost aliniate la anexa la Ghidul CE privind excipienții (2024)⁴, exprimând, de asemenea, separat cantitățile de fenilalanină din formele farmaceutice pentru adulți și pentru copii și adolescenți, astfel încât să fie clar vizibile pentru profesioniștii din domeniul sănătății.

Punctul 4.5 – Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În majoritatea statelor membre a fost inclus un enunț privind lipsa preconizată de interferență cu răspunsurile imune în cazul utilizării în asociere cu alte vaccinuri inactivate și posibilitatea administrării concomitente cu anumite vaccinuri. CHMP a considerat că acest enunț este justificat pe baza datelor și a susținut includerea sa în RCP-ul armonizat.

Enunțurile privind posibila administrare concomitentă a imunoglobulinelor când ratele de seroconversie rămân neschimbate, deși titrul de anticorpi poate fi mai mic, sunt incluse în toate statele membre, cu

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

excepția unuia. Enunțul a fost considerat argumentat și a fost păstrat în textul armonizat. Într-un stat membru, enunțul este precedat de textul „Dacă se dorește protecție imediată împotriva hepatitei A, poate fi luată în considerare administrarea concomitentă cu gamaglobulină când se administrează prima doză de vaccin”. S-a considerat că datele sunt insuficiente pentru a susține această parte a enunțului privind administrarea concomitentă de imunoglobulină; prin urmare, nu a fost păstrată în textul armonizat.

În majoritatea statelor membre a fost inclus un enunț privind necesitatea utilizării de seringi și ace diferite atunci când se ia în considerare administrarea concomitentă de vaccinuri injectabile sau de imunoglobuline, care trebuie efectuată și în locuri de injectare diferite, aceasta fiind considerată o practică obișnuită. Prin urmare, s-a considerat adecvată păstrarea sa în textul armonizat.

Punctul 4.6 – Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Enunțurile privind sarcina și alăptarea au fost incluse în toate statele membre, cu divergențe minore. Cu toate acestea, CHMP a considerat că informațiile privind sarcina și alăptarea trebuie fundamentate în continuare pentru a reflecta datele clinice și non-clinice disponibile. Prin urmare, s-a solicitat deținătorului autorizației de punere pe piață să alinieze formularea cu Ghidul privind evaluarea riscurilor medicamentelor asupra reproducerii și alăptării la om: de la date la etichetare (EMA/CHMP/203927/2005)⁵ și să includă o trimitere la punctul 5.3.

Punctul 4.7 – Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lipsa influenței sau influența neglijabilă a Havrix asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje a fost inclusă în toate statele membre, cu variații minore. A fost aliniată la modelul RCD.

Punctul 4.8 – Reacții adverse

Prezentarea profilului de siguranță nu a fost aliniată în toate RCP-urile aprobate la nivel național. În conformitate cu Ghidul privind RCP-ul, CHMP a considerat că reacțiile adverse la medicament rezultate din studiile clinice trebuie prezentate într-un singur tabel. Totuși, utilizarea notelor de subsol pentru a identifica reacțiile adverse raportate pentru o singură formă farmaceutică sau cu o diferență de frecvență la fiecare formă farmaceutică a fost considerată acceptabilă. S-a utilizat clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvențele au fost recalculate pe baza datelor obținute din 26 de studii, inclusiv din studii cu Havrix 720 și cu Havrix 1440.

Nu s-a considerat că s-a stabilit o relație cauzală între evenimentele adverse „nevrită, inclusiv sindrom Guillain-Barre și mielită transversă” și administrarea Havrix în conformitate cu informațiile din ultimul RPAS (PSUSA/00001596/201901). Prin urmare, aceasta nu a fost inclusă în tabelul armonizat.

Nu a fost necesară o actualizare a termenilor enumerați la punctul referitor la datele din perioada ulterioară punerii pe piață din RCP-ul armonizat, însă au fost incluse frecvențele calculate.

Punctul 4.9 – Supradozaj

La acest punct nu au existat diferențe semnificative între RCP-urile aprobate la nivel național. În timpul supravegherii postautorizare, au fost raportate cazuri de supradozaj, iar evenimentele adverse raportate în urma supradozajului au fost similare celor raportate în timpul administrării normale a vaccinului și au fost considerate acceptabile pentru includerea în RCP-ul armonizat.

Punctul 5

Formularea pentru clasificarea ATC și pentru mecanismul de acțiune propus în RCP-ul armonizat a fost deja inclusă în majoritatea RCP-urilor și a fost acceptată. În majoritatea statelor membre s-a inclus

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

formularea pentru răspunsul imun propusă în RCP-ul armonizat. DAPP a inclus enunțuri referitoare la răspunsul imun generat din studiile clinice la care au participat adulți și din studiile clinice la care au participat copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani. CHMP a considerat că mențiunea conform căreia seroconversia a fost mai scurtă decât perioada medie de incubație a hepatitei A este arbitrară și nu se bazează pe dovezi. Prin urmare, aceasta nu a fost păstrată în textul armonizat. Deși datele disponibile sunt limitate, CHMP a considerat că trebuie raportate informațiile disponibile relevante la copii cu vârsta sub 1 an. Se cunoaște că pacienții cu boli hepatice cronice prezintă risc de hepatită A; prin urmare, CHMP a solicitat includerea rezultatelor studiilor clinice și a publicațiilor științifice care demonstrează eficacitatea (imunogenitatea) vaccinului la această categorie specifică. Enunțurile privind lipsa necesității vaccinării de rapel suplimentare în rândul subiecților imunocompetenți după o schemă de vaccinare cu 2 doze, deja inclusă în toate statele membre, cu o singură excepție, au fost acceptate deoarece datele au demonstrat capacitatea vaccinului de a stimula producerea de anticorpi persistenți, precum și inducerea unei memorii imunitare de lungă durată. În RCP-ul armonizat au fost introduse rezultate privind toxicitatea pentru reproducere obținute cu vaccinul Twinrix (vaccin combinat VHA și VHB produs de GSK).

Alte puncte din RCP

În conformitate cu modelul RCD și cu Ghidul privind RCP-ul, enunțul „Acest vaccin nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri” propus la punctul 4.5 din RCP-ul armonizat a fost inclus la punctul 6.2. Celelalte puncte nu au fost armonizate, întrucât s-a considerat că acestea trebuie adaptate la nivel național.

Etichetarea

Modificările introduse în RCP au fost reflectate în mod consecvent în etichetare, însă majoritatea punctelor au rămas să fie completate la nivel național.

Prospectul

Prospectul a fost modificat în conformitate cu modificările aduse RCP-ului, adaptând limbajul și luând în considerare relevanța informațiilor pentru pacienți.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât:

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE;
- Comitetul a analizat divergențele identificate pentru Havrix și denumirile asociate în ceea ce privește indicația, dozele și modul de administrare, atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare și reacțiile adverse, precum și celelalte puncte din informațiile referitoare la medicament;
- Comitetul a analizat toate datele prezentate de DAPP în sprijinul armonizării propuse pentru informațiile referitoare la medicament, inclusiv studiile clinice sponsorizate de DAPP, literatura științifică, precum și ghidurile de consens;
- Comitetul a convenit asupra unor informații referitoare la medicament armonizate pentru Havrix și denumirile asociate.

Prin urmare, CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Havrix și denumirile asociate (vezi anexa I), pentru care informațiile referitoare la medicament sunt stabilite în anexa III.

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Havrix și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la medicament.