

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Priorix και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα I)

Το Priorix είναι συνδυασμένο λυοφιλοποιημένο εμβόλιο παρασκευασμένο από (ζώντες) ιούς ιλαράς (M), παρωτίτιδας (M) και ερυθράς (R). Η φαρμακοτεχνική μορφή και η περιεκτικότητα του προϊόντος είναι ίδιες σε όλες τις χώρες. Το εμβόλιο είναι λυοφιλοποιημένο παρασκεύασμα εμβολίου το οποίο ανασυστήνεται, πριν από τη χορήγηση, με την προσθήκη στείρου διαλύτη (νερού έγχυσης) ο οποίος παρέχεται ξεχωριστά.

Το Priorix έχει λάβει εθνική έγκριση σε 20 χώρες και έχει εγκριθεί μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης σε 9 χώρες. Μεταξύ των κρατών μελών που συμμετείχαν στη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και των κρατών μελών που εφάρμοσαν εθνικές διαδικασίες παρατηρούνται ορισμένες διαφορές στις εγκριθείσες περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ). Ο σκοπός της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 30 είναι η εναρμόνιση των ΠΧΠ για το Priorix και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

• **Κλινικά ζητήματα**

Ο ΚΑΚ πρότεινε ένα εναρμονισμένο κείμενο το οποίο συντάχθηκε, με ορισμένες τροποποιήσεις, βάσει του κειμένου που είχε εγκριθεί στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Επιπροσθέτως, οι πληροφορίες του προϊόντος συντάχθηκαν σύμφωνα με την πιο πρόσφατη έκδοση των προτύπων που καθορίστηκαν από την ομάδα ελέγχου της ποιότητας των κειμένων, ήτοι την έκδοση 2 που δημοσιεύθηκε στις 12 Οκτωβρίου 2011.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Priorix ενδείκνυται για την ενεργή ανοσοποίηση κατά των ιών της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς. Το εγκριθέν κατώτατο όριο ηλικίας στην ένδειξη χρήσης του Priorix κυμαινόταν στα επιμέρους κράτη μέλη της ΕΕ μεταξύ 9 και 15 μηνών, κάτι που σε ορισμένες περιπτώσεις είναι ενδεικτικό των εθνικών συστάσεων περί του συνήθους προγράμματος εμβολιασμού MMR.

Η ανοσογονικότητα του Priorix αξιολογήθηκε σε διάφορες κλινικές δοκιμές σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 12 και 24 μηνών, 11 και 23 μηνών και μεταξύ 9 και 12 μηνών.

Βάσει της αξιολόγησης όλων των δεδομένων, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρότεινε την εναρμόνιση της ένδειξης του Priorix για χρήση σε παιδιά ηλικίας άνω των 9 μηνών σύμφωνα με την ακόλουθη διατύπωση: «*Το PRIORIX ενδείκνυται για την ενεργή ανοσοποίηση παιδιών ηλικίας 9 μηνών και άνω, εφήβων και ενηλίκων κατά των ιών της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς.*»

Η CHMP επεσήμανε ότι πρόσφατα στοιχεία έξαρσης ιλαράς στη Γαλλία υποδεικνύουν ότι η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μόλυνσης από τον ιό παρατηρήθηκε σε βρέφη ηλικίας κάτω του 1 έτους, και η αμέσως υψηλότερη σε νήπια ηλικίας μεταξύ ενός και δύο ετών. Σε ό,τι αφορά τα ποσοστά συχνότητας εμφάνισης, σε αμφότερες τις ηλικιακές ομάδες αναφέρθηκαν περισσότερα από 50 και 45 περιστατικά, αντίστοιχα, ανά 100.000 άτομα. Συγκριτικά με το 2009, κατά το 2010 ο αριθμός των περιστατικών υπερτριπλασιάστηκε σε βρέφη ηλικίας κάτω του ενός έτους και πενταπλασιάστηκε σε ενήλικες ηλικίας μεταξύ 20 και 29 ετών. Από τα περιστατικά που αναφέρθηκαν κατά το 2010, σχεδόν το 30% νοσηλεύτηκαν, ενώ στα βρέφη ηλικίας κάτω του ενός έτους και στους ενήλικες άνω των 20 ετών παρατηρήθηκε υψηλότερη σοβαρότητα της νόσου, με τα αντίστοιχα

ποσοστά περιστατικών που νοσηλεύθηκαν να ανέρχονται σε 38% και 46%. Ο εμβολιασμός των παιδιών ηλικίας 9 μηνών και άνω αποτελεί, ως εκ τούτου, σημαντικό εργαλείο για τον περιορισμό ανάλογων εξάρσεων της νόσου.

Ωστόσο, τα στοιχεία ανοσογονικότητας καταδεικνύουν με σαφήνεια ότι η απόκριση αντισωμάτων κατά της ιλαράς και της παρωτίτιδας σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 9 και 11 μηνών, ήτοι κατά την περίοδο της πρωτογενούς ανοσοποίησης, είναι μικρότερη από αυτήν που παρατηρείται σε μεγαλύτερα παιδιά, γεγονός που οφείλεται πιθανόν στα κυκλοφορούντα μητρικά αντισώματα ή στην ανωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος. Συνεπώς, η χορήγηση δεύτερης δόσης κατά προτίμηση 3 μήνες μετά την πρώτη δόση είναι υποχρεωτική για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα προκειμένου να διασφαλιστεί επαρκής προστασία από τους ιούς της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς.

Συμπερασματικά, βάσει των κλινικών δεδομένων τεκμηριώνεται το κατώτατο όριο ηλικίας της ένδειξης. Επειδή όμως η ανοσολογική απόκριση μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Priorix είναι μειωμένη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών, προστέθηκε σχετική αναφορά στις παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1, και συγκεκριμένα, η φράση «*Σε ό,τι αφορά τη χρήση σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 9 και 12 μηνών, βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1.*»

Ο ΚΑΚ πρόσθεσε επίσης στη συγκεκριμένη παράγραφο την πρόταση «*Η χρήση του PRIORIX πρέπει να βασίζεται σε επίσημες συστάσεις.*» αλλά η CHMP συμφώνησε να μετακινηθεί η πρόταση αυτή στην αρχή της παραγράφου 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης διότι, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ που εκδόθηκε τον Σεπτέμβριο του 2009, η αναφορά στις επίσημες συστάσεις πρέπει να γίνεται στην παράγραφο 4.2.

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για όλες τις χώρες η δόση του ανασυσταμένου εμβολίου Priorix είναι 0,5 ml. Το Priorix χορηγείται μέσω υποδόριας έγχυσης, μπορεί όμως να χορηγείται και ενδομυϊκά. Ο ενδομυϊκός τρόπος χορήγησης έχει εγκριθεί σε όλα τα κράτη μέλη με εξαίρεση τις Κάτω Χώρες. Ο ΚΑΚ πρότεινε επίσης την προσθήκη μιας ειδικής υπο-παραγράφου σχετικά με τον παιδιατρικό πληθυσμό όπως προβλέπεται στην κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ.

Η CHMP ενέκρινε τις συστάσεις δοσολογίας, ωστόσο, για την παροχή σαφών οδηγιών στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας προτάθηκε η χρήση πιο δομημένης διατύπωσης (ήτοι ο διαχωρισμός των συστάσεων ανά ηλικιακή ομάδα).

Στον επικαιροποιημένο κλινικό φάκελο δεν παρασχέθηκαν πληροφορίες σε ό,τι αφορά τον ενδομυϊκό τρόπο χορήγησης, σε αντίθεση με την αρχική αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Ο ενδομυϊκός τρόπος χορήγησης είχε διερευνηθεί αρχικά σε μικρό αριθμό υποκειμένων (N=40) με ποσοστά ορομετατροπής της τάξεως του 96,7%, 97,5% και 100% κατά της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς, αντίστοιχα. Οι μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι για τους ορομετατροπείς ήταν 2431,9 mIU/ml, 1010,0 U/ml και 67,1 IU/ml για τα αντισώματα κατά της ιλαράς, κατά της παρωτίτιδας και κατά της ερυθράς, αντίστοιχα, ήτοι ελαφρώς χαμηλότεροι από τις τιμές που αναφέρθηκαν μετά την υποδόρια χορήγηση (2958 mIU/ml, 1400 U/ml και 73 IU/ml, αντίστοιχα). Παρόλο που υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα, επισημάνθηκε ότι η ενδομυϊκή χορήγηση αποτελεί καθιερωμένη πρακτική σε πολλά κράτη μέλη. Επιπροσθέτως, η εμπειρία με άλλα εμβόλια MMR ή MMRV (ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμευλογιάς) δεν καταδεικνύει αρνητική επίδραση στην ανοσολογική απόκριση ή στην εικόνα ασφάλειας μετά από ενδομυϊκή έγχυση. Για ασθενείς με θρομβοκυτταροπενία ή άλλη διαταραχή της πήξης συνιστάται υποδόρια χορήγηση και, για τον λόγο αυτό, προστέθηκε σχετική υπόδειξη.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Υποκείμενα με ανοσοανεπάρκειες

Η μείζων απόκλιση που παρουσιάζουν οι εγκεκριμένες ΠΧΠ επικεντρώνεται στη χορήγηση του Priorix σε υποκείμενα με λοίμωξη HIV. Συστηματικές επισκοπήσεις σχετικά με την ασφάλεια, την ανοσογονικότητα και την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού κατά του ιού της ιλαράς σε παιδιά με λοίμωξη HIV κατέδειξαν ότι ο εξασθενημένος ιός της ιλαράς που περιέχει το εμβόλιο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές ή θανατηφόρο νόσο σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με λοίμωξη HIV. Επιπλέον, όσο αυξάνεται το επίπεδο ανοσοκαταστολής τόσο μειώνεται η απόκριση αντισωμάτων στο εμβόλιο κατά της ιλαράς. Σε δημοσιευμένες μελέτες (Moss et al. 2003) έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ της απουσίας αντισωμάτων ειδικών για την ιλαρά μετά από εμβολιασμό και του χαμηλού αριθμού CD+ T-λεμφοκυττάρων (<600 κύτταρα/ mm^3).

Σε παιδιά με λοίμωξη HIV που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις ανοσοκαταστολής, το εμβόλιο κατά της ιλαράς αποδείχθηκε ασφαλές, ο δε κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου μετά τον εμβολιασμό είναι πολύ μικρός. Δεδομένης της σοβαρής εξέλιξης της μόλυνσης με επιθετικό τύπο ιού της ιλαράς σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη με HIV, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συνιστά την καθιέρωση του εμβολιασμού των δυνητικά ευαίσθητων, ασυμπτωματικών HIV οροθετικών παιδιών και ενηλίκων.

Σε ό,τι αφορά τους ιούς της παρωτίτιδας και της ερυθράς που περιέχονται στο εμβόλιο, δεν έχει καταδειχθεί ότι προκαλούν σοβαρές επιπλοκές σε άτομα με λοίμωξη HIV, όμως καθότι το όφελος για τα άτομα αυτά είναι σχεδόν μηδενικό ενώ, αντιθέτως, υπάρχει κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών, αντενδείκνυται ο εμβολιασμός των ανοσοανεπαρκών ατόμων.

Η CHMP έκρινε ότι η αναφορά σε υποκείμενα με χυμική και κυτταρική ανεπάρκεια ήταν επαρκής και σύμφωνη προς την εγκεκριμένη αντένδειξη άλλων εμβολίων MMR. Σε ό,τι αφορά τον ιό HIV, δεν υπάρχουν κοινές ευρωπαϊκές οδηγίες σχετικά με την ταξινόμηση των CD4+ για τα ποσοστά CD4+ ή των αριθμό των κυττάρων. Στην ταξινόμηση του ΠΟΥ για τις ασθένειες που σχετίζονται με τον ιό HIV σε ενήλικες και παιδιά, η οποία δημοσιεύθηκε το 2006, αναφέρονται τα ακόλουθα:

«Ανοσολογικά κριτήρια για τη διάγνωση προχωρημένου ιού HIV σε παιδιά ηλικίας κάτω των πέντε ετών με σοβαρή λοίμωξη HIV:

CD4+ < 25% για βρέφη ηλικίας κάτω των 12 μηνών

CD4+ < 20% για βρέφη ηλικίας 12-35 μηνών

CD4+ < 15% για παιδιά ηλικίας 36-59 μηνών»

Επιπροσθέτως, υπάρχουν αναφορές εμφάνισης εγκεφαλίτιδας από ιλαρά μετά από εμβολιασμό με MMR σε παιδιά με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια και δυσγαμμασφαιριναιμία (βλ. Bitnun et al. 1999 Clin. Infect Dis).

Εν ολίγοις, η CHMP ενέκρινε την πρόταση του ΚΑΚ στην οποία αναφερόταν «*Χυμική ή κυτταρική ανοσοανεπάρκεια (πρωτοπαθής ή επίκτητη), περιλαμβανομένης της υπογαμμασφαιριναιμίας, της δυσγαμμασφαιριναιμίας και του AIDS ή της συμπτωματικής λοίμωξης με HIV ή ειδικό ανά ηλικία ποσοστό CD4+ T-λεμφοκυττάρων <25%*». Ωστόσο, κρίθηκε απαραίτητο να συμπεριληφθεί το ειδικό ανά ηλικία ποσοστό CD4+ σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ, καθότι ενδείκνυται ο εμβολιασμός παιδιών ηλικίας 9 μηνών και άνω.

Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι η αντένδειξη για ανοσοκατεσταλμένα άτομα χρήζει ενδεχομένως γενικότερης αναδιτύπωσης σε όλα τα εμβόλια MMR βάσει της προόδου της επιστήμης και των σημαντικών γνώσεων που έχουν κατακτηθεί στο πεδίο της ανοσολογίας. Αυτό ενδέχεται να πρέπει να επανεξεταστεί για όλα τα υπό εξέταση προϊόντα.

Εγκυμοσύνη

Το Priorix αντενδείκνυται για εγκύους. Κατά τη διάρκεια της συζήτησης στους κόλπους της CHMP τέθηκε το ζήτημα κατά πόσον η «εγκυμοσύνη» πρέπει να συνεχίσει να συγκαταλέγεται στις αντενδείξεις. Για να κατανοήσει καλύτερα την πιθανή βλάβη που μπορεί να προκαλέσει ο εμβολιασμός MMR κατά την εγκυμοσύνη ή πριν από τη σύλληψη, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να παράσχει αποδείξεις βασισμένες σε μελέτες εκτεταμένης επιτήρησης και σε ελεγχόμενες μελέτες που εστιάζουν στον κίνδυνο αυτόματης αποβολής σε γυναίκες ευαίσθητες στους ιούς της ιλαράς, της παρωτίτιδας ή/και της ερυθράς, στον κίνδυνο δυσμορφίας και συνδρόμου συγγενούς ερυθράς (ΣΣΕ) για τα νεογνά των γυναικών αυτών, καθώς και δεδομένα παρακολούθησης παιδιών ηλικίας έως και ενός έτους που γεννήθηκαν από γυναίκες ευαίσθητες στην ερυθρά.

Καθότι το Priorix αντενδείκνυται για εγκύους, δεν έχουν σχεδιαστεί δράσεις επεμβατικής ή ενεργού επιτήρησης. Το σύνολο των δεδομένων που υπέβαλε ο ΚΑΚ προέρχονταν από δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά από τη βάση δεδομένων ασφάλειας του ΚΑΚ και από δεδομένα πρόσφατα δημοσιευμένης βιβλιογραφίας σχετικά με τον εμβολιασμό MMR σε εγκύους. Βάσει των δεδομένων που προέρχονταν από αυθόρμητες αναφορές και από τα μητρώα κυήσεων δεν διατυπώθηκαν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια σε ό,τι αφορά αυτόματες αποβολές ή συγγενείς δυσμορφίες που να σχετίζονται με την άκαιρη χορήγηση του Priorix σε εγκύους. Ωστόσο, ο ΚΑΚ επεσήμανε ότι τα δεδομένα σχετικά με την αντένδειξη που αναγράφεται επί του παρόντος στην ετικέτα είναι πολύ περιορισμένα.

Η φυσική μόλυνση με τον ιό της ερυθράς μπορεί να έχει καταστροφική επίδραση στην εγκυμοσύνη προκαλώντας εμβρυϊκό θάνατο, πρόωρο τοκετό και μια σειρά συγγενών βλαβών. Το 85% περίπου των κυήσεων επηρεάζονται αρνητικά σε περίπτωση μόλυνσης με τον ιό της ερυθράς κατά το πρώτο τρίμηνο. Το εξασθενημένο στέλεχος του ιού που περιέχεται στο υφιστάμενο εμβόλιο κατά της ιλαράς σπάνια μολύνει το έμβρυο και δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η μόλυνση με τον ιό του εμβολίου είναι επιβλαβής για το έμβρυο. Ο μέγιστος θεωρητικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΣΕ μετά τη χορήγηση του εμβολίου κυμαίνεται στο 1,6%, ήτοι σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα έναντι του κινδύνου εμφάνισης μείζονων συγγενών βλαβών μη προκαλούμενων από ΣΣΕ που ενδέχεται να προκύψουν κατά την κύηση (Bozzo et al., 2011).

Παρόλο που τα διαθέσιμα δεδομένα στη βιβλιογραφία υπογραμμίζουν πολύτιμα οφέλη σε ό,τι αφορά τον συνολικό κίνδυνο έκθεσης στο εμβόλιο κατά τα διάφορα στάδια της εγκυμοσύνης, βάσει του θεωρητικού κινδύνου, και επειδή είναι αδύνατον να αποδειχθεί ότι ο κίνδυνος είναι μηδενικός, ο ΚΑΚ πρότεινε η περίπτωση διαγνωσθείσας εγκυμοσύνης να συνεχίσει να αναφέρεται στις αντενδείξεις για τη χορήγηση εμβολίου που περιέχει τον ιό της ερυθράς.

Η CHMP επεσήμανε ότι καθότι ο εμβολιασμός κατά των ιών της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς αντενδείκνυται εν γένει σε εγκύους, τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με περιστατικά αυτόματων αποβολών, δυσμορφιών και συνδρόμου συγγενούς ερυθράς στο έμβρυο μετά τον εμβολιασμό με Priorix είναι περιορισμένα. Από την επισκόπηση των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και των δημοσιευμένων δεδομένων δεν καταδεικνύεται κίνδυνος εμφάνισης ΣΣΕ σε άκαιρα εμβολιασμένες γυναίκες οι οποίες κυοφορούν ή έχουν συλλάβει λίγο μετά τον εμβολιασμό με το Priorix. Τα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες εμβολιάστηκαν στην περιοχή της Κεντρικής και Νοτίου Αμερικής καταδεικνύουν μηδενικό ή αμελητέο κίνδυνο (0-0,2%) εμφάνισης ΣΣΕ μετά από εμβολιασμό εγκύων με εμβόλιο που περιείχε τον ιό της ερυθράς προτού διαγνωστεί η εγκυμοσύνη τους. Ο θεωρητικός κίνδυνος τερατογένεσης μετά από εμβολιασμό με τον ιό της ερυθράς εκτιμάται σε 0,5% κατά το πρώτο τρίμηνο και ανέρχεται στο 1,6%, εάν το εμβόλιο χορηγηθεί 1-2 εβδομάδες πριν και 4-6 εβδομάδες μετά τη σύλληψη. Λόγω του ως άνω θεωρητικού κινδύνου τερατογένεσης, ο ΠΟΥ εξέδωσε το 2011 σύσταση σύμφωνα με την οποία ο εμβολιασμός εγκύων με τον ιό της ερυθράς πρέπει να αποφεύγεται κατ' αρχήν, ενώ οι

γυναίκες που σχεδιάζουν να κυοφορήσουν πρέπει να αναβάλουν τη σύλληψη για 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό τους με τον ιό της ερυθράς. Καθότι συνεχίζει να υφίσταται θεωρητικός κίνδυνος τερατογένεσης ο οποίος συνδέεται με εμβόλια που περιέχουν τον ιό της ερυθράς, συμφωνήθηκε ότι η εξαιρετικά ευάλωτη αυτή ομάδα δεν πρέπει να εκτίθεται σε κίνδυνο.

Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ότι η αναφορά της «εγκυμοσύνης» ως αντένδειξης εναρμονίζεται με την εγκεκριμένη αντένδειξη άλλων εμβολίων MMR. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος πληροφορίες από τις οποίες να συνάγεται η ύπαρξη κινδύνου τερατογένεσης μετά τον εμβολιασμό με εμβόλια MMR. Ωστόσο, η θεωρητική ανησυχία παραμένει. Ο κίνδυνος που ενέχει ο εμβολιασμός κατά της ιλαράς (αύξηση της πιθανότητας αυτόματης αποβολής ή θνησιγένειας) δεν είναι γνωστός.

Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι υπάρχουν επί του παρόντος ορισμένα δημοσιευμένα δεδομένα που θα μπορούσαν να αιτιολογήσουν την κατάργηση της απόλυτης αντένδειξης για έγκυες γυναίκες όσον αφορά τα εμβόλια MMR διότι υπάρχει η πεποίθηση ότι παρόλο που δεν συνιστάται ο εμβολιασμός των εγκύων, σε ορισμένες μεμονωμένες περιπτώσεις τα οφέλη του εμβολιασμού μιας εγκύου ενδέχεται να υπερτερούν των κινδύνων. Αυτό πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί για όλα τα υπό εξέταση προϊόντα.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για λόγους εναρμόνισης προς την κατευθυντήρια οδηγία για τις ΠΧΠ η εταιρεία πρότεινε τα εξής:

- αντικατάσταση της μακροσκελούς παραγράφου σχετικά με τη χρήση επινεφρίνης με μια γενική σύσταση σχετικά με τη διαθεσιμότητα κατάλληλης ιατρικής αγωγής και επίβλεψης μετά τη χορήγηση του εμβολίου
- προσαρμογή της διατύπωσης σχετικά με τα HIV οροθετικά άτομα και την υπερευαισθησία στα συστατικά του εμβολίου για σκοπούς εναρμόνισης προς την παράγραφο 4.3
- διαγραφή του κειμένου σχετικά με την ηλικία εμβολιασμού (καλύπτεται στην παράγραφο 4.2)

Η εταιρεία πρότεινε επίσης την αναδιατύπωση της παραγράφου σχετικά με την ιδιοπαθή θρομβοκυτταροπενική πορφύρα (ΙΘΠ).

Η CHMP εισηγήθηκε την αναδιάταξη ορισμένων φράσεων και την προσθήκη υποτίτλων για τον σαφή διαχωρισμό έκαστης προφύλαξης (ήτοι, θρομβοκυτταροπενία, ανοσοανεπαρκείς ασθενείς και μετάδοση).

Καθότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ανοσογονικότητας σχετικά με την επίδραση της προφυλακτικής χρήσης αντιπυρετικών, προτάθηκε η αναδιατύπωση της παραγράφου σχετικά με τη χορήγηση του Priorix σε άτομα με διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ως εξής: *«Πρέπει να λαμβάνονται οι δέουσες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση του PRIORIX σε άτομα με διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), με ευαισθησία σε πυρετικούς σπασμούς ή με οικογενειακό ιστορικό σπασμών. Εμβολιασμένα άτομα με ιστορικό πυρετικών σπασμών πρέπει να παρακολουθούνται στενά.»*

Η CHMP συμφώνησε ότι η πρόταση σχετικά με τη δυσανεξία στη φρουκτόζη *«Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.»* πρέπει να αντικατασταθεί από την πρόταση *«Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να εμβολιάζονται με το PRIORIX διότι περιέχει σορβιτόλη.»*

Αποφασίστηκε η διαγραφή του κειμένου σχετικά με την εγκυμοσύνη στην παράγραφο 4.4 διότι, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με την αξιολόγηση του κινδύνου που ενέχουν τα φαρμακευτικά προϊόντα για την αναπαραγωγική ικανότητα και τη γαλουχία στον άνθρωπο: από τα δεδομένα έως την επισήμανση (EMA/CHMP/203927/200), η αναφορά στην εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται μόνο στις παραγράφους 4.3 και 4.6.

Λόγω της πολύ μεγαλύτερης πιθανότητας εμφάνισης θρομβοκυτταροπενίας σε περίπτωση φυσικής μόλυνσης, τα οφέλη του εμβολιασμού στις περισσότερες περιπτώσεις υπερτερούν των κινδύνων της σοβαρής συμπτωματικής θρομβοκυτταροπενίας που προκαλείται από την ανοσοποίηση. Η CHMP υπέδειξε, ως εκ τούτου, την προσθήκη πληροφορίας που προέρχεται από πρόσφατη συστηματική επισκόπηση, ήτοι «*Η θρομβοκυτταροπενία που σχετίζεται με τους ιούς MMR είναι σπάνια και εν γένει αυτοπεριοριζόμενη*». Επίσης, για λόγους σαφήνειας, η CHMP συμφώνησε να αντικατασταθεί η πρόταση της εταιρείας «*Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά η σχέση οφέλους/κινδύνου της ανοσοποίησης με το Priorix*» με την πρόταση «*Η ανοσοποίηση των ασθενών με προϋπάρχουσα θρομβοκυτταροπενία ή ιστορικό εμφάνισης θρομβοκυτταροπενίας μετά από εμβολιασμό κατά των ιών της ιλαράς, της παρωτίτιδας ή της ερυθράς απαιτεί προσοχή*».

Ο ΚΑΚ τροποποίησε ελαφρώς το προτεινόμενο κείμενο και η τελική διατύπωση που εγκρίθηκε από τη CHMP έχει ως εξής:

«Μετά τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς έχουν αναφερθεί περιστατικά επιδείνωσης της θρομβοκυτταροπενίας και περιστατικά υποτροπής της θρομβοκυτταροπενίας σε υποκείμενα που είχαν παρουσιάσει θρομβοκυτταροπενία μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Η θρομβοκυτταροπενία που σχετίζεται με τους ιούς MMR είναι σπάνια και εν γένει αυτοπεριοριζόμενη. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα θρομβοκυτταροπενία ή ιστορικό εμφάνισης θρομβοκυτταροπενίας μετά από εμβολιασμό κατά των ιών της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά η σχέση οφέλους/κινδύνου της ανοσοποίησης με το Priorix. Ο εμβολιασμός των εν λόγω ασθενών απαιτεί προσοχή και γίνεται κατά προτίμηση διά της υποδόριας οδού».

Η CHMP χαρακτήρισε παρωχημένη την παράγραφο σχετικά με την ανοσοκαταστολή που πρότεινε ο ΚΑΚ και εισηγήθηκε την αναδιατύπωσή της. Ο ΚΑΚ έκανε δεκτό το νέο κείμενο και πρόσθεσε μια πρόταση σχετικά με την παρακολούθηση των εν λόγω ασθενών η οποία εγκρίθηκε από τη CHMP. Το τελικό εγκεκριμένο κείμενο έχει ως εξής:

«Οι ανοσοανεπαρκείς ασθενείς που δεν παρουσιάζουν αντένδειξη για τον συγκεκριμένο εμβολιασμό (βλ. παράγραφο 4.3) ενδέχεται να μην ανταποκριθούν εξίσου καλά με τους ανοσοεπαρκείς ασθενείς και, ως εκ τούτου, ορισμένοι εξ αυτών ενδέχεται να μολυνθούν με τους ιούς ιλαράς, παρωτίτιδας ή ερυθράς, παρά την πρότερη χορήγηση του κατάλληλου εμβολίου. Οι εν λόγω ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για συμπτώματα ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς.»

Σε ό,τι αφορά την παράγραφο σχετικά με τη μετάδοση, η πρόταση του ΚΑΚ έγινε κατ' αρχήν δεκτή από τη CHMP με την προσθήκη ότι είναι γνωστό ότι εμφανίζεται φαρυγγικό έκκριμα όχι μόνο στην περίπτωση της ερυθράς αλλά και στην ιλαρά. Ο ΚΑΚ τροποποίησε αντίστοιχα το σχετικό τμήμα και πρόσθεσε μια ακόμη πρόταση που αναφέρεται στην τεκμηριωμένη διαπλακουντιακή μετάδοση, η οποία εγκρίθηκε από τη CHMP. Το τελικό εγκεκριμένο κείμενο έχει ως εξής:

«Η μετάδοση των ιών της ιλαράς και της παρωτίτιδας από εμβολιασμένα σε ευαίσθητα άτομα δεν έχει τεκμηριωθεί ποτέ. Το φαρυγγικό έκκριμα των ιών της ερυθράς και της ιλαράς είναι γνωστό ότι εμφανίζεται περίπου 7 έως 28 ημέρες μετά τον εμβολιασμό με την τιμή κορυφής να καταγράφεται περίπου την 11η ημέρα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδείξεις μετάδοσης των εκκριθέντων ιών του εμβολίου σε ευαίσθητα άτομα μέσω της επαφής. Η μετάδοση του ιού της ερυθράς του εμβολίου σε βρέφη μέσω του μητρικού γάλακτος καθώς και η διαπλακουντιακή μετάδοση έχουν τεκμηριωθεί χωρίς, ωστόσο, ενδείξεις κλινικής νόσου.»

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι το Priorix μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με εμβόλιο ζώντος εξασθενημένου ιού της ανεμευλογιάς, με εμβόλιο DTPa-IPV και με συνδυασμένο εμβόλιο κατά των ιών της ηπατίτιδας A/B (Marshall et al., 2006. Stuck et al., 2002. Usonis et al., 2005. Wellington & Goa, 2003). Πρόσφατα, το Priorix έχει συγχωρηγηθεί με εμβόλιο κατά του *Haemophilus influenzae* τύπου b (Hib) και συνεξευγμένο εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου C καθώς και μέσω ταυτόχρονης χορήγησης αδρανοποιημένου εμβολίου κατά της ηπατίτιδας A και συνεξευγμένου επταδύναμου εμβολίου κατά του πνευμονιόκοκκου. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν συνάγεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση στην απόκριση αντισωμάτων σε έκαστο αντιγόνο (Carmona et al., 2010. Pace et al., 2008).

Ορισμένα από τα εμβόλια που μπορούν να συγχωρηγηθούν με το Priorix απαριθμούνται στις ΠΧΠ στις εξής χώρες: Βέλγιο, Βουλγαρία, Γαλλία, Δανία, Εσθονία, Ηνωμένο Βασίλειο, Κάτω Χώρες, Κύπρος, Λουξεμβούργο, Μάλτα, Πολωνία και Ρουμανία. Ο ΚΑΚ πρότεινε τη χρήση μιας γενικής πρότασης και όχι την απαρίθμηση των διαφόρων εμβολίων.

Η CHMP επεσήμανε ότι στην πλειονότητα των κλινικών δοκιμών που διερευνούν τη συγχωρήγηση του Priorix με άλλα εμβόλια δεν υπάρχουν διαθέσιμες εκθέσεις κλινικών μελετών αλλά μόνον βιβλιογραφικές αναφορές. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν συνάγεται ότι η συγχωρήγηση των εμβολίων αυτών επηρεάζει την ανοσογονικότητα και την ασφάλεια των υπό εξέταση αντιγόνων. Ωστόσο, καθώς αναπτύσσονται νέα και πολύ σύνθετα παιδικά εμβόλια, CHMP εισηγήθηκε την απαρίθμηση των εμβολίων που είναι κατάλληλα προς συγχωρήγηση αντί της προσθήκης μιας γενικής δήλωσης σχετικά με τη δυνατότητα συγχωρήγησης του προϊόντος με άλλα εμβόλια.

Ο ΚΑΚ τροποποίησε την εν λόγω παράγραφο σύμφωνα με τη σύσταση της CHMP και πρόσθεσε ένα ακόμη εμβόλιο στον κατάλογο (το δεκαδύναμο συνεξευγμένο εμβόλιο πνευμονιόκοκκου). Οι ενέργειες αυτές εγκρίθηκαν από τη CHMP κατόπιν επανεξέτασης και αξιολόγησης της έκθεσης της κλινικής μελέτης η οποία υποβλήθηκε προς τεκμηρίωση της δυνατότητας συγχωρήγησης του Priorix με το εν λόγω εμβόλιο. Το τελικό εγκεκριμένο κείμενο έχει ως εξής:

*«Το PRIORIX μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα (όμως σε ξεχωριστά σημεία έγχυσης) με οιοδήποτε από τα ακόλουθα μονοδύναμα ή συνδυασμένα εμβόλια [συμπεριλαμβανομένων των εξαδύναμων εμβολίων (DTPa-HBV/IPV/Hib)]: εμβόλιο διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη (DTPa), εμβόλιο *Haemophilus influenzae* τύπου b (Hib), εμβόλιο αδρανοποιημένου ιού πολιομυελίτιδας (IPV), εμβόλιο ηπατίτιδας B (HBV), εμβόλιο ηπατίτιδας A (HAV), συνεξευγμένο εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου ορότυπου C (MenC), εμβόλιο ανεμευλογιάς (VZV), από του στόματος εμβόλιο πολιομυελίτιδας (OPV) και δεκαδύναμο συνεξευγμένο εμβόλιο πνευμονιόκοκκου, σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Εάν δεν χορηγηθούν ταυτόχρονα, συνιστάται η παρέλευση τουλάχιστον ενός μήνα μεταξύ της χορήγησης του PRIORIX και της χορήγησης άλλων εμβολίων ζώντων εξασθενημένων ιών. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν τη χρήση του PRIORIX με εμβόλια εκτός των προαναφερθέντων.»*

Σε ό,τι αφορά την καθυστέρηση του εμβολιασμού σε υποκείμενα που έχουν λάβει ανθρώπινες γ-σφαιρίνες ή έχουν υποβληθεί σε μετάγγιση αίματος, η CHMP έκρινε ότι συνιστάται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μεταξύ της λήψης ανοσοσφαιρίνης ή άλλου προϊόντος αίματος και του επακόλουθου εμβολιασμού σε περίπτωση χορήγησης υψηλής δόσης, όπως εκείνης που χορηγείται σε ασθενείς με νόσο Kawasaki (2g/kg). Το κείμενο της παραγράφου τροποποιήθηκε ως εξής: «Σε υποκείμενα που έχουν λάβει ανθρώπινες γ-σφαιρίνες ή έχουν υποβληθεί σε μετάγγιση αίματος, ο εμβολιασμός πρέπει να καθυστερεί για τρεις μήνες ή περισσότερο (έως και 11 μήνες), ανάλογα με τη δόση των ανθρώπινων σφαιρίνων που έχουν χορηγηθεί, διότι υπάρχει πιθανότητα αστοχίας του εμβολίου λόγω παθητικά επίκτητων αντισωμάτων ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς».

Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, εγκυμοσύνη και γαλουχία

Γονιμότητα

Η πρόταση τροποποιήθηκε σύμφωνα με τη σύσταση της ομάδας ελέγχου της ποιότητας των κειμένων ως εξής: «*Το PRIORIX δεν έχει αξιολογηθεί στο πλαίσιο μελετών γονιμότητας*».

Εγκυμοσύνη

Το Priorix αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη, επειδή όμως δεν υπάρχουν επί του παρόντος πληροφορίες που να υποδεικνύουν την ύπαρξη κινδύνου τερατογένεσης μετά τον εμβολιασμό με εμβόλια MMR εγκρίθηκε η ακόλουθη διατύπωση: «*Το PRIORIX αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί βλάβη στο έμβρυο σε περιπτώσεις όπου χορηγήθηκαν εμβόλια κατά των ιών της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς σε γυναίκες που δεν γνώριζαν ότι διένυσαν τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης τους*».

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Στις ΠΧΠ στη Βουλγαρία, στην Εσθονία, στο Ηνωμένο Βασίλειο, στην Κύπρο και στη Μάλτα αναφέρεται ότι πρέπει να αποφεύγεται η σύλληψη κατά τον μήνα που έπεται του εμβολιασμού, σε αντίθεση με την περίοδο τριών μηνών που συνιστάται στις ΠΧΠ των χωρών που συμμετείχαν στη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης καθώς και στις ΠΧΠ άλλων χωρών. Η Συμβουλευτική Επιτροπή για τις Πρακτικές Ανοσοποίησης (ACIP) μείωσε το 2001 την περίοδο που συνιστούσε για την αποφυγή σύλληψης μετά τη χορήγηση εμβολίου που περιέχει τον ιό της ερυθράς από 3 μήνες σε 28 ημέρες διότι δεν είχε καταγραφεί κανένα περιστατικό ΣΣΕ σε νεογνά που γεννήθηκαν από γυναίκες οι οποίες εμβολιάστηκαν άκαιρα κατά της ερυθράς εντός 3 μηνών από τη σύλληψη ή κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης (Κέντρο για τον Έλεγχο και την Πρόληψη Ασθενειών, 2001). Ωστόσο, καθώς δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για τη χρήση του Priorix σε εγκύους, ο ΚΑΚ πρότεινε την αποφυγή σύλληψης για διάστημα 3 μηνών μετά τον εμβολιασμό.

Η CHMP επεσήμανε ότι λόγω του ως άνω θεωρητικού κινδύνου τερατογένεσης, ο ΠΟΥ εξέδωσε το 2011 σύσταση σύμφωνα με την οποία ο εμβολιασμός εγκύων με τον ιό της ερυθράς πρέπει να αποφεύγεται κατ' αρχήν, ενώ οι γυναίκες που σχεδιάζουν να κυοφορήσουν πρέπει να αναβάλουν τη σύλληψη για διάστημα 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό κατά του ιού της ερυθράς. Για σκοπούς εναρμόνισης προς τις ισχύουσες συστάσεις του ΠΟΥ, η CHMP έκρινε ότι το χρονικό διάστημα αποφυγής σύλληψης μετά τον εμβολιασμό πρέπει να μειωθεί από 3 μήνες σε 1 μήνα.

Το τελικό εγκεκριμένο κείμενο έχει ως εξής: «*Στις γυναίκες που σχεδιάζουν να κυοφορήσουν πρέπει να συνιστάται αναβολή της σύλληψης για 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό με το PRIORIX. Παρόλο που οι γυναίκες πρέπει να ερωτώνται πριν από τον εμβολιασμό σχετικά με το ενδεχόμενο να διανύουν τα πρώτα στάδια εγκυμοσύνης, δεν απαιτούνται εξετάσεις ελέγχου διάγνωσης της εγκυμοσύνης. Ο άκαιρος εμβολιασμός μη διαγνωσμένων εγκύων με το PRIORIX δεν συνιστά λόγο διακοπής της εγκυμοσύνης*».

Γαλουχία

Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Priorix σε γυναίκες που θηλάζουν και ότι ο εμβολιασμός κατά τη γαλουχία πρέπει να εξετάζεται μόνον εφόσον το όφελος του εμβολιασμού υπερτερεί των κινδύνων.

Η CHMP επεσήμανε ότι δεν υπάρχουν θεωρητικοί κίνδυνοι από τον εμβολιασμό κατά τη γαλουχία. Ακόμη και αν μεταδοθεί ο ιός που περιέχεται στο εμβόλιο, η μόλυνση είναι ήπια και αυτοπεριοριζόμενη (ACIP 2011). Εισηγήθηκε, συνεπώς, την αντίστοιχη τροποποίηση του περιεχομένου της παραγράφου. Ο εμβολιασμός θηλαζουσών γυναικών με εμβόλια που περιέχουν τους

ιούς της ιλαράς, της παρωτίτιδας ή της ερυθράς δεν έχει συσχετιστεί με προβλήματα ασφάλειας ούτε για τις γυναίκες ούτε για τα βρέφη, παρόλο που δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για τη χρήση του Priorix κατά τη γαλουχία. Μόνο σε περίπτωση επιβεβαιωμένης ανοσοανεπάρκειας του παιδιού, ή σχετικής υπόνοιας, πρέπει να αξιολογούνται οι κίνδυνοι και τα οφέλη που συνεπάγεται ο εμβολιασμός της θηλάζουσας μητέρας του. Επιπροσθέτως, παρατήρησε ότι οι συμβουλές σχετικά με τον θηλασμό πρέπει να είναι σαφέστερες σε ό,τι αφορά τις διαφορετικές συστάσεις εμβολιασμού που ισχύουν για μητέρες παιδιών τα οποία παρουσιάζουν ή όχι ανοσοανεπάρκεια.

Ο ΚΑΚ έλαβε υπόψη όλες τις παρατηρήσεις της CHMP και το τελικό εγκεκριμένο κείμενο είχε ως εξής: *«Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία σχετικά με τη χρήση του PRIORIX κατά τη γαλουχία. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι θηλάζουσες λεχώιδες που έχουν εμβολιαστεί με εμβόλια που περιέχουν ζώντα εξασθενημένο ιό ερυθράς ενδέχεται να εκκρίνουν τον ιό στο μητρικό γάλα και να τον μεταδίδουν στα θηλάζοντα βρέφη χωρίς αποδείξεις άλλης συμπτωματικής νόσου. Μόνο σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένης ή πιθανολογούμενης ανοσοανεπάρκειας του παιδιού απαιτείται αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών που συνεπάγεται ο εμβολιασμός της μητέρας (βλ. παράγραφο 4.3)».*

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κυριότερες αποκλίσεις μεταξύ της προτεινόμενης εναρμονισμένης ΠΧΠ και των εθνικών πληροφοριών του προϊόντος εντοπίζονται στην περιγραφή των εκθέσεων μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Για λόγους συμμόρφωσης προς την κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ, ο ΚΑΚ πρότεινε έναν κατάλογο ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με την ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα MedDRA. Επιπροσθέτως, ο ΚΑΚ πρότεινε τη διαγραφή της αναφοράς σε συγκριτικές μελέτες οι οποίες κατέδειξαν στατιστικά σημαντική χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης πόνου, ερυθρότητας και οιδήματος στο σημείο έγχυσης του Priorix έναντι του προϊόντος αναφοράς (Ipp *et al.*, 2004. Ipp *et al.*, 2006. Knutsson *et al.*, 2006. Taddio *et al.*, 2009. Wellington and Goa, 2003). Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ, η ΠΧΠ παρέχει πληροφορίες σχετικά με συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν και, ως εκ τούτου, δεν πρέπει να περιέχει αναφορές σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η CHMP συμφώνησε ότι ο κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που συστάθηκε βάσει των αναφορών από τις κλινικές μελέτες και της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία στην αγορά αντικατοπτρίζεται επαρκώς στην προτεινόμενη εναρμονισμένη ΠΧΠ. Ωστόσο, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να εξετάσει το ενδεχόμενο αναδιάρθρωσης της παραγράφου 4.8 σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ ώστε να παρέχει σαφείς και εύκολα προσβάσιμες πληροφορίες (περίληψη της εικόνας ασφάλειας, κατάλογο ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα, περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Επιπροσθέτως, καθώς διαπιστώθηκε μία ανακολουθία ως προς το φύλλο οδηγιών χρήσης, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να προσθέσει τη φράση *«άτυπη ήπια ή εξασθενημένη ιλαρά»* στην παράγραφο 4.8, στην ενότητα *«Λοιμώξεις και παρασιτώσεις»*. Επιπλέον, στη σημείωση αναφοράς για την εγκεφαλίτιδα ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να προσθέσει τον κίνδυνο εγκεφαλίτιδας μετά από λοίμωξη με παρωτίτιδα, *«παρωτίτιδα: 2-4 ανά 1.000 περιστατικά»*. Τέλος, η διατύπωση *«ανεπιθύμητα συμβάματα»* αντικαταστάθηκε με τη φράση *«ανεπιθύμητες ενέργειες»* σε ολόκληρη την παράγραφο, σύμφωνα με τις παρατηρήσεις της ομάδας ελέγχου της ποιότητας των κειμένων.

Ο ΚΑΚ προέβη σε όλες τις ως άνω αλλαγές. Για λόγους όμως συνοχής με τις ΠΧΠ όλων των άλλων εμβολίων της GSK, ο ΚΑΚ ζήτησε να διατηρηθεί την παρουσίαση των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή καταλόγου καθώς και τη διάκριση μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών και των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Η CHMP έκανε δεκτή την εν λόγω αιτιολογία.

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ, το κείμενο δεν πρέπει να περιέχει αναφορές για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Συνεπώς, ο ΚΑΚ εισηγήθηκε τη διαγραφή της αναφοράς στο αποτέλεσμα συγκριτικών μελετών που υπήρχε στην ΠΧΠ ορισμένων κρατών μελών.

Η CHMP επεσήμανε ότι η τρέχουσα κλινική εμπειρία με το Priorix περιορίζεται σε παιδιά και δεν έχουν διεξαχθεί δοκιμές σε εφήβους και ενήλικες. Ως εκ τούτου, πρέπει να προστεθεί μια δήλωση σχετικά με τη χρήση του προϊόντος σε εφήβους και ενήλικες.

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να εξετάσει το ενδεχόμενο προσθήκης μιας ειδικής επισκόπησης της αξιολόγησης ανοσογονικότητας σε παιδιά που εμβολιάστηκαν σε ηλικία κάτω των 12 μηνών με στοιχεία ανά μήνα για την πρώτη δόση, εφόσον είναι διαθέσιμα, καθώς και μιας επισκόπησης της αξιολόγησης πρώιμης χορήγησης της δεύτερης δόσης. Για τον λόγο αυτό, και προκειμένου να παρουσιάζονται οι πιο πρόσφατες πληροφορίες, τα δεδομένα ανοσογονικότητας διαφοροποιήθηκαν σε δύο κατηγορίες: «*Ανοσολογική απόκριση σε βρέφη ηλικίας 12 μηνών και άνω*» και «*Ανοσολογική απόκριση σε βρέφη ηλικίας μεταξύ 9 και 10 μηνών*».

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να εξετάσει το ενδεχόμενο προσθήκης μιας επισκόπησης αξιολόγησης της ανοσογονικότητας του εμβολίου (στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών) καθώς και αριθμητικών στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου, εφόσον υπάρχουν, ή να αναφέρει την έλλειψη αυτών. Η οροθετική απόκριση μέσω της δοκιμασίας ELISA δεν αντιστοιχεί υποχρεωτικά σε προστασία, ιδίως στην περίπτωση της παρωτίτιδας. Κατά την παρουσίαση των δεδομένων αποτελεσματικότητας του εμβολίου πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της χορήγησης μίας ή δύο δόσεων. Κατά την προηγούμενη δεκαετία αναφέρθηκαν ορισμένες εξάρσεις παρωτίτιδας σε υψηλά εμβολιασμένους πληθυσμούς (δύο δόσεις). Σειρά μελετών κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης παρωτίτιδας αναλογικά προς το διάστημα που παρέρχεται από τον εμβολιασμό (Vandermeulen et al., 2004. Cortese et al., 2008. Castilla et al., 2009), και δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ενδέχεται να μειώνεται με την ηλικία, γεγονός το οποίο οφείλεται πιθανόν στο αυξημένο διάστημα που παρέρχεται από τον εμβολιασμό (Cohen et al., 2007). Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά της παρωτίτιδας έχει αναφερθεί ότι είναι μικρότερη σε περιβάλλοντα υψηλής μεταδοτικότητας του ιού (Brockhoff 2004). Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να προσθέσει ορισμένες πληροφορίες σχετικά με το ζήτημα αυτό. Ωστόσο, σε καμία από τις επιτόπιες μελέτες (των εξάρσεων) που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ δεν αναφέρονται δεδομένα ειδικά για το Priorix. Συνεπώς, δεν υπάρχουν ειδικά για το Priorix δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα κατά της παρωτίτιδας και οι γενικές παρατηρήσεις που πρότεινε ο ΚΑΚ έγιναν δεκτές από τη CHMP.

Τέλος, η CHMP ζήτησε την αντικατάσταση των ποσοστών ορομετατροπής με τα πιο πρόσφατα δεδομένα που διατίθενται για το σκεύασμα του Priorix χωρίς ανθρώπινη αλβουμίνη ορού και ρώτησε επίσης τον ΚΑΚ εάν υπάρχουν δεδομένα ανοσογονικότητας διαθέσιμα για το σκεύασμα χωρίς ανθρώπινη αλβουμίνη ορού σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών. Ο ΚΑΚ αντικατέστησε τα ποσοστά ορομετατροπής και δήλωσε ότι αναμένονται στοιχεία για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών καθότι διενεργείται επί του παρόντος σχετική μελέτη.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Priorix και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα III.