

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Priorix og relaterede navne (se bilag I)

Priorix er en kombineret, frysetørret, levende vaccine mod mæslinger (M), fåresyge (F), og røde hunde (R). Lægemiddelform og styrke er identisk i alle lande. Vaccinen er et frysetørret præparat, der inden anvendelse rekonstitueres med den medfølgende sterile solvens (vand til injektionsvæske).

Priorix er nationalt godkendt i 20 lande og godkendt ved den gensidige anerkendelsesprocedure (MRP) i 9 lande. Det produktresumé (SmPC), der anvendes i de medlemsstater, der har fulgt den gensidige anerkendelsesprocedure, afviger en smule fra det, der anvendes i de medlemsstater, der har været omfattet af de nationale procedurer. Formålet med denne artikel 30-indbringelse er at harmonisere produktresuméet på tværs af EU's medlemsstater for Priorix og relaterede navne.

• Kliniske aspekter

Generelt foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en harmoniseret tekst, der hovedsagelig var baseret på den, der var godkendt ved den gensidige anerkendelsesprocedure, med visse ændringer. Desuden blev produktinformationen fremlagt med anvendelse af den nyeste QRD-model, version 2, offentliggjort den 12. oktober 2011.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

Priorix er indiceret til vaccination mod mæslinger, fåresyge og røde hunde. Den godkendte nedre aldersgrænse for anvendelse af Priorix varierede fra 9 måneder til 15 måneder mellem de enkelte EU-medlemsstater, hvilket i nogle tilfælde afspejler nationale anbefalinger for rutinemæssig MFR-vaccination.

Immunogeniciteten af Priorix blev vurderet i flere kliniske undersøgelser hos børn i alderen 12-24 måneder, 11-23 måneder og 9-12 måneder.

På grundlag af vurderingen af alle data foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en enslydende indikation for Priorix til børn over 9 måneder med følgende ordlyd: *“Priorix er indiceret til vaccination af børn over 9 måneder samt unge og voksne mod mæslinger, fåresyge og røde hunde.”*

CHMP konstaterede, at data fra et nyligt udbrud i Frankrig viser, at den højeste forekomst af mæslingeinfektioner fandtes hos børn under et år, efterfulgt af børn mellem et og to år. I de to aldersgrupper var incidensen henholdsvis over 50 og over 45 tilfælde per 100 000. Hos børn under 1 år steg antallet af tilfælde fra 2009 til 2010 til mere end det tredobbelte, mens det femdobledes hos voksne i alderen 20-29 år i samme periode. Af de anmeldte tilfælde i 2010 blev næsten 30 % indlagt, og sygdommens sværhedsgrad var større hos børn under 1 år og voksne over 20 år, hos hvem andelen af indlæggelser var henholdsvis 38 % og 46 %. Vaccination af børn fra 9-måneders alderen er derfor et middel til at begrænse sådanne udbrud.

Immunogenicitetsdata viser imidlertid klart, at antistofresponsen over for mæslinger og fåresyge ved den primære vaccination er svagere hos børn i alderen 9-11 måneder end hos ældre børn, antagelig som følge af cirkulerende antistoffer fra moderen eller immunsystemets umodenhed. Derfor er det hos denne aldersgruppe obligatorisk at give endnu en dosis, fortrinsvis tre måneder efter den første, for at sikre tilstrækkelig beskyttelse mod mæslinger, fåresyge og røde hunde.

Som konklusion kan den nedre aldersgrænse for indikationen godkendes på grundlag af de kliniske data, men da immunresponsen efter en enkelt dosis af Priorix er svagere hos børn under 12 måneder, er der indsat en henvisning til punkt 4.2, 4.4 og 5.1. Mere specifikt: *“Vedrørende anvendelse hos børn fra ni til tolv måneder: Se punkt 4.2, 4.4 og 5.1.”*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen havde under samme punkt desuden indsat sætningen *“Anvendelsen af Priorix bør baseres på officielle anbefalinger”*, men CHMP valgte at flytte denne bemærkning til begyndelsen af punkt 4.2, Dosering og indgivelsesmåde, fordi henvisninger til officielle anbefalinger skal placeres under punkt 4.2 i henhold til vejledningen for udarbejdelse af produktresuméer dateret september 2009.

Punkt 4.2 – Dosering og indgivelsesmåde

Dosis af den rekonstituerede Priorix vaccine er 0,5 ml i alle lande. Priorix indgives ved subkutan injektion, men kan dog også indgives intramuskulært. Den intramuskulære indgivelsesvej er godkendt i alle medlemsstater undtagen Nederlandene. Indehaveren af markedsføringstilladelsen ville indsætte et særligt underafsnit om den pædiatriske population i overensstemmelse med vejledningen for produktresuméer.

CHMP kunne godkende doseringsanbefalingerne, men foreslog en mere struktureret ordlyd for at tydeliggøre anvisningerne til sundhedspersonalet (med anbefalingerne opdelt efter aldersgruppe).

For den intramuskulære indgivelsesvej var der ingen oplysninger i den opdaterede kliniske dokumentation, men derimod i den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse. Den intramuskulære indgivelsesvej blev oprindelig undersøgt hos et lille antal personer (N=40) med en serokonverteringsprocent på henholdsvis 96,7 %, 97,5 % og 100 % for mæslinger, fåresyge og røde hunde. Den geometriske middeltiter (GMT) hos de serokonverterede personer var henholdsvis 2 431,9 mIE/ml, 1 010,0 E/ml og 67,1 IE/ml for antistoffer mod mæslinger, fåresyge og røde hunde. Dette var lidt lavere end efter subkutan indgift (henholdsvis 2 958 mIE/ml, 1 400 E/ml og 73 IE/ml). Udvalget konstaterede, at intramuskulær indgift er standardpraksis i mange medlemsstater trods de begrænsede data herom. Erfaringerne med andre MFR-vacciner eller MMRV-vacciner (mæslinger, fåresyge, røde hunde og skoldkopper) tyder da heller ikke på, at intramuskulær indgift har negativ effekt på immunresponsen eller sikkerhedsprofilen. Til patienter med trombocytopeni eller enhver form for koagulationsforstyrrelse anbefales subkutan indgift, og en erklæring herom er indsat.

Afsnit 4.3 – Kontraindikationer

Personer med immundefekter

Hovedforskellene mellem de godkendte produktresuméer vedrører anvendelse af Priorix til hiv-smittede. Systematiske vurderinger af mæslingevaccinationens sikkerhed, immunogenicitet og virkning hos hiv-smittede børn har vist, at svækket mæslingevaccinevirus kan være årsag til svære komplikationer eller dødelig sygdom hos stærkt immunkompromitterede, hiv-smittede patienter. Antistofresponsen over for mæslingevaccine forringes desuden ved stigende immunsuppression. Der er beskrevet sammenhæng mellem fravær af mæslingespecifikke antistoffer efter vaccination og lavt CD⁺ T-lymfocytaltal (< 600 celler/mm³) i publicerede undersøgelser (Moss et al., 2003).

Sikkerheden af mæslingevaccine er dokumenteret hos hiv-smittede børn uden tegn på immunsuppression, og risikoen for vaccineinduceret virussygdom er meget lav. På grund af det alvorlige forløb af infektion med naturligt forekommende mæslinger hos patienter med fremskreden hiv-infektion anbefaler WHO rutinemæssig vaccination af potentielt modtagelige, asymptomatiske hiv-positive børn og unge.

Fåresyge- og røde hunde-vaccinevirus er ikke kendt for at forårsage alvorlige komplikationer hos hiv-smittede personer, men svært immunkompromitterede personer bør ikke vaccineres på grund af den tvivlsomme fordel ved vaccinationen og muligheden for komplikationer.

Det var CHMP's opfattelse, at erklæringen om personer med humoral og cellulær immundefekt var hensigtsmæssig og i overensstemmelse med den godkendte kontraindikation for andre MFR-vacciner. For hiv er der ingen fælleseuropæisk vejledning om klassifikation af CD4+ efter % CD4+ eller celletal. WHO-klassificeringen af hiv-relateret sygdom hos voksne og børn, der blev offentliggjort i 2006, indeholder følgende ordlyd:

"Immunologiske kriterier for diagnose af fremskreden hiv-infektion hos børn under fem år:

%CD4+ <25 hos børn under 12 måneder

%CD4+ <20 hos børn i alderen 12-35 måneder

%CD4+ <15 hos børn i alderen 36-59 måneder"

Desuden er der beskrevet inklusionslegeme-mæslingeencefalitis efter MFR-vaccination af børn med primær immundefekt og dysgammaglobulinæmi (Bitnun et al., 1999 Clin. Infect Dis).

Sammenfattende støttede CHMP forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, dvs. *"Humoral eller cellulær immundefekt (primær eller erhvervet), herunder hypogammaglobulinæmi, dysgammaglobulinæmi og aids eller symptomatisk hiv-infektion eller aldersspecifik CD4+ T-lymfocytprocent <25 %"*. Det blev dog anset for nødvendigt at medtage aldersspecifik % CD4+ som foreskrevet i WHO-vejledningen, da vaccination er indiceret til børn fra 9-måneders alderen.

CHMP bemærkede desuden, at det kan være nødvendigt at omformulere kontraindikationen for immunkompromitterede personer for alle MFR-vacciner i takt med den videnskabelige udvikling og den immunologiske viden. Der kan være behov for en gennemgang af dette spørgsmål for alle omfattede produkter.

Graviditet

Priorix er kontraindiceret hos gravide. Under drøftelserne i CHMP blev der rejst tvivl om, hvorvidt "graviditet" fortsat bør være anført under kontraindikationer. For at skaffe bedre indsigt i de mulige skadevirkninger ved MFR-vaccination under graviditet eller prækonceptionelt anmodede CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge dokumentation fra undersøgelser med skærpet overvågning og kontrollerede undersøgelser, der fokuserer på risikoen for spontanabort hos kvinder, der er modtagelige for mæslinger, fåresyge og/eller røde hunde, risikoen for misdannelser og kongenit rubellasyndrom (CRS) hos børn af sådanne kvinder og opfølgingsdata i op til et år for børn født af kvinder, som er modtagelige for røde hunde.

Da Priorix er kontraindiceret hos gravide, er der hverken iværksat interventionelle aktiviteter eller aktiv overvågning. Det datasæt, der blev fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, var baseret på dennes sikkerhedsdatabase over data efter markedsføring og på nyere publiceret litteratur om MFR-vaccination af gravide. Data fra registeret over spontanaborter og graviditeter tyder ikke på sikkerhedsproblemer i form af spontanaborter eller medfødte misdannelser med sammenhæng med accidentel administration af Priorix til gravide. Indehaveren af markedsføringstilladelsen bemærkede dog, at dataene er meget begrænsede som følge af den nuværende kontraindikation i produktinformationen.

Infektion med naturligt forekommende røde hunde-virus kan være skadelig under graviditet og medføre fosterdød, præmatur fødsel og en række medfødte defekter. Ca. 85 % af alle graviditeter vil blive negativt påvirket ved infektion med røde hunde i første trimester. Den svækkede virusstamme i den nuværende vaccine mod røde hunde er sjældent i stand til at inficere fostret, og intet tyder på skadelig virkning af infektion af fostret. Den teoretiske maksimale risiko for kongenit rubellasyndrom (CRS) efter administration af vaccinen er 1,6 % og dermed langt lavere

end risikoen for alvorlige, ikke-CRS-forårsagede medfødte defekter under graviditeten (Bozzo et al., 2011).

De foreliggende litteraturdata giver en værdifuld tilgang til vurdering af den totale risiko ved eksponering for vaccine i forskellige graviditetsstadier, men på grund af den teoretiske risiko og umuligheden af at bevise, at risikoen er 0, ville indehaveren af markedsføringstilladelsen fortsat lade graviditet være kontraindikation for vaccination mod røde hunde.

CHMP konstaterede, at vaccination for mæslinger, fåresyge og røde hunde generelt er kontraindiceret hos gravide, hvorfor der kun findes begrænsede data om spontanaborter og misdannelser og kongenit rubellasyndrom hos afkommet efter vaccination med Priorix. En gennemgang af lægemiddelovervågningsdata og publicerede data tyder ikke på risiko for kongenit rubellasyndrom hos accidentelt vaccinerede kvinder, som er gravide ved vaccination med Priorix eller bliver gravide kort derefter. Ifølge publicerede data om vaccination af kvinder i den fødedygtige alder i Central- og Sydamerika er der ingen eller kun ubetydelig risiko (0-0,2 %) for kongenit rubellasyndrom efter vaccination mod røde hunde ved ikke erkendt graviditet. Den teoretiske teratogene risiko efter vaccination mod røde hunde er beregnet til 0,5 % i første trimester og er op til 1,6 % hvis vaccinen gives i perioden mellem 1-2 uger før og 4-6 uger efter konceptionen. På grund af denne teoretiske teratogene risiko anbefalede WHO i 2011, at vaccination mod røde hunde i princippet bør undgås hos gravide, og at kvinder, der planlægger graviditet, bør tilrådes at udsætte dette i en måned efter vaccination mod røde hunde. Da der alligevel er en teoretisk teratogen risiko i forbindelse med vaccination mod røde hunde, blev det afgjort, at det bør undgås at udsætte denne meget sårbare gruppe for risiko.

Som konklusion var CHMP af den opfattelse, at angivelsen af "graviditet" som kontraindikation var på linje med den godkendte kontraindikation for andre MFR-vacciner. På nuværende tidspunkt findes der ingen oplysninger, hvorefter det kan sluttes, at der er teratogen risiko efter vaccination med MFR-vacciner, men den teoretiske betænkelighed er fortsat tilstede. Risikoen ved mæslinge-vaccination (øget forekomst af spontanabort og dødfødsel) angives at være ukendt.

Desuden bemærkede CHMP, at det ifølge visse publicerede oplysninger kan være berettiget at ophæve den absolutte kontraindikation af MFR-vacciner hos gravide, da fordelene ved vaccination af en gravid kvinde i nogle tilfælde kan tænkes at overstige risikoen, uanset at vaccination af gravide frarådes. Der kan være behov for en gennemgang af dette spørgsmål for alle omfattede produkter.

Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Af hensyn til overensstemmelsen med vejledningen for produktresuméer var det virksomhedens hensigt:

- at det lange afsnit om brugen af adrenalin indskrænkes til en generel erklæring om mulighed for passende lægelig behandling og overvågning efter administration af vaccinen,
- at ordlyden om hiv-positive personer og overfølsomhed for vaccins bestanddele rettes ind efter punkt 4.3,
- at ordlyden om vaccinationsalder slettes (dækkes af punkt 4.2).

Virksomheden ville desuden omformulere afsnittet om idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP).

The CHMP anbefalede omordning af visse af erklæringerne og tilføjelse af underoverskrifter for at få en klar opdeling mellem de enkelte forsigtighedsregler (dvs. trombocytopeni, immunkompromitterede patienter og overførsel af sygdom).

Da der ikke foreligger immunogenicitetsdata om indvirkningen af profylaktisk anvendelse af antipyretika, anbefalede det, at afsnittet om anvendelse af Priorix til personer med CNS-lidelser omformuleres til: *"Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af Priorix til personer med lidelser i centralnervesystemet, disposition for febrile kramper eller familiær anamnese med kramper. Vaccinerede med febrile kramper i anamnesen bør opfølges tæt."*

CHMP afgjorde, at sætningen vedrørende fruktoseintolerans bør ændres fra *"Patienter med sjældne arvelige problemer med fruktoseintolerans bør ikke anvende dette lægemiddel."* til *"Patienter med sjældne arvelige problemer med fruktoseintolerans bør ikke vaccineres med Priorix, da det indeholder sorbitol"*.

Det blev besluttet at slette erklæringen om graviditet fra punkt 4.4, fordi der ifølge "Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: from Data to Labeling" (EMA/CHMP/203927/200) kun bør henvises til graviditet i punkt 4.3 og 4.6.

Da sandsynligheden for trombocytopeni er langt større ved naturlig infektion, overstiger fordelene ved vaccination oftest risikoen for svær symptomatisk trombocytopeni som følge af vaccinationen. CHMP foreslog derfor at tilføje følgende information fra en nylig systematisk gennemgang: *"Trombocytopeni i forbindelse med MFR er sjælden og sædvanligvis selvbegrænsende"*. Ligeledes af hensyn til klarheden valgte CHMP at erstatte virksomhedens forslag *"I sådanne tilfælde bør benefit/risk-forholdet for vaccination med Priorix vurderes nøje"* med *"Der bør udvises forsigtighed ved vaccination af patienter med eksisterende trombocytopeni eller anamnese med trombocytopeni efter vaccination mod mæslinger, fåresyge eller røde hunde"*.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen ændrede en smule i den foreslåede tekst, og den endelige ordlyd, der blev godkendt af CHMP, er:

"Der er beskrevet forværring eller recidiv af trombocytopeni hos personer, som fik trombocytopeni efter den primære vaccination med levende vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde. Trombocytopeni i forbindelse med MFR er sjælden og sædvanligvis selvbegrænsende. Benefit/risk-forholdet for Priorix bør efter en vaccination mod mæslinger, fåresyge eller røde hunde vurderes nøje for patienter med eksisterende trombocytopeni eller med anamnese med trombocytopeni. Sådanne patienter bør vaccineres med forsigtighed og fortrinsvis ved subkutan administration".

Det afsnit om immunsuppression, der var foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, anså CHMP for at være forældet og foreslog en ændret ordlyd. Indehaveren af markedsføringstilladelsen accepterede den nye tekst og tilføjede en sætning om overvågning af sådanne patienter, hvilket blev godkendt af CHMP. Den endeligt vedtagne ordlyd er:

"Immunkompromitterede patienter, for hvem denne vaccination ikke er kontraindiceret (se punkt 4.3) vil ikke nødvendigvis udvise lige så god respons som immunkompetente patienter. Nogle af dem vil derfor kunne få mæslinger, fåresyge eller røde hunde efter kontakt, selvom vaccinen er givet korrekt. Sådanne patienter bør overvåges nøje for tegn på mæslinger, fåresyge og røde hunde."

Vedrørende afsnittet om sygdomsoverførsel anså CHMP i princippet forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen for at være acceptabelt med den tilføjelse, at ekskretion af virus fra svælget ikke kun forekommer ved røde hunde, men også ved mæslinger. Indehaveren af markedsføringstilladelsen ændrede teksten i henhold hertil og tilføjede endnu en sætning vedrørende den påviste transplacentale overførsel. Dette blev godkendt af CHMP. Den endeligt vedtagne ordlyd er:

"Overførsel af mæslinge- og fåresygevirus fra den vaccinerede til modtagelige kontakter er aldrig dokumenteret. Ekskretion fra svælget af røde hunde- og mæslingevirus finder sted omkring 7 til 28 dage efter vaccinationen og er maksimal omkring den 11. dag. Intet tyder imidlertid på, at således udskilte vaccinevirus kan overføres til modtagelige kontakter. Der findes dokumenterede eksempler på, at røde hunde-vaccinevirus er blevet overført til spædbørn både transplacentalt og via modermælk uden tegn på klinisk sygdom."

Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kliniske undersøgelser har vist, at Priorix kan administreres sammen med levende svækket varicellavaccine, DTPa-IPV og kombineret hepatitis A/B-vaccine (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington og Goa, 2003). I den senere tid er Priorix blevet administreret sammen med Haemophilus influenzae type b- (Hib) og meningokok C-konjugatvaccine og med inaktiveret hepatitis A-vaccine og 7-valent pneumokok-konjugatvaccine. De foreliggende data tyder ikke på klinisk relevant interferens med antistofresponsen over for de enkelte antigener (Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008).

Nogle vacciner, der kan administreres sammen med Priorix, er anført i produktresuméet i Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Frankrig, Luxembourg, Malta, Nederlandene, Polen, Rumænien og Det Forenede Kongerige. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en generel omtale i stedet for angivelse af de forskellige vacciner.

CHMP bemærkede, at for størstedelen af de kliniske undersøgelser, hvor Priorix administreres sammen med andre vacciner, foreligger der ingen undersøgelsesrapport, men kun litteraturhenvisninger. De foreliggende data tyder ikke på, at koadministration har betydning for immunogeniciteten og sikkerheden af de testede antigener. Men da nye, meget komplekse børnevacciner er under udvikling, blev det anbefalet at anføre de vacciner, der kan administreres samtidigt, frem for en generel udtalelse om koadministration med andre vacciner.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen ændrede dette afsnit efter CHMP's anbefalinger og tilføjede endnu en vaccine (10-valent pneumokok-konjugatvaccine). Dette blev godkendt af CHMP efter vurdering af den kliniske undersøgelsesrapport, der blev forelagt til støtte for koadministration af Priorix og denne vaccine. Den endeligt vedtagne ordlyd er:

"Priorix kan gives samtidig (men på separate injektionssteder) med enhver af følgende monovalente eller kombinerede vacciner (herunder hexavalente vacciner (DTPa-HBV-IPV/Hib)): Difteri-tetanus-acellulær pertussisvaccine (DTPa), Haemophilus influenzae type b-vaccine (Hib), inaktiveret poliovaccine (IPV), hepatitis B-vaccine (HBV), hepatitis A-vaccine (HAV), meningokok serotype C konjugeret vaccine (MenC), varicella zoster-vaccine (VZV), oral poliovaccine (OPV) og 10-valent konjugeret pneumokokvaccine i overensstemmelse med lokale anbefalinger. Hvis vaccinerne ikke gives samtidig, anbefales et interval på mindst én måned mellem administration af Priorix og andre levende svækkede vacciner. Der er ingen data til støtte for anvendelse af Priorix sammen med nogen andre vacciner."

Ved vaccination af personer, som har fået humant gammaglobulin eller blodtransfusion, fandt CHMP, at der bør være længere interval mellem immunglobulin eller andre blodprodukter og efterfølgende vaccination, når der gives høje doser som til patienter med Kawasakis sygdom (2 g/kg). Ordlyden af dette afsnit blev ændret som følger: *"Hos personer, der har fået humant gammaglobulin eller blodtransfusion, bør vaccinationen udsættes i tre måneder eller længere (op til 11 måneder), afhængigt af den administrerede dosis humane globuliner, på grund af muligheden for vaccinesvigt forårsaget af passivt erhvervede antistoffer mod mæslinger, fåresyge og røde hunde"*.

Punkt 4.6 – Fertilitet , graviditet og amning

Fertilitet

Sætningen blev rettet ind efter QRD-anbefalingen med ordlyden: *"Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser med Priorix"*.

Graviditet

Priorix er kontraindiceret ved graviditet. På nuværende tidspunkt er der imidlertid ikke grundlag for at antage, at MFR-vacciner er forbundet med teratogen risiko. Derfor fastlagdes følgende ordlyd: *"Priorix er kontraindiceret under graviditet (se punkt 4.3). Der er imidlertid ikke påvist fosterskader*

ved anvendelse af vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde i begyndelsen af en ikke erkendt graviditet”.

Fødedygtige kvinder

Ifølge produktresuméet for Bulgarien, Cypern, Estland, Malta og Det Forenede Kongerige skal graviditet undgås i en måned efter vaccinationen, mod tre måneder i de øvrige lande og i dem, der er omfattet af den gensidige anerkendelsesprocedure. Det rådgivende udvalg vedrørende vaccinationspraksis (ACIP) afkortede i 2001 den anbefalede periode for undgåelse af graviditet efter vaccination med vacciner indeholdende røde hunde-virus fra tre måneder til 28 dage, da der ikke var konstateret tilfælde af kongenit rubellasyndrom hos børn født af kvinder, som accidentelt var blevet vaccineret mod røde hunde inden for tre måneder eller tidligt i graviditeten (Center for Forebyggelse af og Kontrol med Sygdomme, 2001). Da sådanne undersøgelser med Priorix imidlertid ikke er udført hos gravide, foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen, at graviditet bør undgås tre måneder efter vaccination.

CHMP bemærkede, at denne teoretiske teratogene risiko var årsag til, at WHO i 2011 anbefalede, at vaccination af gravide mod røde hunde i princippet bør undgås, og at kvinder, der planlægger graviditet, bør tilrådes at udsætte dette i en måned efter vaccination mod røde hunde. Af hensyn til overensstemmelsen med de nugældende WHO-anbefalinger fandt CHMP, at udsættelsen af graviditet bør ændres fra 3 måneder til 1 måned efter vaccination.

Den endeligt vedtagne ordlyd er: *“Kvinder, der påtænker at blive gravide, bør tilrådes at vente til en måned efter vaccinationen med Priorix”. Kvinder bør inden vaccinationen udspørges om en eventuel tidlig graviditet, men der kræves ikke screeningstest til udelukkelse af graviditet. Accidentel vaccination med Priorix af kvinder med ikke erkendt graviditet bør ikke være grund til afbrydelse af graviditeten”.*

Amning

Indehaveren af markedsføringstilladelsen nævnte, at der ikke er tilstrækkelige erfaringer med brug af Priorix hos ammende kvinder, og at vaccination af ammende kvinder kan overvejes, hvis fordelene ved vaccination overstiger risikoen.

CHMP konstaterede, at der ikke er nogen teoretisk risiko ved vaccination i ammeperioden. Selv hvis der overføres vaccinevirus, er infektionen mild og selvbegrænsende (ACIP 2011). Det blev derfor foreslået at ændre indholdet af dette afsnit i overensstemmelse hermed. Vaccination af ammende kvinder mod mæslinger, fåresyge eller røde hunde er ikke blevet sat i forbindelse med sikkerhedsproblemer for kvinderne eller deres børn; erfaringerne med anvendelse af Priorix i ammeperioden er imidlertid begrænsede. Kun i tilfælde af en formodet eller manifest immundefekt hos barnet bør der foretages en afvejning af risici og fordele ved vaccination af dets ammende moder. Desuden blev det nævnt, at anvisningerne om amning skulle være tydeligere hvad angår de forskellige anbefalinger om vaccination af mødre med børn med eller uden immundefekt.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indføjede alle CHMP's kommentarer, og den endelige godkendte ordlyd blev: *“Erfaringerne med anvendelse af Priorix i ammeperioden er begrænsede. Undersøgelser har vist, at kvinder, der i ammeperioden vaccineres med levende svækket vaccine mod røde hunde, kan udskille virusset i mælken og overføre det til brystbarnet uden tegn på symptomatisk sygdom. Kun i tilfælde af en manifest eller formodet immundefekt hos barnet bør risici og fordele ved vaccination af moderen afvejes (se punkt 4.3)”.*

Punkt 4.8 – Bivirkninger

De vigtigste forskelle mellem de foreslåede harmoniserede produktresuméer og den nationale produktinformation vedrører beskrivelsen af indberetninger efter markedsføring. For at efterkomme

vejledningen for produktresuméer fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen en liste over bivirkninger i overensstemmelse med MedDRA-systemorganklassifikationen. Desuden ville indehaveren af markedsføringstilladelsen slette teksten om sammenlignende undersøgelser, der viste statistisk signifikant lavere forekomst af smerte, rødme og hævelse på injektionsstedet med Priorix end med sammenligningsproduktet (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington og Goa, 2003). I henhold til vejledningen for produktresuméer informerer produktresuméet om et bestemt lægemiddel og bør derfor ikke indeholde omtale af andre lægemidler.

CHMP fandt, at bivirkningerne fra kliniske undersøgelser og eftermarkedserfaringer var fyldestgørende opført i det foreslåede harmoniserede produktresumé. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev dog anmodet om at omarbejde punkt 4.8 i overensstemmelse med vejledningen for produktresuméer, så det bliver klart og let tilgængeligt (sammenfatning af sikkerhedsprofil, bivirkningstabel, beskrivelse af udvalgte bivirkninger).

Desuden var der en enkelt uoverensstemmelse med indlægssedlen, hvorfor indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at tilføje "*atypiske milde eller svækkede mæslinger*" i punkt 4.8 under infektioner og parasitangreb. Endvidere blev indehaveren af markedsføringstilladelsen i bemærkningen om encefalitis anmodet om at tilføje risikoen for encefalitis efter smitte med fåresyge, "*fåresyge: 2-4 ud af 1 000 tilfælde*". Endelig blev betegnelsen "bivirkninger" erstattet med "uønskede reaktioner" i hele afsnittet i overensstemmelse med QRD-kommentarerne.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretog alle ovennævnte ændringer, men anmodede om at angive uønskede reaktioner som en liste med opdeling mellem uønskede reaktioner fra kliniske undersøgelser og uønskede reaktioner indberettet efter markedsføring. Anmodningen begrundedes med hensynet til overensstemmelsen mellem produktresuméerne for GSK's forskellige vacciner. Denne begrundelse blev godkendt af CHMP.

Afsnit 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber

I henhold til vejledningen for produktresuméer bør teksten ikke indeholde omtale af andre lægemidler, hvorfor indehaveren af markedsføringstilladelsen ville slette den omtale af resultatet af sammenlignende undersøgelser, som fandtes i produktresuméet i nogle medlemsstater.

CHMP konstaterede, at de nuværende kliniske erfaringer med Priorix begrænser sig til børn, og at der ikke er udført undersøgelser hos unge og voksne. Derfor skulle der tilføjes en erklæring om anvendelse hos unge og voksne.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at tilføje en separat oversigt over immunogenicitetsbestemmelse hos spædbørn, der er vaccineret i en alder under 12 måneder, om muligt med månedsopdelte tal for første dosis, samt i form af en oversigt over sådanne bestemmelser for en tidlig efterfølgende dosis. Af denne grund, og for at gengive de nyeste oplysninger, blev immunogenicitetsdata opdelt i to grupper: "*Immunrespons hos børn over 12 måneder*" og "*Immunrespons hos børn fra 9 til 10 måneder*".

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at tilføje en oversigt over immunogenicitetsbestemmelse for vaccinen (kliniske undersøgelser), og desuden at tilføje eventuelle foreliggende tal over vaccinenes effektivitet eller i givet fald nævne, at de ikke foreligger. En seropositiv respons, bestemt ved ELISA, er ikke nødvendigvis ensbetydende med beskyttelse, navnlig mod fåresyge. Effektivitetsdata for vaccinen bør være opdelt for en og to doser. I de seneste ti år er der beskrevet flere udbrud af fåresyge i højt vaccinerede befolkningsgrupper (to doser). En række af undersøgelserne viste, at risikoen for fåresyge øgedes med den forløbne tid siden vaccinationen (Vandermeulen *et al.*, 2004; Cortese *et al.*, 2008; Castilla *et al.*, 2009). Tal fra

Det Forenede Kongerige tyder desuden på aftagende effektivitet af vaccinen med alderen, hvilket antagelig ligeledes afspejler den forløbne tid efter vaccinationen (Cohen et al., 2007). Vaccine mod fåresyge er desuden blevet antaget at være mindre effektiv under omstændigheder med høj sygdomsoverførsel (Brockhoff 2004). Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at tilføje nogle oplysninger om dette spørgsmål. Der fandtes imidlertid ikke specifikke data for Priorix i de feltundersøgelser (vedrørende udbrud), der var fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Der forelå således ikke specifikke data for Priorix vedrørende effektiviteten mod fåresyge, og CHMP godtog de generelle kommentarer, der blev foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Endelig anmodede CHMP om, at de forelagte serokonverteringsprocenter blev erstattet af nyere data for den HSA-fri (humant serumalbumin) formulering af Priorix, og udvalget ønskede oplyst, om der fandtes immunogenicitetsdata for den HSA-fri formulering hos børn under 12 måneder. Indehaveren af markedsføringstilladelsen erstattede oplysningerne om serokonverteringsandele og oplyste, at data for børn under 12 måneder vil foreligge på et senere tidspunkt, idet en undersøgelse er i gang.

Begrundelse for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Ud fra følgende betragtninger:

- indbringelsen vedrørte harmoniseringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- det produktresumé og den etikettering og indlægsseddel, der er foreslået af indehaveren (indehaverne) af markedsføringstilladelsen, blev vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og de videnskabelige drøftelser i udvalget,

anbefalede CHMP ændring af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Priorix og relaterede navne (se bilag I).