

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Cepivo Havrix in povezana imena so celotno cepivo proti hepatitisu A-virion (sev HM175), s formaldehidom inaktivirano, z aluminijem adsorbirano cepivo. Cepivo Havrix je na voljo v dveh jakostih: Havrix 1440 Adult in Havrix 720 Junior.

Jakost za odrasle vsebuje 1 440 enot ELISA (EL.U) inaktiviranega virusnega antigena hepatitisa A, adsorbiranega na 0,5 mg aluminija v obliki aluminijevega hidroksida, v količini 1,0 ml.

Jakost za pediatrično populacijo vsebuje 720 enot ELISA (EL.U) inaktiviranega virusnega antigena hepatitisa A, adsorbiranega na 0,25 mg aluminija v obliki aluminijevega hidroksida, v volumnu 0,5 ml. To je polovica odmerka za odraslo osebo.

Cepivi Havrix 1440 Adult in Havrix 720 Junior sta bili v EU prvič odobreni leta 1993 oziroma 1997. Trenutno sta odobreni za aktivno imunizacijo odraslih in otrok proti virusu hepatitisa A v naslednjih 26 državah članicah Evropske unije (EU): v Avstriji, Belgiji, Bolgariji, na Cipru, v Češki republiki, na Danskem, v Estoniji, na Finskem, v Franciji, Nemčiji, Grčiji, na Madžarskem, Irskem, v Italiji, Latviji, Litvi, Luksemburgu, na Malti, Nizozemskem, v Poljski, Portugalski, Romuniji, na Slovaškem, v Sloveniji, Španiji in na Švedskem ter tudi na Islandiji in Norveškem. Po vsem svetu sta odobreni v več kot 85 državah. Skupina podjetij GlaxoSmithKline Biologicals SA, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH), je opravila analizo razlik med angleškimi prevodi vseh nacionalnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila (SmPC) 26 držav članic EU za cepivi Havrix 1440 Adult in Havrix 720 Junior. V skladu z obvestilom so bile glavne razlike ugotovljene v poglavjih 4.1, 4.2, 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, pa tudi v poglavjih 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 in 5.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Zaradi teh razlik v zvezi z odobritvijo zgoraj navedenega zdravila je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom 21. avgusta 2023 obvestil Evropsko agencijo za zdravila (EMA) o napotitvenem postopku v skladu s členom 30(1) Direktive 2001/83/ES za uskladitev informacij o zdravilu za svoje cepivo proti hepatitisu A Havrix in povezana imena v državah članicah EU.

V zvezi s tem je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil pregled ugotovljenih razlik skupaj s predlaganimi usklajenimi informacijami in podpornimi podatki.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja, ki ga je opravil odbor CHMP

V nadaljevanju so podrobno obravnavane samo večje spremembe. Usklajene informacije o zdravilu pa so navedene v Prilogi III.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Stanje, ki ga zajema indikacija:

Prvi del terapevtske indikacije, ki opisuje, da je zdravilo Havrix indicirano za aktivno imunizacijo proti okužbi z virusom hepatitisa A (HAV), je bil v vseh državah članicah skoraj povsem enak, z manjšimi razlikami zaradi jezikovnih posebnosti. V podporo imunogenosti in učinkovitosti cepiva Havrix proti okužbi z virusom hepatitisa A (HAV) je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil študije s cepivom Havrix Adults in cepivom Havrix Junior ter študije, v katerih so cepivo uporabljali kot aktivno kontrolo, program kliničnega razvoja s cepivom Havrix kot aktivno kontrolo in študije, objavljene v literaturi.

Odbor CHMP je menil, da predloženi podatki iz kliničnih preskušanj in literature podpirajo imunogenost in učinkovitost cepiva proti HAV za preprečevanje okužb s HAV, in potrdil predlagano usklajeno besedilo.

Starostne skupine

Informacije o starostnih mejah ciljne populacije za dve formulaciji cepiva Havrix (Adult in Junior) v nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila niso bile usklajene. Odbor CHMP je menil, da so rezultati študij, s katerimi so vrednotili imunizacijo s cepivom Havrix 720 Junior pri otrocih v drugem letu življenja, pokazali primernost cepiva za imunizacijo otrok, starih eno leto, proti hepatitisu A.

Prednostno uporabo cepiva Havrix 1440 Adult pri mladostnikih, starih 16 let ali več, podpira združena analiza, ki prikazuje podatke o imunogenosti cepiva Havrix 720 Junior, stratificirani po starosti (1–6 let, 7–9 let, 10–12 let, 13–15 let in 16–18 let). Čeprav je bil imunski odziv v starostni skupini od 16 do 18 let ob dajanju pediatričnega odmerka še vedno ustrezen, ti podatki podpirajo splošno indikacijo za uporabo cepiva Havrix 1440 Adult, starejših od 16 let, vendar še vedno podpirajo možnost uporabe cepiva Havrix 720 Junior pri mladostnikih, starih od 16 do 18 let.

Odbor CHMP je menil, da je predlagana indikacija sprejemljiva in v skladu s „Smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila“¹ in „Besedilom terapevtske indikacije“ (EMA/CHMP/483022/2019) Evropske komisije, pri čemer je bilo za vsako jakost dodano ločeno besedilo, da se pojasnijo starostne skupine, v katerih se lahko uporabljajo, odstranjena dodatna navedba o bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za izpostavljenost, ter vstavljena običajna navedba, da mora biti uporaba v skladu z uradnimi priporočili.

Izjava za preprečevanje nenamenske uporabe „*cepiva Havrix ne bo preprečila okužbe s hepatitisom, ki jo povzročajo drugi povzročitelji, kot so virus hepatitisa B, virus hepatitisa C, virus hepatitisa E ali drugi patogeni, za katere je znano, da okužijo jetra*“ je bila odobrena v vseh povzetkih glavnih značilnosti zdravila, vendar je vključena v različna poglavja. Odbor CHMP je zaključil, da je ustrezno poglavje za to izjavo poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Na podlagi podatkov iz študij, obravnavanih v zgornjem poglavju, je bilo pojasnjeno, da je sicer cepivo Havrix 720 Junior namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 do 15 let, da pa bi lahko bilo po potrebi sprejemljivo tudi za uporabo pri mladostnikih, starih od 16 do 18 let. Cepivo Havrix 1440 Adult je namenjeno za uporabo pri mladostnikih in odraslih, starih 16 let in več.

Na podlagi podatkov iz študij, opisanih v zgornjem poglavju, in iz prospektivne primerjalne študije pri odraslih s odloženim drugim odmerkom do 5,5 let, je bila izjava o časovnem oknu za primarno in poživitevno cepljenje, ter glede odloženega drugega odmerka že vključena v vseh državah članicah razen treh, in je bila ohranjena.

Zamenljivost cepiva Havrix z drugimi inaktiviranimi cepivi proti hepatitisu A je del stališča Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) o cepivih proti hepatitisu A, 2022². Izjava o medsebojni zamenljivosti je bila vključena v usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Sprejemljivost odmerjanja pri starejši populaciji temelji na globalno dostopnih podatkih o cepivih proti hepatitisu A (dokument s stališči SZO o cepivih proti hepatitisu A, 2022). Prilagoditev odmerka ni potrebna, vključena pa je bila tudi izjava o omejenih podatkih za uporabo cepiva Havrix pri tej populaciji.

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

² WHO position paper on hepatitis A vaccines, 2022

Kar zadeva pediatrično populacijo, je odbor CHMP odobril izjavo, da varnost in učinkovitost cepiva Havrix 720 Junior pri otrocih, mlajših od enega leta, nista bili dokazani, vendar je v skladu s predlogo QRD zahteval, da se vključi navzkrižna referenca na poglavje 5.1, v katerem so opisani trenutno razpoložljivi podatki, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Načini uporabe

Antero-lateralni del stegna pri majhnih otrocih in deltoidni predel pri odraslih, mladostnikih in otrocih so bila mesta uporabe, vključena v vseh državah članicah za cepivo Havrix. Vendar pa je odbor CHMP v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila zahteval ločeno besedilo za vsak odmerek cepiva. Pri majhnih otrocih je mesto dajanja odvisno od telesnega razvoja. Poleg tega je bila v usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila vključena navedba „*Na vsako mesto injiciranja je treba (brez drgnjenja) za najmanj dve minuti po injiciranju močno pritisniti*“. Izjave proti dajanju v glutealno regijo ali intravaskularno, ki so že odobrene v vseh povzetkih glavnih značilnosti zdravila, so bile ocenjene kot ustrezne in so bile ohranjene. Ker lahko subkutano ali intradermalno dajanje povzroči manj optimalne odzive proti HAV, je bila izjava proti takšnemu dajanju že vključena v večini držav članic in je bila ohranjena. Vendar pa je dobra zdravstvena praksa, da se takšno dajanje upošteva pri osebah s trombocitopenijo ali motnjo strjevanja krvi. Odbor CHMP je presodil, da je treba izjavo v zvezi s tem vključiti v poglavje 4.4.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Standardna kontraindikacija v primeru preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov ali v tem primeru na neomicin je že bila vključena v povzetek glavnih značilnosti zdravila za vse države članice z manjšimi razlikami v besedilu (npr. sklicevanje v 10 državah članicah na „ostanke“ ali katero koli „sestavino“ ali „snov“). Navedba je bila ohranjena in usklajena s predlogo QRD in smernicami Evropske komisije o povzetku glavnih značilnosti zdravila. Poleg tega je bila v povzetku glavnih značilnosti zdravila v treh državah članicah navedena preobčutljivost na formaldehid. Odbor CHMP je upošteval, da smernica Evropske komisije o pomožnih snoveh pri označevanju in navodilu za uporabo zdravil za uporabo v humani medicini (2018)³ zahteva le navedbo teh pomožnih snovi za formulacije, namenjene lokalni in peroralni uporabi. Vendar je odbor CHMP menil, da možne reakcije pri osebah, ki so bile predhodno preobčutljive na formaldehid po parenteralni uporabi, ni mogoče izključiti, saj bi lahko sprožila hujšo reakcijo. Odbor CHMP je zato menil, da mora biti cepivo Havrix kontraindicirano tudi v primeru preobčutljivosti na formaldehid.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošna priporočila

Vključeno je bilo opozorilo v zvezi s priporočilom za odloženo uporabo cepiva Havrix pri posameznikih z hudo akutno febrilno boleznijo, vendar ne ob prisotnosti manjše okužbe. Odbor CHMP je menil, da zdravstvene delavce obvešča, da glede na simptome bolnika ocenijo, ali je treba cepljenje odložiti ali ne. Zato v skladu s smernico EK o povzetku glavnih značilnosti zdravila to ni razlog za kontraindikacijo, temveč bi se moralo odražati v posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih pri uporabi.

Cepiva Havrix se pod nobenim pogojem ne sme dajati intravaskularno, navedba v zvezi s tem pa je štela za ustrezno omenjeno v poglavju 4.2 in zato ni bila ohranjena v poglavju 4.4 v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Kot je že bilo vključeno v vseh državah članicah, je bil ohranjen previdnostni ukrep, v zvezi s potrebo po ustreznem zdravljenju in nadzoru, ki morata biti takoj na voljo, če po dajanju cepiva pride do

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

redke anafilaktične reakcije, in dodano je bilo minimalno obdobje opazovanja po cepljenju vsaj 15 minut.

Opozorilo za sinkopo je bilo vključeno v vseh državah članicah z nekaj majhnimi razlikami glede točno uporabljenega besedila. Besedilo je bilo usklajeno s sklepom odbora CHMP z dne 26. oktobra 2012 v zvezi s postopkom delitve dela (EMA/H/C/xxx/WS/0153) za vsa cepiva GSK za injiciranje.

Opozorilo o negotovostih v zvezi z učinkovitostjo pri posameznikih v inkubacijski dobi okužbe s hepatitisom A je bilo vključeno v vseh državah članicah razen ene. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni navedel dolžine inkubacijske dobe okužbe s HAV, saj ta ni jasno opredeljena. Odbor CHMP je menil, da so klinični dokazi, ki podpirajo uporabo cepiva Havrix za učinkovito profilakso po izpostavitvi pri vseh starostnih skupinah, nezadostni in neprepričljivi, in ker klinični podatki niso pokazali popolne zaščite med inkubacijsko dobo, se je opozorilo štelo za primerno.

Opozorilo v zvezi z dejstvom, da pri vseh cepljenih osebah morda ne pride do imunskega odziva, kot velja za vsako cepivo, je bilo vključeno v dveh državah članicah in je splošno sprejeto. Odbor CHMP je podprl vključitev tega opozorila v usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Odbor CHMP je menil, da dobra zdravstvena praksa nalaga, da je o subkutanem dajanju treba premisliti pri osebah s trombocitopenijo ali motnjo strjevanja krvi. Izjava o tem je bila vključena v večino povzetkov glavnih značilnosti zdravila z manjšimi odstopanji. Predložene objave so pokazale, da je več kot 95 % bolnikov, ki so prejeli cepivo subkutano, razvilo visok titer protiteles proti HAV, čeprav je bil nižji kot pri bolnikih, ki so cepivo prejeli intramuskularno. Odbor CHMP je menil, da je treba te podatke skupaj z morebitno izredno uporabo cepiva Havrix pri osebah s trombocitopenijo ali motnjo strjevanja krvi vključiti v to poglavje.

V nekaterih državah članicah je bilo vključeno tudi besedilo, ki navaja, da se cepivo Havrix lahko daje osebam, okuženim z virusom HIV, ali da seropozitivnost proti hepatitisu A ni kontraindikacija. V skladu s priporočili iz smernice EK o povzetku glavnih značilnosti zdravila taka navedba, ki ne predstavlja opozorila ali posebnega previdnostnega ukrepa za uporabo, običajno ni vključena v povzetek glavnih značilnosti zdravila in kot taka ni bila vključena v usklajeno besedilo.

Pomožne snovi

V večini držav članic so bile vključene navedbe o količini fenilalanina na odmere, povezanem tveganju za posameznike s fenilketonurijo (PKU), ter o količini natrija in kalija v odmerku (v glavnem „brez natrija“ in „brez kalija“) z manjšimi spremembami. Te so bile usklajene s Prilogo k smernici EK o pomožnih snoveh (2024)⁴, v kateri so bile ločeno navedene tudi količine fenilalanina pri odraslih in pediatričnih formulacijah, tako da je to jasno vidno zdravstvenim delavcem.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V večini držav članic je bila vključena izjava o pričakovanem pomanjkanju motenj v imunskih odzivih v primeru uporabe z drugimi inaktiviranimi cepivi in možnosti sočasnega dajanja s posebnimi cepivi. Odbor CHMP je na podlagi podatkov menil, da je ta navedba utemeljena, in podprl njeno vključitev v usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Izjave o možnem sočasnem dajanju imunoglobulinov, saj stopnje serokonverzije ostajajo nespremenjene, čeprav so lahko titri protiteles nižji, so vključene v vseh državah članicah, razen v eni. To je bilo podprto in ohranjeno v usklajenem besedilu. V eni državi članici je pred izjavo

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

navedba: „Če je potrebna takojšnja zaščita pred hepatitisom A, se lahko pri prvem odmerku cepiva razmisli o sočasni uporabi z gama globulinom.“ Podatki so bili ocenjeni kot nezadostni za podporo tega dela izjave o sočasnem dajanju imunoglobulinov, zato niso bili ohranjeni v usklajenem besedilu.

Izjava o potrebi po uporabi različnih brizg in igel pri sočasnem dajanju cepiv za injiciranje ali imunoglobulinov, ki jih je treba injicirati tudi na različnih mestih, je bila vključena v večini držav članic in velja za običajno prakso. Zato se je zdelo primerno, da se ohrani v usklajenem besedilu.

Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje

Izjave o nosečnosti in dojenju so bile vključene v vseh državah članicah z manjšimi razlikami. Vendar je odbor CHMP menil, da je treba podatke o nosečnosti in dojenju dodatno utemeljiti, da odražajo razpoložljive klinične in neklinične podatke. Zato so imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosili, naj besedilo uskladi s smernico o oceni tveganja zaradi zdravila na razmnoževanje in dojenje pri ljudeh: od podatkov do označevanja (EMA/CHMP/203927/2005)⁵ in vključi navzkrižno sklicevanje na poglavje 5.3.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Navedba o odsotnosti ali zanemarljivem vplivu cepiva Havrix na sposobnost vožnje in upravljanja strojev je bila vključena v vseh državah članicah z manjšimi razlikami. Usklajena je bila s predlogo QRD.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Predstavitve varnostnega profila v nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila ni bila usklajena. V skladu s smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila je odbor CHMP menil, da je treba neželene učinke zdravila iz kliničnih študij predstaviti v eni preglednici. Vendar je bila uporaba opomb za opredelitev neželenih učinkov, o katerih so poročali le pri eni formulaciji ali z razliko v pogostnosti v posamezni formulaciji ocenjena kot sprejemljiva. Uporabljena je bila klasifikacija organskih sistemov MedDRA, pogostnosti pa preračunane na podlagi podatkov iz 26 študij, vključno s študijama s cepivoma Havrix 720 in Havrix 1440.

Naključna povezava med neželenimi učinki „nevritisom, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom in transverzalnim mielitomom“ in uporabo cepiva Havrix ni štela za dokazano v skladu z zadnjo enotno oceno redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUSA/00001596/201901). Zato ni bila vključena v usklajeno preglednico.

Posodobitev izrazov, navedenih v poglavju s podatki po začetku trženja v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila, ni bila potrebna, vendar so bile vključene izračunane pogostnosti.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

V tem poglavju ni bilo večjih razlik med nacionalnimi povzetki glavnih značilnosti zdravila. Med nadzorom v obdobju trženja so poročali o primerih prevelikega odmerjanja in ker so bili neželeni učinki, o katerih so poročali po prevelikem odmerjanju, podobni tistim, o katerih so poročali pri običajnem dajanju cepiva, je bilo ocenjeno, da je vključitev v usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila sprejemljiva.

Poglavje 5

Besedilo za razvrstitev ATC in za mehanizem delovanja, predlagano v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila, je bilo že vključeno v večino povzetkov glavnih značilnosti zdravila in je bilo sprejeto. Besedilo za imunski odziv, predlagano v usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila,

⁵ [Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: from Data to Labelling \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-on-risk-assessment-of-medicinal-products-on-human-reproduction-and-lactation-from-data-to-labelling_en.pdf)

je bilo vključeno v večini držav članic. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je vključil izjave, povezane z imunskim odzivom iz kliničnih študij, v katere so bili vključeni odrasli, in kliničnih študij, v katere so bili vključeni otroci, stari od enega do 18 let. Odbor CHMP je menil, da je navedba, da je serokonverzija krajša od povprečne inkubacijske dobe hepatitisa A, arbitrarna in ne temelji na dokazih. Zato ta navedba v usklajenem besedilu ni ohranjena. Čeprav so bili na voljo le omejeni podatki, je odbor CHMP menil, da je treba poročati o ustreznih razpoložljivih podatkih pri otrocih, mlajših od enega leta. Znano je, da pri bolnikih s kroničnimi boleznimi jeter (CLD) obstaja tveganje za okužbo s hepatitisom A, zato je odbor CHMP zahteval, da se vključijo rezultati kliničnih preskušanj in znanstvenih publikacij, ki dokazujejo učinkovitost (imunogenost) cepiva v tej specifični skupini. Izjave o odsotnosti potrebe po nadaljnjem poživitvenem cepljenju med imunokompetentnimi osebami po cepljenju z dvema odmerkoma, ki je že vključeno v vseh državah članicah razen eni, so bile sprejete, saj so podatki pokazali zmožnost cepiva, da spodbudi nastajanje trajnih protiteles in inducira dolgotrajen imunski spomin. Rezultati o reproduktivni toksičnosti, pridobljeni s cepivom Twinrix (kombinirano cepivo GSK HAV in HBV), so bili vključeni v usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

V skladu s predlogo QRD in smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila je bila izjava iz poglavja 6.2 „Tega cepiva se ne sme mešati z drugimi cepivi“, predlagana v poglavju 4.5 usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila. Druga poglavja niso bila usklajena, saj je treba besedilo v njih sprejeti na nacionalni ravni.

Označevanje

Spremembe, ki so jih uvedli v povzetek glavnih značilnosti zdravila, so bile dosledno vključene v označevanje, vendar je treba večino poglavij dopolniti na nacionalni ravni.

Navodilo za uporabo

Navodilo za uporabo je bilo spremenjeno v skladu s spremembami v povzetku glavnih značilnosti zdravila, pri čemer je bil prilagojen jezik in upoštevan pomen informacij za bolnike.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor je upošteval ugotovljena razhajanja za cepivo Havrix in povezana imena za indikacijo, odmerjanje in način uporabe, posebna opozorila in previdnostne ukrepe ter neželene učinke in preostala poglavja informacij o zdravilu;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je v podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vključno s kliničnimi preskušanji, ki jih sponzorira imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, znanstveno literaturo in soglasnimi smernicami.
- Odbor se je strinjal z usklajenimi informacijami o cepivu Havrix in povezanih imenih.

Odbor CHMP je zato priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet s cepivom Havrix in povezanimi imeni (glejte Prilogo I), za katera so v Prilogi III navedene informacije o zdravilu.

Posledično je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi cepiva Havrix in povezana imena še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.