

## **Anhang II**

*Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage*

# Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

## ***Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Bewertung von Priorix und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)***

Priorix ist ein gefriergetrocknetes Kombinationspräparat (Lebendimpfstoff) gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR). Darreichungsform und Stärke sind in allen Ländern identisch. Der Impfstoff ist eine lyophilisierte Impfstoffzubereitung, die mit separat mitgeliefertem, sterilem Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) vor der Anwendung rekonstituiert wird.

Priorix ist in 20 Ländern auf nationaler Ebene zugelassen und durch das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung in 9 Ländern zugelassen. Zwischen den in den einzelnen Mitgliedstaaten national und über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels bestehen leichte Unterschiede. Der Zweck dieser Befassung nach Artikel 30 ist die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in den EU-Mitgliedstaaten für Priorix und zugehörige Bezeichnungen.

- **Klinische Aspekte**

Allgemein schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einen harmonisierten Text vor, der hauptsächlich auf der Grundlage des über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassenen Textes mit einigen Änderungen erstellt wurde. Darüber hinaus wurden die Produktinformationen vorgelegt, die unter Verwendung der neuesten Version des QRD-Templates, Version 2, veröffentlicht am 12. Oktober 2011, erstellt waren.

### **Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete**

Priorix ist für die aktive Immunisierung gegen Masern, Mumps und Röteln indiziert. Das zugelassene Mindestalter für die Anwendung von Priorix variierte in den einzelnen Mitgliedstaaten der EU von 9 Monaten bis 15 Monaten und spiegelt in einigen Fällen die nationalen Empfehlungen für die routinemäßige MMR-Impfung wider.

Die Immunogenität von Priorix wurde in mehreren klinischen Prüfungen bei Kindern im Alter von 12 bis 24 Monaten, 11 bis 23 Monaten und 9 bis 12 Monaten beurteilt.

Auf der Grundlage der Beurteilung aller Daten schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, das Anwendungsgebiet von Priorix für Kinder im Alter von 9 Monaten mit dem folgenden Wortlaut anzugleichen: *"PRIORIX wird für die aktive Immunisierung von Kindern ab einem Alter von 9 Monaten, Jugendlichen und Erwachsenen gegen Masern, Mumps und Röteln angewendet."*

Der CHMP stellte fest, dass die jüngsten Daten von einem Ausbruch in Frankreich darauf hinweisen, dass die höchste Inzidenz von Maserninfektionen bei Kleinkindern unter dem Alter von 1 Jahr beobachtet wurde, gefolgt von Kindern im Alter zwischen ein und zwei Jahren. Die Inzidenzraten in diesen beiden Altersklassen waren über 50 beziehungsweise 45 Fälle von 100 000. Im Vergleich zum Jahr 2009 hat sich die Zahl der Fälle im Jahr 2010 bei Kleinkindern unter einem Jahr mehr als verdreifacht und bei Erwachsenen im Alter von 20 bis 29 Jahren verfünffacht. Von den im Jahr 2010 gemeldeten Fällen wurde fast 30 % stationär behandelt. Des Weiteren wurde ein höherer Schweregrad der Erkrankung bei Kleinkindern unter einem Jahr und Erwachsenen über 20 Jahren beobachtet, wobei der jeweilige Anteil der stationär behandelten Fälle 38 % und 46 % betrug. Die Impfung von Kindern ab 9 Monaten ist daher ein Mittel, um solche Ausbrüche einzudämmen.

Die Immunogenitätsdaten zeigen jedoch deutlich, dass zum Zeitpunkt der Basisimpfung bei Kindern im Alter von 9 bis 11 Monaten niedrigere Antikörperantworten gegen Masern und Mumps beobachtet werden als bei älteren Kindern, was höchstwahrscheinlich auf zirkulierende mütterliche Antikörper oder die Unreife des Immunsystems zurückzuführen ist. Daher ist in dieser Altersgruppe zur Wahrung eines angemessenen Schutzes gegen Masern, Mumps und Röteln eine zweite Dosis zwingend erforderlich, die vorzugsweise 3 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wird.

Abschließend wird auf der Grundlage der klinischen Daten die untere Altersgrenze des Anwendungsgebietes befürwortet. Da jedoch die Immunantwort nach einer Einzeldosis Priorix bei Kindern unter 12 Monaten geringer ist, wurde ein Hinweis in die Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 eingefügt. Genauer gesagt: *„Für die Anwendung bei Kindern im Alter von 9 bis 12 Monaten siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.“*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hatte in diesen Abschnitt auch den Satz *„Die Anwendung von PRIORIX sollte auf der Grundlage der amtlichen Empfehlungen erfolgen.“* eingefügt. Der CHMP stimmte jedoch überein, diesen Satz zum Anfang von Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung zu verschieben, denn laut der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vom September 2009 sollte der Hinweis auf offizielle Empfehlungen unter Abschnitt 4.2 gegeben werden.

#### **Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung**

Für alle Länder ist die Dosis des rekonstituierten Priorix-Impfstoffes 0,5 ml. Die Art der Verabreichung von Priorix ist die subkutane Injektion, obwohl es auch intramuskulär injiziert werden kann. Die intramuskuläre Art der Anwendung ist in allen Mitgliedstaaten mit Ausnahme der Niederlande zugelassen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug gemäß der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels auch vor, einen speziellen Unterabschnitt über die pädiatrische Population aufzunehmen.

Der CHMP stimmte überein, dass die Dosierungsempfehlungen akzeptabel sind. Allerdings wurde eine stärker strukturierte Formulierung vorgeschlagen (d. h. die Aufteilung der Empfehlungen auf die Altersgruppen), um klare Anweisungen für das medizinische Fachpersonal zu geben.

Bezüglich der intramuskulären Art der Anwendung wurden keine Informationen im aktualisierten klinischen Dossier bereitgestellt, aber sie waren im ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen enthalten. Die intramuskuläre Art der Anwendung wurde anfangs in einer kleinen Anzahl von Probanden (n= 40) mit Serokonversionsraten von 96,7 %, 97,5 % beziehungsweise 100 % gegen Masern, Mumps beziehungsweise Röteln untersucht. Die geometrischen Mittelwerte der Titer für Serokonverter waren 2431,9 mIU/ml, 1010,0 U/ml beziehungsweise 67,1 IU/ml für die Antimasern-, Antimumps- beziehungsweise Antiröteln-Antikörper. Diese Werte waren etwas niedriger als die Werte, die nach subkutaner Verabreichung berichtet wurden (2958 mIU/ml, 1400 U/ml beziehungsweise 73 IU/ml). Obwohl es nur begrenzte Daten gibt, wurde festgestellt, dass die intramuskuläre Verabreichung in vielen Mitgliedstaaten die gängige Praxis ist. Darüber hinaus weisen Erfahrungen nach intramuskulärer Injektion mit anderen MMR- oder MMRV-Impfstoffen (gegen Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) nicht auf irgendeine negative Auswirkung auf die Immunantwort oder das Sicherheitsprofil hin. Für Patienten mit Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen wird die subkutane Anwendung empfohlen und demgemäß wurde eine Aussage aufgenommen.

### Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

#### Personen mit Immunschwäche

Die Hauptabweichung in den zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels bezieht sich auf die Gabe von Priorix bei HIV-infizierten Personen. Systematische Überprüfungen der Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit der Masernimpfung bei Kindern, die mit HIV infiziert sind, ergaben, dass attenuiertes Masernimpfvirus schwere Komplikationen oder eine tödliche Erkrankung bei stark immungeschwächten HIV-infizierten Patienten verursachen kann. Darüber hinaus sinkt die Antikörperantwort auf den Masernimpfstoff in dem Ausmaß, in dem die Immunsuppression zunimmt. Eine Verbindung zwischen dem Fehlen von masernspezifischen Antikörpern nach der Impfung und niedrigen Werten für CD4+ T-Lymphozyten ( $<600$  Zellen/mm<sup>3</sup>) wurde in veröffentlichten Studien berichtet (Moss et al. 2003).

Bei HIV-infizierten Kindern ohne Hinweis auf Immunsuppression war der Masernimpfstoff sicher und das Risiko impfstoffinduzierter Viruserkrankung ist sehr gering. Angesichts des schweren Verlaufs der Infektion mit Wildtyp-Masern bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlen, potenziell gefährdete, asymptomatische HIV-positive Kinder und Erwachsene routinemäßig zu impfen.

Für Mumps- und Röteln-Impfviren wurde nicht festgestellt, dass sie schwere Komplikationen bei HIV-infizierten Personen verursachen, aber da stark immungeschwächte Personen wahrscheinlich keinen Nutzen ziehen und Komplikationen auftreten können, sollten sie nicht geimpft werden.

Der CHMP war der Meinung, dass die Aussage über Personen mit humoraler und zellulärer Immunschwäche angemessen war und den zugelassenen Gegenanzeigen anderer MMR-Impfstoffe entspricht. In Bezug auf HIV gibt es keine gemeinsame europäische Leitlinie über die CD4+ Einstufung für % CD4+ oder die Zellzahl. Die im Jahr 2006 veröffentlichte Klassifikation der WHO der HIV-bezogenen Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern sagt Folgendes:

*„Immunologische Kriterien zur Diagnose fortgeschrittener HIV bei einem Kind, das jünger als fünf Jahre ist und an schwerer HIV-Infektion leidet:*

*% CD4+  $<25$  bei denen, die jünger als 12 Monate sind*

*% CD4+  $<20$  bei denen, deren Alter zwischen 12 und 35 Monaten liegt*

*% CD4+  $<15$  bei denen, deren Alter zwischen 36 und 59 Monaten liegt“*

Darüber hinaus gibt es Berichte über Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis nach MMR-Impfung bei Kindern mit primärer Immunschwäche und Dysgammaglobulinämie (siehe Bitnun et al. 1999 Clin. Infect Dis).

Zusammenfassend unterstützte der CHMP folgenden Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen: *„Humorale oder zelluläre Immundefizienz (primär oder erworben), einschließlich Hypogammaglobulinämie, Dysgammaglobulinämie und AIDS oder symptomatischer HIV-Infektion oder eines altersspezifischen CD4+ T-Lymphozyten-Prozentsatz  $<25$  %“*. Es wurde jedoch als notwendig erachtet, gemäß der WHO-Leitlinie altersspezifischen % CD4+ aufzunehmen, da die Impfung von Kindern ab dem Alter von 9 Monaten indiziert ist.

Der CHMP stellte auch fest, dass die Gegenanzeigen für immungeschwächte Personen aufgrund der Fortschritte der Wissenschaft und der wichtigen Erkenntnisse der Immunologie möglicherweise eine allgemeine Neuformulierung für alle MMR-Impfstoffe benötigen. Dies müsste eventuell für alle betroffenen Arzneimittel überarbeitet werden.

#### Schwangerschaft

Priorix darf bei Schwangeren nicht angewendet werden. Während der Diskussion des CHMP wurde infrage gestellt, ob „Schwangerschaft“ weiterhin unter Gegenanzeigen angegeben werden sollte.

Um mehr Einblick in mögliche Schädigungen der MMR-Impfung während der Schwangerschaft oder vor der Empfängnis zu bekommen, erbat der CHMP vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Hinweise aus der verstärkten Überwachung und kontrollierten Studien, die ihr Hauptaugenmerk auf das Risiko spontanen Aborts bei Frauen legen, die anfällig für Masern, Mumps und/oder Röteln sind, auf das Risiko für Fehlbildungen und auf Rötelnembryofetopathie bei den Nachkommen solcher Frauen und Follow-up-Daten bis zum Alter von 1 Jahr der Kinder, die von rötelnanfälligen Frauen geboren wurden.

Da Priorix bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden darf, wurden weder Interventionen noch aktive Überwachung veranlasst. Der Datensatz, der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde, stammte von Daten nach der Markteinführung aus der Sicherheitsdatenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und von Daten aus kürzlich veröffentlichter Literatur über MMR-Impfung bei schwangeren Frauen. Die Daten aus spontanen Berichten und dem Schwangerschaftsregister zeigten keinen Hinweis auf Sicherheitsbedenken hinsichtlich spontanen Aborts oder angeborener Missbildungen im Zusammenhang mit der Gabe von Priorix bei Frauen, von denen man nicht wusste, dass sie schwanger sind. Es wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jedoch darauf hingewiesen, dass die Daten sehr begrenzt sind in Anbetracht der Gegenanzeigen, die derzeit gelten.

Eine natürliche Rötelninfektion kann verheerende Auswirkungen auf die Schwangerschaft haben und zu Tod des Fetus, vorzeitiger Geburt und einer Reihe von angeborenen Fehlbildungen führen. Etwa 85 % der Schwangerschaften werden negativ beeinträchtigt, wenn die Rötelninfektion während des ersten Trimesters erfolgt. Der abgeschwächte Virusstamm im gegenwärtigen Rötelnimpfstoff kann den Fetus selten infizieren und es gibt keine Beweise, dass eine fetale Infektion mit dem Impfvirus schädlich ist. Das theoretisch höchste Risiko für Rötelnembryofetopathie nach der Verabreichung des Impfstoffes von 1,6 % liegt viel niedriger als das Risiko, während der Schwangerschaft eine wesentliche angeborene Fehlbildung zu erleiden, die nicht durch Rötelnembryofetopathie induziert ist (Bozzo et al., 2011).

Obwohl die verfügbaren Literaturdaten einen wertvollen Gesichtspunkt im Hinblick auf das allgemeine Risiko der Impfstoffexposition in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft beleuchten, nämlich das theoretische Risiko, und da es unmöglich ist zu beweisen, dass das Risiko gleich null ist, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, dass bekannte Schwangerschaft eine Gegenanzeige für die Verabreichung von rötelnhaltigem Impfstoff bleibt.

Der CHMP stellte fest, dass – da die Impfung mit Masern-, Mumps- und Rötelnimpfstoff generell bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden darf – nur begrenzte Daten von spontanen Aborten, Fehlbildungen und Rötelnembryofetopathie bei den Nachkommen nach Impfung mit Priorix zur Verfügung stehen. Die Überprüfung der Pharmakovigilanz und veröffentlichter Daten ergibt keine Hinweise auf ein Risiko von Rötelnembryofetopathie bei geimpften Frauen, von denen man nicht wusste, dass sie schwanger sind oder kurz nach der Impfung mit Priorix schwanger werden. Veröffentlichte Daten über Frauen im gebärfähigen Alter, die im Gebiet von Zentral- und Südamerika geimpft wurden, zeigen kein oder ein vernachlässigbares Risiko (0-0,2 %) für Rötelnembryofetopathie nach der Impfung mit einem Röteln enthaltenden Impfstoff bei Frauen, die unwissentlich schwanger waren. Das theoretische fruchtschädigende Risiko nach Rötelnimpfung wurde für die ersten drei Schwangerschaftsmonate auf 0,5 % geschätzt und erhöht sich bis auf 1,6 %, wenn der Impfstoff zwischen 1-2 Wochen vor und 4-6 Wochen nach der Empfängnis verabreicht wird. Wegen dieses theoretischen teratogenen Risikos empfahl die WHO im Jahr 2011, dass die Rötelnimpfung von schwangeren Frauen prinzipiell vermieden werden sollte und dass Frauen, die schwanger werden wollen, darauf hingewiesen werden sollten, eine Wartezeit von 1 Monat nach Rötelnimpfung einzuhalten. Da trotzdem ein theoretisches teratogenes Risiko in Zusammenhang mit Röteln enthaltenden Impfstoffen bestehen bleibt, wurde vereinbart, dass diese sehr gefährdete Gruppe nicht in Gefahr gebracht werden sollte.

Abschließend war der CHMP der Meinung, dass die Aussage über „Schwangerschaft“ als Gegenanzeige in Übereinstimmung mit den zugelassenen Gegenanzeigen von anderen MMR-Impfstoffen steht. Es liegen derzeit keine Informationen für die Schlussfolgerung vor, dass ein teratogenes Risiko nach Impfung mit MMR-Impfstoffen besteht, jedoch bleiben theoretische Bedenken. Das Risiko der Masernimpfung (Steigerung des spontanen Aborts der Totgeburt) wird als unbekannt angegeben.

Der CHMP stellte auch fest, dass es gegenwärtig einige veröffentlichte Daten gibt, die eine Aufhebung der uneingeschränkten Gegenanzeige für Schwangere gegenüber MMR-Impfstoffen rechtfertigen könnten, da man der Ansicht ist, dass die Impfung von Schwangeren zwar nicht empfehlenswert ist, in einigen Fällen der Nutzen der Impfung einer Schwangeren aber größer als das Risiko sein könnte. Dies müsste eventuell für alle betroffenen Arzneimittel überarbeitet werden.

#### **Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Um im Einklang mit der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu stehen, schlug das Unternehmen vor:

- Verkürzung eines langen Absatzes über die Anwendung von Adrenalin mittels einer allgemeinen Aussage über die Verfügbarkeit geeigneter medizinischer Behandlung und Überwachung nach Verabreichung des Impfstoffs.
- Anpassung der Formulierung über HIV-positive Personen und Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Impfstoffs, um eine Angleichung an Abschnitt 4.3 zu erreichen.
- Streichung der Formulierung über das Impffalter (in Abschnitt 4.2 enthalten)

Das Unternehmen schlug auch vor, den Absatz über die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) umzuformulieren.

Der CHMP empfahl, einige Aussagen neu zu ordnen und Untertitel hinzuzufügen, um jede Vorsichtsmaßnahme (d. h., Thrombozytopenie, immungeschwächte Patienten und Übertragung) eindeutig zu unterscheiden.

Da keine Immunogenitätsdaten über den Einfluss der prophylaktischen Anwendung von Antipyretika verfügbar sind, wurde empfohlen, den Absatz über die Verabreichung von Priorix an Personen mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) wie folgt umzuformulieren: *„Gebotene Vorsicht muss bei der Verabreichung von PRIORIX an Personen mit Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), Anfälligkeit für Fieberkrämpfe oder Krämpfen in der Familienanamnese geübt werden. Impfungen mit Anamnese von Fieberkrämpfen sollten engmaschig nachbeobachtet werden.“*

Der CHMP stimmte überein, dass der Satz bezüglich Fructoseintoleranz von *„Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.“* zu *„Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten nicht mit PRIORIX geimpft werden, da es Sorbitol enthält.“* geändert werden sollte.

Es wurde beschlossen, die Aussage über Schwangerschaft aus Abschnitt 4.4 zu streichen, denn gemäß der Leitlinie „Risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labeling“ [Risikobewertung von Arzneimitteln auf die menschliche Fortpflanzung und Stillzeit: von den Daten zur Anwendung] (EMA/CHMP/203927/200) sollte ein Hinweis auf Schwangerschaft nur in den Abschnitten 4.3 und 4.6 gegeben werden.

Wegen der viel höheren Wahrscheinlichkeit von Thrombozytopenie nach natürlicher Infektion überwiegt der Nutzen der Impfung zumeist die Risiken schwerer symptomatischer

Thrombozytopenie durch Immunisierung. Der CHMP schlug daher vor, die Informationen einer neuen systematischen Überprüfung einzufügen: „MMR-assoziierte Thrombozytopenie ist selten und im Allgemeinen selbstlimitiert“. Aus Gründen der Klarheit stimmte der CHMP auch zu, den Vorschlag des Unternehmens „In solchen Fällen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Immunisierung mit Priorix sorgfältig bewertet werden“ durch „Patienten mit bestehender Thrombozytopenie oder einer anamnestisch bekannten Thrombozytopenie nach Masern-, Mumps- oder Röteln-Impfung sollten unter gebotener Vorsicht immunisiert werden“ zu ersetzen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen änderte den vorgeschlagenen Text leicht und mit Zustimmung des CHMP lautet die endgültige Formulierung:

*„Fälle einer Verschlimmerung der Thrombozytopenie und Fälle der Wiedererkrankung an Thrombozytopenie wurden nach der Impfung mit Lebendimpfstoff gegen Masern, Mumps und Röteln bei Personen berichtet, die nach der ersten Dosis an Thrombozytopenie litten. MMR-assoziierte Thrombozytopenie ist selten und im Allgemeinen selbstlimitiert. Bei Patienten mit bestehender Thrombozytopenie oder einer anamnestisch bekannten Thrombozytopenie nach Masern-, Mumps- oder Röteln-Impfung sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Immunisierung mit PRIORIX sorgfältig bewertet werden. Diese Patienten sollten mit gebotener Vorsicht und vorzugsweise durch subkutane Art der Anwendung geimpft werden.“*

Der Absatz über Immunsuppression, der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stammte, wurde vom CHMP als überholt betrachtet und es wurde eine Umformulierung vorgeschlagen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen akzeptierte den neuen Text und fügte über die Überwachung jener Patienten einen Satz hinzu, der vom CHMP bestätigt wurde. Die endgültig vereinbarte Formulierung lautet:

*"Immungeschwächte Patienten ohne Gegenanzeigen für diese Impfung (siehe Abschnitt 4.3) reagieren möglicherweise nicht so gut wie immunkompetente Patienten, daher können einige dieser Patienten trotz richtiger Impfstoffgabe bei Kontakt an Masern, Mumps oder Röteln erkranken. Diese Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen von Masern, Mumps und Röteln überwacht werden."*

Bezüglich des Absatzes über die Übertragung wurde der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen durch den CHMP als grundsätzlich akzeptabel betrachtet, mit dem Zusatz dass nicht nur die Röteln- sondern auch die Masernausscheidung im Rachen bekanntermaßen vorkommt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen änderte den dazugehörigen Teil entsprechend und fügte auch einen weiteren Satz ein, um die belegte transplazentale Übertragung wiederzugeben. Dies wurde vom CHMP befürwortet. Die endgültig vereinbarte Formulierung lautet:

*„Übertragung von Masern- und Mumpsvirus von Impfingen auf anfällige Kontaktpersonen ist nie belegt worden. Ausscheidung von Röteln- und Masernvirus im Rachen tritt bekanntermaßen etwa 7 bis 28 Tage nach der Impfung auf, mit maximaler Ausscheidung um den 11. Tag. Es gibt jedoch keine Beweise für die Übermittlung dieser ausgeschiedenen Impfviren auf anfällige Kontaktpersonen. Sowohl die Übertragung des Rötelnimpfvirus über die Muttermilch auf Säuglinge als auch die transplazentale Übertragung wurde belegt, jedoch ohne Nachweis klinischer Erkrankung.“*

#### **Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Klinische Studien zeigten, dass Priorix gleichzeitig mit abgeschwächtem Windpocken-Lebendimpfstoff, DTPa-IPV und kombiniertem Hepatitis-A/B-Impfstoff verabreicht werden kann (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington und Goa, 2003). In

jüngerer Zeit wurde Priorix zusammen mit Haemophilus-influenzae-Typ-b-(Hib)-Impfstoff und Meningokokken-Konjugatimpfstoff verabreicht sowie gleichzeitig mit Hepatitis-A-Totimpfstoff und 7-valentem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff. Die verfügbaren Daten weisen auf keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf die einzelnen Antigene hin (Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008).

Einige Impfstoffe, die zusammen mit Priorix verabreicht werden können, werden in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Estland, Frankreich, Luxemburg, Malta, Niederlande, Polen, Rumänien, dem Vereinigten Königreich und Zypern aufgeführt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, einen allgemeinen Satz zu verwenden und nicht die verschiedenen Impfstoffe aufzuführen.

Der CHMP stellte fest, dass für die Mehrheit der klinischen Prüfungen, die die gleichzeitige Verabreichung von Priorix mit anderen Impfstoffen untersuchten, keine klinischen Studienberichte verfügbar sind sondern nur Literaturhinweise. Die verfügbaren Daten weisen nicht darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung dieser Impfstoffe Auswirkungen auf die Immunogenität und Sicherheit der getesteten Antigene hat. Da jedoch neue und sehr komplexe Impfstoffe für Kinder in der Entwicklung sind, wurde empfohlen, die für gleichzeitige Verabreichung geeigneten Impfstoffe aufzuführen, statt eine allgemeine Erklärung über die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen abzugeben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen änderte diesen Absatz nach der Empfehlung des CHMP und fügte in die Liste auch einen weiteren Impfstoff hinzu (10-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff). Dies wurde durch den CHMP nach Überprüfung und Bewertung des klinischen Studienberichts befürwortet, der vorgelegt wurde, um die gleichzeitige Verabreichung von Priorix mit diesem Impfstoff zu stützen. Die endgültig vereinbarte Formulierung lautet:

*„PRIORIX kann in Übereinstimmung mit den nationalen Empfehlungen mit jedem der folgenden monovalenten oder Kombinationsimpfstoffe [einschließlich hexavalenter Impfstoffe (DTPa-HBV-IPV/Hib)] gleichzeitig (aber an verschiedenen Injektionsstellen) verabreicht werden: Diphtherie-Tetanus-azellulärer-Pertussis-(DTPa)-Impfstoff, Haemophilus-influenzae-typ-b-(Hib)-Impfstoff, inaktivierter Polioimpfstoff (IPV), Hepatitis-B-Impfstoff (HBV), Hepatitis-A-Impfstoff (HAV), Meningokokken-Serotyp-C-Konjugatimpfstoff (MenC), Varicella-zoster-Impfstoff (VZV), Polio-Schluckimpfung (OPV) und 10-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff. Bei nicht gleichzeitiger Gabe wird ein Zeitabstand von mindestens einem Monat zwischen Verabreichung von PRIORIX und anderen attenuierten Lebendimpfstoffen empfohlen. Es liegen keine Daten vor, die die Anwendung von PRIORIX mit anderen Impfstoffen stützen.“*

Hinsichtlich der Wartezeit der Impfung von Personen, die humane Gammaglobuline oder eine Bluttransfusion erhielten, war der CHMP der Meinung, dass bei der Verabreichung hoher Dosen, wie sie zum Beispiel bei Patienten mit Kawasaki-Syndrom verabreicht werden (2 g/kg), ein längerer Abstand zwischen Immunglobulin oder einem anderen Blutpräparat und nachfolgender Impfung empfohlen wird. Der Wortlaut dieses Absatzes wurde wie folgt geändert: *„Wegen der Wahrscheinlichkeit von Impfversagen aufgrund passiv erworbener Antikörper gegen Masern, Mumps und Röteln sollte bei Personen, die humane Gammaglobuline oder eine Bluttransfusion erhielten, die Impfung – abhängig von der Dosis der verabreichten humanen Globuline – nach einer Wartezeit von drei Monaten oder länger (bis zu 11 Monaten) erfolgen“.*

#### **Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Fertilität**

Der Satz wurde gemäß der QRD-Empfehlung geändert und lautet *„PRIORIX wurde nicht in Fertilitätsstudien untersucht“.*



## Schwangerschaft

Priorix darf bei Schwangerschaft nicht angewendet werden, da es jedoch derzeit keine Informationen gibt, die auf ein teratogenes Risiko nach Impfung mit MMR-Impfstoffen schließen lassen, wurde folgende Formulierung vereinbart: „*PRIORIX darf während Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Es sind jedoch keine Schädigungen des Fetus belegt, wenn Masern-, Mumps- und Rötelnimpfstoffe an Frauen verabreicht wurden, die sich unwissentlich in frühen Stadien der Schwangerschaft befanden*“.

## Frauen im gebärfähigen Alter

In der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Bulgarien, Estland, Malta, dem Vereinigten Königreich und Zypern wird angegeben, dass eine Schwangerschaft einen Monat lang nach der Impfung vermieden werden muss im Vergleich zu den drei Monaten in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der beteiligten Länder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und anderen Ländern. Das US-amerikanische Beratungsgremium für Impfpraktiken (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) verkürzte im Jahr 2001 seinen empfohlenen Zeitraum, in dem eine Schwangerschaft nach Gabe von Röteln enthaltendem Impfstoff vermieden werden sollte, von 3 Monaten auf 28 Tage. Der Grund war, dass unter Kleinkindern, die von Frauen geboren wurden, die ohne Wissen der Schwangerschaft innerhalb von 3 Monaten vor oder früh in der Schwangerschaft gegen Röteln geimpft wurden, kein Fall von Rötelnembryofetopathie ermittelt wurde (US-amerikanisches Zentrum für Seuchenbekämpfung und -prävention [Center for Disease Control and Prevention], 2001). Da jedoch mit Priorix bei Schwangeren keine Studien durchgeführt wurden, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, dass Schwangerschaft 3 Monate lang nach der Impfung vermieden werden sollte.

Der CHMP stellte fest, dass die WHO wegen dieses theoretischen teratogenen Risikos im Jahr 2011 empfahl, die Rötelnimpfung von schwangeren Frauen prinzipiell zu vermeiden, und Frauen, die schwanger werden wollen, darauf hinzuweisen, eine Wartezeit von 1 Monat nach Rötelnimpfung einzuhalten. Um im Einklang mit den aktuellen Empfehlungen der WHO zu stehen, war der CHMP der Meinung, dass die Wartezeit für die Schwangerschaft von 3 Monaten auf 1 Monat nach der Impfung geändert werden sollte.

Die endgültig vereinbarte Formulierung lautet: „*Frauen, die schwanger werden wollen, sollten darauf hingewiesen werden, eine Wartezeit von 1 Monat nach Impfung mit PRIORIX einzuhalten. Obschon Frauen vor der Impfung gefragt werden sollten, ob sie sich möglicherweise in einem frühen Stadium der Schwangerschaft befinden, sind Untersuchungen zum Ausschluss einer Schwangerschaft nicht erforderlich. Eine Impfung mit PRIORIX von Frauen, von denen man nicht wusste, dass sie schwanger sind, sollte kein Grund für die Beendigung der Schwangerschaft sein*“.

## Stillzeit

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte dar, dass es nur unzureichende Erfahrungen für die Anwendung von Priorix bei stillenden Frauen gibt und dass Impfung von stillenden Frauen erwogen werden kann, wenn der Nutzen der Impfung das Risiko überwiegt.

Der CHMP stellte fest, dass es keine theoretischen Risiken einer Impfung während der Stillzeit gibt. Selbst wenn Impfvirus übertragen wird, ist die Infektion leicht und selbstlimitierend (ACIP 2011). Es wurde daher vorgeschlagen, den Inhalt des Absatzes entsprechend zu ändern. Die Impfung von stillenden Frauen mit Masern-, Mumps- oder Rötelnimpfstoff wurde nicht im Zusammenhang mit irgendeinem Sicherheitsproblem für die Frauen oder ihre Säuglinge gebracht, wenngleich es nur begrenzte Erfahrungen mit Priorix während der Stillzeit gibt. Nur wenn das Kind bestätigtermaßen oder vermutet immungeschwächt ist, sollten Risiken und Nutzen der Impfung seiner stillenden Mutter abgewogen werden. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Beratung über das Stillen

klarer sein sollte, und zwar hinsichtlich der verschiedenen Empfehlungen über das Impfen der Mütter von Kindern mit oder ohne Immunschwäche.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen setzte alle Bemerkungen des CHMP um, und die endgültig vereinbarte Formulierung lautete: *„Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit PRIORIX während der Stillzeit. Studien zeigten, dass Frauen, die nach der Geburt stillten und die mit attenuiertem Röteln-Lebendimpfstoff geimpft wurden, das Virus in die Muttermilch sezernieren können und das Virus an gestillte Säuglinge ohne Nachweis für eine symptomatische Erkrankung übertragen können. Nur im Falle, dass das Kind bestätigtermaßen oder vermutet immungeschwächt ist, sollten Risiken und Nutzen der Impfung der Mutter bewertet werden (siehe Abschnitt 4.3)“.*

#### **Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen**

Die Hauptunterschiede zwischen der vorgeschlagenen harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und den nationalen Produktinformationen beziehen sich auf die Beschreibung der Berichte nach der Markteinführung. Im Hinblick auf die Einhaltung der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Liste der Nebenwirkungen vor, die im Einklang mit den Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank steht. Darüber hinaus schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, die Formulierung über vergleichende Studien zu streichen, die eine statistisch signifikant geringere Häufigkeit von Schmerzen, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle mit Priorix im Vergleich zum Referenzarzneimittel zeigten (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington und Goa, 2003 ). Entsprechend der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bietet die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Informationen über ein bestimmtes Arzneimittel; daher sollte es nicht einen Bezug auf andere Arzneimittel beinhalten.

Der CHMP stimmte zu, dass sich die Liste der Nebenwirkungen aus klinischen Studien und die Erfahrungen nach der Markteinführung in der vorgeschlagenen harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angemessen widerspiegeln. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde jedoch aufgefordert, eine Umgestaltung des Abschnittes 4.8 im Einklang mit der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Betracht zu ziehen, um klare und leicht zugängliche Informationen (Zusammenfassung des Sicherheitsprofils, tabellarische Liste der Nebenwirkungen, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) bereitzustellen.

Da es eine Unstimmigkeit bei der Packungsbeilage gab, wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zudem gebeten, in Abschnitt 4.8 unter Infektionen und parasitäre Erkrankungen hinzuzufügen: *„atypisch leichte oder abgeschwächte Masern“*. Darüber hinaus wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beim Hinweis auf Enzephalitis aufgefordert, das Risiko einer Enzephalitis nach Mumpsinfektion hinzuzufügen: *„Mumps: 2-4 von 1000 Fällen“*. Schließlich wurde gemäß den QRD-Erläuterungen im ganzen Abschnitt die Formulierung *„unerwünschtes Ereignis“* ersetzt durch *„Nebenwirkungen“*.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte alle oben genannten Änderungen durch, um sich jedoch im Einklang mit den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aller Impfstoffe von GlaxoSmithKline (GSK) zu befinden, bat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Nebenwirkungen auch weiterhin als eine Liste zu präsentieren, mit einer Trennung zwischen den Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen berichtet wurden, und den Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden. Diese Begründung wurde vom CHMP akzeptiert.

## **Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften**

Entsprechend der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollte der Text keinen Verweis auf andere Arzneimittel enthalten, und deshalb schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, die Bezugnahme auf das Ergebnis vergleichender Studien zu streichen, das in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einiger Mitgliedstaaten vorhanden war.

Der CHMP stellte fest, dass die gegenwärtigen klinischen Erfahrungen mit Priorix auf Kinder beschränkt sind und dass keine Prüfungen bei Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführt wurden. Daher sollte eine Aussage über die Anwendung bei Jugendlichen und Erwachsenen hinzugefügt werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, für eine erste Dosis eine spezielle Übersicht der Immunogenitätsbewertung bei Kindern hinzuzufügen, die im Alter unter 12 Monaten geimpft wurden (falls verfügbar mit monatspezifischen Zahlen) sowie eine Übersicht der Bewertung einer frühen zweiten Dosis. Aus diesem Grund und um die neuesten Informationen wiederzugeben, wurden die Immunogenitätsdaten zwischen zwei Gruppen unterschieden: „*Immunantwort bei Kindern ab einem Alter von 12 Monaten*“ und „*Immunantwort bei Kindern im Alter von 9 bis 10 Monaten*“.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde gebeten, einen Überblick sowohl über Impfstoffimmunogenitätsbewertung (klinische Prüfungen) als auch Impfstoffwirksamkeitszahlen hinzuzufügen, falls verfügbar, oder ihr Nichtvorhandensein zu erwähnen. Eine seropositive Antwort mittels ELISA muss nicht unbedingt bedeuten, dass ein Schutz vorhanden ist, dies gilt insbesondere für Mumps. Impfstoffwirksamkeitsdaten sollten zwischen einer Dosis oder zwei Dosen unterscheiden. In den vergangenen zehn Jahren wurden mehrere Mumpsausbrüche in stark geimpften Populationen (zwei Dosen) gemeldet. Eine Reihe von Studien belegt ein erhöhtes Risiko, mit zunehmender Zeitdauer nach der Impfung Mumps zu entwickeln (Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009). Des Weiteren deuten Daten aus dem Vereinigten Königreich darauf hin, dass die Wirksamkeit der Impfung mit zunehmendem Alter möglicherweise sinkt, was wahrscheinlich ebenfalls die zunehmende Zeit nach der Impfung widerspiegelt (Cohen et al., 2007). Es wurde auch behauptet, dass die Wirksamkeit der Mumpsimpfung in Umgebungen mit hoher Übertragung niedriger ist (Brockhoff 2004). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, einige Informationen zu diesem Thema hinzuzufügen. Allerdings enthielt keine der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Verfügung gestellten Feldstudien (Ausbruchsstudien) Daten speziell für Priorix. Somit gab es keine Priorix-spezifischen Daten über die Wirksamkeit bei Mumps und die allgemeinen Bemerkungen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden vom CHMP befürwortet.

Schließlich bat der CHMP, die angegebenen Serokonversionsraten durch neuere Daten über die Humanserumalbumin-freie (HSA-freie) Formulierung von Priorix zu ersetzen und fragte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, ob es irgendwelche verfügbaren Immunogenitätsdaten über die Humanserumalbumin-freie (HSA-freie) Formulierung bei Kindern unter 12 Monaten gibt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ersetzte die Serokonversionsraten und erklärte, dass die Daten über Kinder unter 12 Monaten nachgereicht werden, da gegenwärtig eine Studie durchgeführt wird.

### ***Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage***

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand des Befassungsverfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Die vom Inhaber (von den Inhabern) der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der vorgelegten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss bewertet –

empfahl der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III für Priorix und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) dargelegt sind.