

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Havrix och associerade namn är ett formaldehyd-inaktiverat och aluminium-adsorberat helvirusvaccin mot hepatit A (stam HM175). Havrix finns i två styrkor: Havrix 1440 Vuxen och Havrix 720 Junior.

Styrkan för vuxna innehåller 1 440 ELISA-enheter (EL.U) av inaktiverat viralt hepatit A-antigen adsorberat på 0,5 mg aluminium som aluminiumhydroxid, i en volym på 1,0 ml.

Den pediatrika styrkan innehåller 720 ELISA-enheter (EL.U) av inaktiverat viralt hepatit A-antigen adsorberat på 0,25 mg aluminium som aluminiumhydroxid, i en volym på 0,5 ml. Den är hälften av vuxendosen.

Havrix 1440 Vuxen och Havrix 720 Junior godkändes första gången i EU 1993 respektive 1997. De är för närvarande godkända för aktiv immunisering mot hepatit A-virus hos vuxna och barn i följande 26 medlemsstater i Europeiska unionen (EU): Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Finland, Frankrike, Grekland, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Nederländerna, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Spanien, Sverige, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike samt Island och Norge. De är godkända i över 85 länder runt om i världen. Innehavaren av godkännandet för försäljning, bolagskoncernen GlaxoSmithKline Biologicals SA, har analyserat skillnaderna mellan de engelska översättningarna av samtliga nationella produktresuméer i de 26 EU-medlemsstaterna för Havrix 1440 Vuxen och Havrix 720 Junior. Enligt anmälan påträffades de största avvikelserna i avsnitt 4.1, 4.2, 4.4 och 4.8 i produktresumén, men det finns även avvikelser i avsnitt 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 och 5.3 i produktresumén.

Den 21 augusti 2023 underrättade innehavaren av godkännande för försäljning Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) med tanke på dessa skillnader inom godkännandet av ovanstående läkemedel avseende ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 30.1 i direktiv 2001/83/EG för att harmonisera produktinformationen för sitt hepatit A-vaccin Havrix och associerade namn i EU:s medlemsstater.

I detta avseende tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning en översikt över de identifierade skillnaderna, tillsammans med den föreslagna harmoniserade produktinformationen, samt stödjande data.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Endast de större förändringarna diskuteras i detalj nedan. Den harmoniserade produktinformationen återfinns dock i bilaga III.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Tillstånd som täcks av indikationen:

Den första delen av den terapeutiska indikationen som beskriver att Havrix är indicerat för aktiv immunisering mot infektion med hepatit A-virus (HAV) var nästan identisk i alla medlemsstater, med små skillnader på grund av språkliga särdrag. Till stöd för Havrix immunogenitet och effekt mot infektion med hepatit A-virus (HAV) lade innehavaren av godkännande för försäljning fram studier med Havrix Vuxen och Havrix Junior, samt studier där vaccinet användes som aktiv kontroll, ett kliniskt utvecklingsprogram med Havrix som aktiv kontroll samt studier som publicerats i litteraturen.

CHMP fann att de inlämnade uppgifterna från kliniska prövningar och litteraturen stöder immunogeniteten och effekten av anti-HAV-vaccin vid förebyggandet av HAV-infektioner och godkände den föreslagna harmoniserade texten.

Åldersgrupper

Information om målpopulationens åldersgränser för de två Havrix-beredningarna (Vuxen och Junior) samordnades inte i de nationella produktresuméerna. CHMP fann att resultaten av de studier som utvärderade immuniseringen med Havrix 720 Junior hos barn under andra levnadsåret påvisade dess lämplighet för immunisering av 1-åriga barn mot hepatit A.

Den rekommenderade användningen av Havrix 1440 Vuxen för ungdomar från 16 års ålder stöds av en samlad analys som visar immunogenitetsdata med Havrix 720 Junior stratifierat efter ålder (1–6 år, 7–9 år, 10–12 år, 13–15 år och 16–18 år). Även om immunsvaret var tillräckligt vid administrering av den pediatrika dosen i åldersgruppen 16–18 år ger dessa data stöd för den allmänna indikationen att företrädesvis använda Havrix 1440 Vuxen från 16 års ålder, men ger ändå stöd för möjligheten att administrera Havrix 720 Junior till ungdomar i åldern 16–18 år.

CHMP ansåg att den föreslagna indikationen var godtagbar och överensstämde med Europeiska kommissionens "Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)"¹ och "Wording of therapeutic indication" (EMA/CHMP/483022/2019), med tillägg av en separat text för varje styrka för att klargöra i vilka åldersgrupper de kan användas, och borttagande av det kompletterande omnämmandet av patienter som riskerar exponering, och den vanliga angivelsen att användningen ska ske i enlighet med de officiella rekommendationerna.

Uttalandet för att förhindra icke-avsedd användning "*Havrix skyddar inte mot hepatit-infektion orsakad av andra agens såsom hepatit B-virus, hepatit C-virus, hepatit E-virus eller andra patogener som infekterar levern*" var godkänt i alla produktresuméer men var infört i olika avsnitt. CHMP fann att det lämpliga avsnittet för detta påstående var avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

Dosering

Baserat på data från de studier som diskuteras i avsnittet ovan har det förtydligats att även om Havrix 720 Junior är avsett att användas till barn och ungdomar i åldern 1–15 år, kan det vid behov också användas till ungdomar i åldern 16–18 år. Havrix 1440 Vuxen är avsett att ges till ungdomar och vuxna som är 16 år eller äldre.

På grundval av data från de studier som beskrivs i avsnittet ovan och från en prospektiv jämförande studie på vuxna med en andra dos som fördröjdes upp till 5,5 år, behölls uttalandet om tidsfönstret för primär- och påfyllnadsvaccinationen och om en fördröjd andra dos, som redan var infört i alla medlemsstater utom tre.

Utbytbarheten mellan Havrix och andra inaktiverade hepatit A-vacciner ingår i WHO:s (Världshälsoorganisationen) ståndpunkt om hepatit A-vacciner, 2022². Ett uttalande om utbytbarheten lades till i den harmoniserade produktresumén.

Doseringens godtagbarhet hos den äldre befolkningen bygger på data som är tillgängliga globalt med hepatit A-vacciner (WHO:s ståndpunktsdokument om hepatit A-vacciner, 2022). Ingen dosjustering är nödvändig, och ett uttalande om de begränsade uppgifterna för användning av Havrix i denna population lades till.

Vad gäller den pediatrika populationen godkände CHMP uttalandet att säkerheten och effekten för Havrix 720 Junior inte har fastställts för barn under 1 års ålder, men begärde i överensstämmelse med QRD-mallen att det läggs till en korshänvisning till avsnitt 5.1, där de för närvarande tillgängliga uppgifterna finns beskrivna, då ingen rekommendation om dosering kan göras.

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

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

Administreringssätt

Den framsidan av låret hos små barn och deltamuskeln hos vuxna, ungdomar och barn var de administreringsställena som alla medlemsstater infört för Havrix. I den harmoniserade produktresumén begärde dock CHMP en separat text för varje vaccindos. Hos små barn är administreringsstället beroende av fysisk utveckling. I den harmoniserade produktresumén infördes dessutom uttalandet *”På alla administreringsställena ska ett stadigt tryck läggas på injektionsstället (utan att gnida) under minst två minuter efter injektion”*. Uttalandena mot administrering i glutealregionen eller intravaskulärt, som redan var godkända i alla produktresuméer, ansågs lämpliga och behölls. Eftersom subkutan eller intradermal administrering kan leda till mindre optimala anti-HAV-svar ingick redan ett uttalande mot sådan administrering i de flesta av medlemsstaterna som behölls. Det är dock god medicinsk praxis att överväga denna administrering till personer med trombocytopeni eller en blödningssjukdom. CHMP ansåg att ett uttalande om detta bör införas i avsnitt 4.4.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Den vanliga kontraindikationen vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, eller i detta fall mot neomycin, ingick redan i produktresumén i alla medlemsstater med mindre avvikelser i ordalydelsen (t.ex. hänvisning i 10 medlemsstater till *”restmängder”* eller till någon *”komponent”* eller något *”innehållsämne”*). Uttalandet behölls och anpassades till QRD-mallen och Europeiska kommissionens *”Guideline on Summary of Product Characteristics”*. Dessutom nämndes överkänslighet mot formaldehyd i produktresumén i tre medlemsstater. CHMP konstaterade att Europeiska kommissionens riktlinje *”Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use”* (2018)³ endast tillåter att detta hjälpämne listas för beredningar avsedda för topikal och oral användning. CHMP ansåg dock att en potentiell reaktion hos patienter med tidigare överkänslighet mot formaldehyd efter parenteral administrering inte kan uteslutas eftersom den skulle kunna utlösa en allvarligare reaktion. Därför fann CHMP att Havrix även bör vara kontraindicerat vid överkänslighet mot formaldehyd.

Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna rekommendationer

En varning infördes avseende rekommendationen att skjuta upp administrering av Havrix till personer som lider av akut allvarlig febersjukdom, men inte i närvaro av en mindre infektion. CHMP fann att varningen informerar hälso- och sjukvårdspersonalen om att de, beroende på patientens symtom, bör bedöma om vaccinationen ska skjutas upp eller inte. I enlighet med Europeiska kommissionens *”Guideline on Summary of Product Characteristics”* var därför ingen kontraindikation nödvändig, utan bör istället återges under varningar och försiktighet.

Havrix bör under inga omständigheter ges intravaskulärt, och ett uttalande i detta hänseende ansågs tillräckligt omnämnt under 4.2 och behölls därför inte under 4.4 i den harmoniserade produktresumén.

Försiktighetsåtgärden, som redan ingår i alla medlemsstater, avseende behovet att ha lämplig medicinsk behandling och övervakning lätt tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk händelse efter att vaccinet administrerats, behölls med tillägg av minst 15 minuter som kortaste observationsperiod efter vaccination.

En varning om synkope infördes i alla medlemsstater med vissa små avvikelser avseende den exakta ordalydelsen. Ordalydelsen anpassades till CHMP:s slutsats den 26 oktober 2012 avseende ett arbetsdelningsförfarande (EMA/H/C/xxx/WS/0153) för alla GSK-vacciner för injektion.

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

En varning avseende osäker effekt hos enskilda personer under inkubationstiden för en hepatit A-infektion infördes i alla medlemsstater utom en. Innehavaren av godkännande för försäljning angav inte längden på inkubationstiden för en HAV-infektion, eftersom den inte är tydligt definierad. CHMP ansåg att de kliniska beläggen till stöd för användningen av Havrix för effektiv profylax efter exponering i alla åldersgrupper var otillräckliga och obedömbara, och eftersom de kliniska uppgifterna inte visade på fullständigt skydd under inkubationstiden ansågs varningen lämplig.

En varning avseende det faktum att inte alla vaccinerade får ett skyddande immunsvär, liksom med alla vacciner, infördes i två medlemsstater och är allmänt accepterat. CHMP stödde införandet av denna varning i den harmoniserade produktresumén.

CHMP fann att det är god medicinsk praxis att överväga subkutan administrering till personer med trombocytopeni eller en blödningssjukdom. Ett uttalande om detta ingick i de flesta av produktresuméerna med mindre avvikelser. Inlämnade publikationer visade att över 95 procent av de patienter som fick vaccinet subkutant fick en hög anti-HAV-antikroppstitr, men lägre än hos dem som fick det intramuskulära vaccinet. CHMP ansåg att denna information bör återges i detta avsnitt tillsammans med en möjlig exceptionell administrering av Havrix till personer med trombocytopeni eller en blödningssjukdom.

I vissa medlemsstater ingick också en ordalydelse om att Havrix kan ges till hivinfekterade personer eller att seropositivitet mot hepatit A inte är en kontraindikation. I enlighet med rekommendationerna i Europeiska kommissionens "Guideline on Summary of Product Characteristics" ska ett sådant uttalande som inte utgör en varning eller en särskild försiktighetsåtgärd normalt inte ingå i produktresumén, och det infördes därför inte i den harmoniserade texten.

Hjälpämnen

Uttalanden om mängderna fenylalanin per dos, den förknippade risken för personer med fenylketonuri (PKU), samt om mängderna natrium och kalium per dos (främst "natriumfritt" och "kaliumfritt") var införda i de flesta medlemsstater, med mindre variationer. Dessa anpassades till bilagan till Europeiska kommissionens "Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use" (2024)⁴, med en separat angivelse av mängden fenylalanin i de vuxna och pediatrika beredningarna för att synliggöra den för hälso- och sjukvårdspersonal.

Avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I de flesta medlemsstater var ett uttalande infört om den förväntade avsaknaden av interferens med immunsvaret vid användning med andra inaktiverade vacciner och möjligheten till samtidig administrering med specifika vacciner. CHMP ansåg att uttalandet var motiverat baserat på uppgifterna och stödde dess införande i den harmoniserade produktresumén.

Uttalanden om en möjlig samtidig administrering av immunglobuliner på grund av oförändrade serokonversionsfrekvenser, även om antikroppstitrarna kan vara lägre, ingår i alla medlemsstater utom en. Detta ansågs motiverat och bibehölls i den harmoniserade texten. I en medlemsstat föregås uttalandet av "Om omedelbart skydd önskas mot hepatit A kan samtidig administrering med gammaglobulin övervägas när den första dosen av vaccinet ges". Uppgifterna ansågs otillräckliga för att stödja denna del av uttalandet om samtidig administrering av immunglobulin, varför det inte behölls i den harmoniserade texten.

Ett uttalande om behovet att använda olika sprutor och nålar vid övervägande av samtidig administrering av injicerbara vacciner eller av immunglobuliner, som också måste ske på olika

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

injektionsställen, var infört i de flesta medlemsstater, vilket betraktas som vanlig praxis. Därför ansågs det lämpligt att behålla texten i den harmoniserade texten.

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

Uppgifterna om graviditet och amning var införda i alla medlemsstater med mindre avvikelser. CHMP fann dock att informationen om graviditet och amning bör underbyggas ytterligare för att återge de tillgängliga kliniska och icke-kliniska uppgifterna. Innehavaren av godkännande för försäljning ombads därför att anpassa ordalydelsen till "Guideline on risk assessment of medicinal products on human

reproduction and lactation: from data to labelling” (EMEA/CHMP/203927/2005)⁵ och att lägga till en korshänvisning till avsnitt 5.3.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Avsaknad av eller försumbar effekt av Havrix på förmågan att framföra fordon och använda maskiner ingick med mindre variationer i samtliga medlemsstater. Den anpassades till ORD-mallen.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Presentationen av säkerhetsprofilen var inte samordnad mellan de nationella produktresuméerna. I enlighet med "Guideline on Summary of Product Characteristics" ansåg CHMP att biverkningarna från kliniska studier bör presenteras i en enda tabell. Det ansågs dock godtagbart att använda fotnoter för att identifiera biverkningar som rapporterats med endast en beredning eller med en frekvensskillnad i varje beredning. MedDRA-klassificeringen av organsystem användes och frekvenserna räknades om baserat på data från 26 studier, inklusive studier med Havrix 720 och med Havrix 1440.

Inget orsakssamband mellan biverkningarna "neurit, inräknat Guillain-Barrés syndrom och transversell myelit" och Havrix-administrering ansågs vara fastställt i enlighet med den senaste PSUSA (PSUSA/00001596/201901). Detta infördes därför inte i den harmoniserade tabellen.

Ingen uppdatering var nödvändig av de termer som förtecknas i avsnittet om data efter godkännande för försäljning i den harmoniserade produktresumén. Däremot infördes de beräknade frekvenserna.

Avsnitt 4.9 – Överdoserings

Inga skillnader av betydelse mellan de nationella produktresuméerna fanns i detta avsnitt. Fall av överdosering har rapporterats under övervakning efter godkännande för försäljning, och att de biverkningar som rapporterats efter överdosering liknade dem som rapporterats vid normal vaccinadministrering ansågs godtagbart för införande i den harmoniserade produktresumén.

Avsnitt 5:

Ordalydelsen för ATC-klassificeringen och för den verkningsmekanism som föreslogs i den harmoniserade produktresumén ingick redan i de flesta av produktresuméerna och godkändes. Ordalydelsen för immunsvaret som föreslogs i den harmoniserade produktresumén var införd i de flesta medlemsstater. Innehavaren av godkännande för försäljning lade till uttalanden om immunsvår från kliniska studier på vuxna och kliniska studier på barn i åldern 1–18 år. CHMP ansåg att angivelsen att serokonversionen var kortare än den genomsnittliga inkubationstiden för hepatit A var godtycklig och inte faktabaserad. Detta behölls därför inte i den harmoniserade texten. Även om begränsade data var tillgängliga ansåg CHMP att relevant tillgänglig information om barn under 1 år bör rapporteras. Det är känt att patienter med kroniska leversjukdomar (CLD) är i riskzonen för hepatit A, och CHMP begärde därför att resultaten av kliniska prövningar och vetenskapliga publikationer som visar

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

vaccinets effekt (immunogenitet) skulle ingå i denna specifika grupp. Uttalandena om att ingen ytterligare påfyllnadsvaccination var nödvändig bland personer med ett fungerande immunförsvar efter ett vaccinationsschema med två doser, som redan var infört i alla medlemsstater utom en, godtogs eftersom data visade på vaccinets förmåga att stimulera produktionen av persistenta antikroppar samt visade att ett långvarigt immunologiskt minne framkallas. Resultat om reproduktionstoxicitet som erhållits med Twinrix-vaccin (GSK:s HAV- och HBV-kombinationsvaccin) infördes i den harmoniserade produktresumén.

Övriga avsnitt i produktresumén

I enlighet med QRD-mallen och "Guideline on Summary of Product Characteristics" var uttalandet "Detta vaccin får inte blandas med andra vacciner", som föreslogs i avsnitt 4.5 i den harmoniserade produktresumén, infört under avsnitt 6.2. Övriga avsnitt har inte harmoniserats eftersom det anses att dessa bör anpassas nationellt.

Märkning

Ändringar som infördes i produktresumén återgavs genomgående i märkningen, men de flesta avsnitt lämnades orörda för nationell anpassning.

Bipacksedel

Bipacksedeln ändrades i enlighet med de ändringar som gjorts i produktresumén genom att språket samordnades och hänsyn togs till informationens relevans för patienterna.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de identifierade avvikelserna för Havrix och associerade namn för indikation, dosering och administreringssätt, varningar och försiktighet samt biverkningar, liksom de återstående avsnitten i produktinformationen.
- Kommittén har granskat samtliga uppgifter som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen, inräknat kliniska prövningar som har sponsrats av innehavaren av godkännande för försäljning, vetenskaplig litteratur och konsensusriktlinjer.
- Kommittén enades om en harmoniserad produktinformation för Havrix och associerade namn.

CHMP rekommenderade därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av Havrix och associerade namn (se bilaga I), för vilka produktinformationen återfinns i bilaga III.

Till följd av detta drog CHMP slutsatsen att nytta-/riskförhållandet för Havrix och associerade namn är fortsatt gynnsamt, förutsatt att de överenskomna ändringarna införs i produktinformationen.