

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, представени от Европейската агенция по лекарствата

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Priorix и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Priorix е лиофилизирана комбинирана (жива) ваксина от морбилен (M), паротитен (M) и рубеолен (R) вируси. Лекарствената форма и количеството на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %) са идентични във всички страни. Ваксината представлява лиофилизиран препарат, който преди употреба се разтваря със стерилен разредител (вода за инжекции), предоставен отделно.

Priorix е национално одобрен в 20 страни, а в девет е получил одобрение чрез процедурата по взаимно признаване (ПВП). В кратката характеристика на продукта (КХП), приета в държавите-членки чрез ПВП и чрез националните процедури в държавите-членки, има известни различия. Целта на това сезиране по член 30 е хармонизиране на КХП за Priorix и свързани с него имена в държавите-членки на ЕС.

• **Клинични аспекти**

Като цяло, ПРУ предлага хармонизиран текст, изготвен главно въз основа на текста, одобрен в ПВП процедурата, с някои изменения. В допълнение, информацията за продукта (ИП) беше представена с помощта на най-новата версия на моделите за Преглед на качеството на документите, версия 2, публикувана на 12 октомври 2011 г.

Точка 4.1 - Терапевтични показания

Priorix е показан за активна имунизация срещу морбили, паротит и рубеола. Одобрената по-ниска възрастова граница, показана за приложението на Priorix, варира от 9 до 15 месеца в отделните държави-членки на ЕС, като в някои случаи отразява националните препоръки за рутинна MMR ваксинация.

Имуногенността на Priorix е оценена в няколко клинични изпитвания при деца на възраст от 12 до 24 месеца, от 11 до 23 месеца и от 9 до 12 месеца.

Въз основа на оценката на всички данни, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) предлага да се уеднакви показанието за прилагане на Priorix за деца на възраст от 9 месеца, като се използва следният текст: „*PRIORIX е показан за активната имунизация на деца над 9-месечна възраст, на юноши и възрастни срещу морбили, паротит и рубеола.*”

СНМР отбелязва, че последните данни за наличието на огнище във Франция показват, че най-високата честота на инфекции с морбили е наблюдавана при бебета под 1-годишна възраст, следвана от тази при децата на възраст между една и две години. Честотата сред случаите в тези две възрастови категории е съответно над 50 и 45 случая на 100 000. В сравнение с 2009 г. броят на случаите през 2010 г. е над три пъти по-висок при бебета на възраст под една година и нараства петкратно при възрастни (20–29 години). От нотифицираните през 2010 г. случаи почти 30% са били хоспитализирани и е наблюдавана по-висока тежест на заболяването при бебета под една година и възрастни над 20 години, като съответните съотношения на хоспитализираните случаи са 38% и 46%. Ваксинацията на деца над 9-месечна възраст е средство за ограничаване на такива огнища.

Въпреки това, данните за имуногенността ясно показват, че се наблюдават по-ниски антияло-отговори срещу морбили и паротит при деца на възраст от 9 до 11 месеца по време

на първичната имунизация, отколкото при по-големи деца, което най-вероятно се дължи на циркулиращите майчини антитела или незрялостта на имунната система. Следователно, за да се осигури подходяща защита срещу морбили, паротит и рубеола, в тази възрастова група е задължително приложението на втора доза, за предпочитане 3 месеца след първата доза.

В заключение, въз основа на клиничните данни е одобрена по-ниската възрастова граница на показанието, но тъй като имунният отговор след единична доза от Priorix е по-нисък при деца под 12-месечна възраст, е включено позоваване на точки 4.2, 4.4 и 5.1. По-конкретно: „За употреба при деца на възраст между 9 до 12 месеца вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1.“

Притежателят на разрешението за употреба включва в тази точка и изречението „Използването на PRIORIX трябва да се основава на официалните препоръки“, но СМР се съгласява да го премести в началото на точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение, тъй като съгласно указанията за КХП от септември 2009 г. препратка към официалните препоръки трябва да се направи в точка 4.2.

Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение

За всички страни, дозата от разтворената ваксина Priorix е 0,5 ml. Начинът на приложение на Priorix е чрез подкожна инжекция, въпреки че може да се прилага и интрамускулно. Интрамускулното приложение е одобрено във всички държави-членки с изключение на Нидерландия. ПРУ също предлага към педиатричната популация да се добави специфична подточка съгласно указанията за КХП.

СМР се съгласява, че препоръките за дозиране са приемливи, но с цел предоставяне на ясни инструкции за медицинските специалисти е предложен по-структуриран текст (т.е. разделяне на препоръките по възрастова група).

Информацията относно интрамускулния начин на приложение не е била предоставена в актуализираното клинично досие, а в първоначалното заявление за разрешаване за употреба. Интрамускулният начин на приложение първоначално е изследван при малък брой пациенти (N = 40) със степен на сероконверсия от 96,7%, 97,5% и 100% съответно срещу морбили, паротит и рубеола. Средните геометрични титри (GMTs) за лицата със сероконверсия са 2431,9 mIU/ml, 1010,0 U/ml и 67,1 IU/ml за антиморбилни, антипаротитни и антирубеолни антитела, които са малко по-ниски от стойностите, съобщавани след подкожно приложение (съответно 2958 mIU/ml, 1400 U/ml и 73 IU/ml). Въпреки наличието само на ограничени данни беше отбелязано, че интрамускулното приложение е стандартна практика в много държави-членки. В допълнение опитите с други MMR или MMRV (морбили, паротит, рубеола, варицела) ваксини не показват никакво отрицателно въздействие върху имунния отговор или профила на безопасност след интрамускулна инжекция. За пациенти с тромбцитопения или някакво нарушение на коагулацията се препоръчва подкожно приложение и поради това е включено становище.

Точка 4.3 - Противопоказания

Лица с имунен дефицит

Основното различие в одобрените кратки характеристики на продукта се отнася до приложението на Priorix при HIV-инфектирани лица. Систематичните прегледи за оценка на безопасността, имуногенността и ефикасността на ваксинацията срещу морбили при HIV-инфектирани деца разкриват, че атенюираният вирус на морбили във ваксината може да предизвика тежки усложнения или фатално заболяване при тежко имunosупресирани пациенти, инфектирани с HIV. Освен това антияло-отговорът към морбилната ваксина

намалява, тъй като нивото на имunosупресия се увеличава. В публикувани изследвания (Moss et al., 2003) се съобщава връзка между липсата на специфични антитела срещу вируса на морбили след ваксинация и ниския брой на CD4+ Т-лимфоцитите (< 600 клетки/mm³).

При HIV-инфектирани деца без доказана имunosупресия ваксината срещу морбили е безопасна и рискът от вирусно заболяване, индуцирано от ваксината, е много нисък. Като се има предвид тежкото протичане на инфекцията, причинена от дивия тип на вируса на морбили при пациенти с напреднала HIV инфекция, Световната здравна организация (СЗО) препоръчва рутинно ваксиниране на потенциално предразположени, асимптоматични HIV-позитивни деца и възрастни.

Не е било установено ваксиналните щамове на вирусите на паротит и рубеола да предизвикват сериозни усложнения при HIV-инфектирани лица, но тъй като е малко вероятно тези пациенти да имат полза от ваксинирането и е възможно да настъпят усложнения, тежко имунокомпрометираните лица не трябва да бъдат ваксинирани.

СНМР е на мнение, че текстът за пациентите с хуморален и клетъчен дефицит е подходящ и в съответствие с одобреното противопоказание на други MMR ваксини. По отношение на HIV, не съществуват общи Европейски насоки относно CD4+ класификацията за % на CD4+ или броя на клетките. Публикуваната през 2006 г. класификация на заболяванията, свързани с HIV инфекция при възрастни и деца, на Световната здравна организация (СЗО) гласи следното:

„Имунологични критерии за диагностициране на напреднал стадий на HIV-инфекция при дете под 5-годишна възраст с тежка HIV-инфекция:

% CD4+ <25 сред тези на възраст под 12 месеца

% CD4+ <20 сред тези на възраст 12–35 месеца

% CD4+ <15 сред тези на възраст 36–59 месеца

Докладвани са случаи на енцефалит с включвания от морбилни телца след имунизация с MMR ваксина при деца с първичен имунодефицит и дисгамаглобулинемия (виж Bitnun et al., 1999, Clin.Infect.Dis).

В обобщение, СНМР подкрепя предложението на притежателя на разрешението за употреба, което е *„Хуморален или клетъчен имуно дефицит (първичен или придобит), включително хипогамаглобулинемия, дисгамаглобулинемия и СПИН или симптоматична HIV-инфекция или възрастово-специфичен процент на CD4+ Т-лимфоцитите <25%“*. Въпреки това, включването на възрастово-специфичен % на CD4+ според насоките на СЗО се счита за необходимо, тъй като децата на възраст над 9 месеца са показани за ваксинация.

СНМР отбелязва също, че след напредъка на науката и важните познания в областта на имунологията може да се наложи общо преформулиране на противопоказанието за хора с понижен имунитет при всички MMR ваксини. Може да се наложи това да бъде преразгледано за всички засегнати продукти.

Бременност

Priorix е противопоказан при бременни жени. По време на дискусиата на СНМР е обсъдено дали „бременност“ трябва да продължи да се указва като противопоказание. За да получи по-добра представа за възможно увреждане вследствие на MMR ваксинация по време на бременност или преди зачеване, СНМР иска от ПРУ да представи доказателства от засилен надзор и контролирани проучвания, които се фокусират върху риска от спонтанен аборт при жени, предразположени към морбили, паротит и/или рубеола, риска от малформации и вроден рубеолен синдром (CRS) в поколението на тези жени, данните от проследяването до 1-годишна възраст на децата, родени от предразположени към рубеола жени.

Тъй като Priorix е противопоказан при бременни жени, не са предприети нито интервенционални дейности, нито дейности по активен надзор. Наборът от данни, предоставен от притежателя на разрешението за употреба, е бил генериран от данни след пускане на пазара от базата данни за безопасността на притежателя на разрешението за употреба и данни от наскоро публикуваната литература за имунизация с MMR ваксина при бременни жени. В данните от спонтанни съобщения и от регистъра на бременността не са посочени опасения за безопасността по отношение на спонтанен аборт или вродени малформации, свързани с ненавременното прилагане на Priorix при бременни жени. Въпреки това притежателят на разрешението за употреба отбелязва, че данните са много ограничени, предвид противопоказанието, което в момента е на етикета.

Естествената рubeолна инфекция може да има разрушително въздействие върху бременността, което води до смърт на фетуса, преждевременно раждане и редица вродени дефекти. Около 85% от бременностите ще бъдат негативно засегнати при рubeолна инфекция, настъпила по време на първия триместър на бременността. Атенюираният щам на вируса в настоящата ваксина срещу рubeола рядко може да зарази фетуса и няма доказателства, че инфекция, причинена от ваксиналния вирус води до увреждане на фетуса. Теоретичният максимален риск от 1,6% за CRS (вроден рubeолен синдром) след приложение на ваксината е много по-нисък в сравнение с риска от основните вродени дефекти по време на бременност, които не са CRS-индуцирани (Bozzo et al., 2011).

Въпреки че наличните данни в литературата подчертават добра перспектива по отношение на общия риск от излагане на ваксината през различните етапи от бременността, на теоретичния риск, и тъй като е невъзможно да се докаже, че рискът е нула, ПРУ предлага известната бременност да остане противопоказание за приложение на ваксина, съдържаща вируса на рubeола.

СНМР отбелязва, че тъй като имунизацията с ваксина срещу морбили, паротит и рubeола обикновено е противопоказана при бременни жени, на разположение са само ограничени данни от спонтанен аборт, малформации и вроден рubeолен синдром в поколението след ваксинация с Priorix. Преглед на данните за лекарствена безопасност и на публикуваните данни не показва риск от CRS при случайно ваксинирани жени, които са бременни или са забременели малко след ваксинация с Priorix. Публикуваните данни за жени в детородна възраст, които са били ваксинирани в региона на Централна и Южна Америка, показват липса или незначителен риск (0–0,2%) от CRS след ваксинация с рubeолна ваксина на жени, които не подозират за своята бременност. Изчислено е, че теоретичният тератогенен риск след имунизация с рubeолна ваксина е 0,5% през първия триместър и до 1,6% при ваксиниране между 1–2 седмици преди и 4–6 седмици след зачеването. Поради този теоретичен тератогенен риск СЗО препоръчва през 2011 г. имунизирани с рubeолна ваксина на бременни жени принципно да се избягва, а жени, които възнамеряват да забременеят, трябва да бъдат посъветвани да изчакат 1 месец след поставяне на рubeолна ваксина. Тъй като все още има теоретичен тератогенен риск, свързан с ваксини, съдържащи вируса на рubeола, беше взето решение тази много уязвима група да не се излага на риск.

В заключение, СНМР е на мнение, че становището за „бременността“ като противопоказание е в съответствие с одобреното противопоказание на други MMR ваксини. В момента няма информация, въз основа на която да се направи заключението, че съществува тератогенен риск след имунизирани с MMR ваксини, но теоретичното безпокойство остава. Посочва се, че рискът за ваксинация срещу морбили (повишаване на спонтанните аборти и на мъртвородените фетуси) остава неизвестен.

СНМР също така отбелязва, че към настоящия момент има публикувани данни, които биха могли да оправдаят вдигането на абсолютното противопоказание за бременни жени от MMR ваксините, тъй като се смята, че въпреки че не се препоръчва ваксиниране на бременни жени,

в някои отделни случаи ползата от ваксинирането на дадена бременна жена може да оправдава риска. Може да се наложи това да бъде преразгледано за всички засегнати продукти.

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да бъде в съответствие с указанията за КХП, компанията предлага:

- съкращаване на дългия параграф за приложението на епинефрин с общо становище за наличието на подходящо медицинско лечение и наблюдение след приложението на ваксината;
- адаптиране на текста за HIV-положителни лица и свръхчувствителност към компонентите на ваксината, за да се приведе в съответствие с точка 4.3;
- премахване на текста за възрастта на ваксинация (съдържащ се в точка 4.2).

Компанията предлага и преформулиране на параграфа за идиопатичната тромбоцитопенична пурпура (ИТП).

CHMP препоръчва промяна на реда на представяне на някои от становищата и добавяне на подзаглавия за ясно разграничаване на всяка предпазна мярка (т.е. тромбоцитопения, имунокомпрометирани пациенти и трансмисия).

Тъй като няма налични данни за имуногенността относно влиянието на профилактичната употреба на антипиретици, беше направена препоръка параграфът за приложение на Priorix на лица с нарушения на централната нервна система (ЦНС) да се преформулира както следва: *„PRIORIX трябва да се прилага внимателно при лица с нарушение на централната нервна система (ЦНС), предразположение към фебрилни гърчове или фамилна анамнеза за гърчове. Ваксинираните с анамнеза за фебрилни гърчове трябва да бъдат стриктно проследявани“*.

CHMP се съгласява, че изречението, отнасящо се до непоносимост към фруктоза, трябва да се промени от *„Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство“* на *„Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към фруктоза не трябва да бъдат ваксинирани с PRIORIX, тъй като съдържа сорбитол“*.

Беше взето решение за премахване на становището относно бременността от точка 4.4, тъй като според насоките за оценка на риска на лекарствените продукти върху репродукцията и кърменето при хората: от данните за етикетирането (EMA/CHMP/203927/200) препоръка по отношение на бременността трябва да се прави само в точки 4.3 и 4.6.

Поради много по-голямата вероятност от тромбоцитопения след естествено придобита инфекция, ползите от ваксинацията най-често превишават рисковете от тежка симптоматична тромбоцитопения вследствие на имунизацията. Поради това CHMP предлага добавяне на информацията от наскоро проведен систематичен преглед, че *„MMR-асоциирана тромбоцитопения настъпва рядко и обикновено се самоограничава“*. Също така за по-голяма яснота CHMP се съгласява да замени предложението на компанията *„При тези случаи съотношението риск-полза от имунизацията с Priorix трябва да бъде внимателно оценено“* с *„Пациенти със съществуваща тромбоцитопения или анамнеза за тромбоцитопения след прекарани морбили, паротит или рубеола изискват повишено внимание при имунизирани“*.

ПРУ нанася незначителни промени в предложения текст и окончателният, одобрен от CHMP, текст е:

„След ваксинация с живи ваксини срещу морбили, паротит и рубеола са съобщавани случаи на влошаване на тромбоцитопенията и на повторна поява на тромбоцитопения при лица, страдащи от тромбоцитопения след първата доза. MMR-асоциирана тромбоцитопения се среща рядко и обикновено се самоограничава. При пациенти с тромбоцитопения или анамнеза за тромбоцитопения след ваксиниране срещу морбили, паротит или рубеола е необходимо

внимателно оценяване на съотношението риск-полза от прилагането на PRIORIX. Ваксинирането при тези пациенти трябва да се извършва с повишено внимание и за предпочитане чрез подкожно инжектиране."

Според СНМР предложението от ПРУ параграф за имunosупресията е остарял и е предложено преформулиране. Притежателят на разрешението за употреба приема новия текст и също добавя изречение относно мониторинга на тези пациенти, което е било одобрено от СНМР. Крайният одобрен текст е:

„Имунокомпрометирани пациенти без противопоказание за тази ваксинация (вж. точка 4.3) може да не се повлияят толкова добре, колкото имунокомпетентните пациенти, поради което е възможно някои от тези пациенти при контакт да придобият морбили, паротит или рубеола, въпреки съответното приложение на ваксината. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци на морбили, паротит и рубеола.“

Що се отнася до параграфа за трансмисията, по принцип СНМР счита предложението на ПРУ за приемливо с допълнението, че е известно, че не само рубеолените, но и морбилните вируси могат да се екскретират от фаринкса. Притежателят на разрешението за употреба променя съответната част съобразно с това и също добавя друго изречение, за да отрази документираното трансплацентарно предаване. Това бе одобрено от СНМР. Крайният одобрен текст е:

„Не е документирано предаване на морбилен и паротитен вирус от ваксинирани лица на податливи контактни. Известно е, че рубеолният и морбилният вируси се екскретират от фаринкса между 7-ия и 28-ия ден след ваксинацията, с пикова екскреция на 11-ия ден. Няма данни обаче екскретираните ваксинални вируси да се предават от ваксинираните на податливи контактни. Документирано е предаване на ваксиналния рубеолен вирус чрез кърмата, както и трансплацентарно, на деца без никакви доказателства за клинично заболяване.“

Точка 4.5 - Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните проучвания показват, че Priorix може да се прилага едновременно с жива атенюирана ваксина срещу варицела, DTPa-IPV и комбинирана ваксина срещу хепатит А/В (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington and Goa, 2003). Напоследък Priorix е прилаган едновременно с ваксина срещу Haemophilus influenzae тип b (Hib) и конюгатна ваксина срещу менингококи група С, както и с инактивирана ваксина срещу хепатит А и 7-валентна конюгатна ваксина срещу пневмококи. Наличните данни не показват клинично значимо влияние върху анти тяло-отговора към всеки от отделните антигени (Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008).

Някои ваксини, които могат да се прилагат едновременно с Priorix, са изброени в КХП на Белгия, България, Дания, Естония, Кипър, Люксембург, Малта, Нидерландия, Обединеното кралство, Полша, Румъния и Франция. Притежателят на разрешението за употреба предлага да се използва едно общо изречение, а не да се изброяват различните ваксини.

СНМР отбелязва, че за мнозинството от клиничните изпитвания, проучващи едновременното приложение на Priorix с други ваксини, не са налични никакви CSR, а само литературни препратки. Наличните данни не показват, че едновременното приложение на тези ваксини влияе върху имуногенността и безопасността на изследваните антигени. Въпреки това, тъй като нови и много сложни детски ваксини са в процес на разработване беше препоръчано изброяване на ваксините, подходящи за съвместно приложение, пред това да се даде общо становище за едновременното прилагане с други ваксини.

Притежателят на разрешението за употреба променя настоящия параграф според препоръката на СНМР и добавя в списъка още една ваксина (10-валентна пневмококова конюгатна ваксина). След преглед и оценка на доклада от клиничното изпитване, което беше представено в подкрепа на едновременното приложение на Priorix с тази ваксина, това беше одобрено от СНМР. Крайният одобрен текст е:

„PRIORIX може да се прилага едновременно (но на различни инжекционни места) с всяка от следните моновалентни или комбинирани ваксини [включително шествалентни ваксини (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: дифтерия-тетанус-ацелуларна коклюшна ваксина (DTPa), ваксина срещу Haemophilus инфлуенца тип b (Hib), инактивирана ваксина срещу полиомиелит (IPV), ваксина срещу хепатит B (HBV), ваксина срещу хепатит A (HAV), конюгатна менингококова ваксина срещу серотип C (MenC), ваксина срещу варицела зостер (VZV), перорална ваксина срещу полиомиелит (OPV) и 10-валентна пневмококова конюгатна ваксина, в съответствие с местните препоръки. Ако PRIORIX не се прилага едновременно с други живи атенюирани ваксини, между отделните ваксинации се препоръчва интервал, не по-малък от един месец. Няма данни в подкрепа на прилагането на PRIORIX с други ваксини.“

СНМР е на мнение, че при лица, на които са приложени човешки гамаглобулини или е направено преливане на кръв, ваксинацията трябва да бъде отложена, като препоръчва по-дълъг интервал между прилагането на имуноглобулина или на друг кръвен продукт и последващата ваксинация, когато се прилагат високи дози, като тази при пациенти със заболяване на Кавазаки (2g/kg). Текстът на този параграф е променен, както следва: *„При лица, на които са приложени човешки гамаглобулини или е направено преливане на кръв, ваксинацията трябва да бъде отложена с три или повече месеца (до 11 месеца) в зависимост от приложената доза човешки глобулини, поради вероятност от неуспех на ваксинацията, дължащ се на пасивно придобитите морбилни, паротитни и рубеолни антители“.*

Точка 4.6 – Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Изречението беше променено съгласно препоръката на Прегледа на качеството на документите (QRD) да се чете *„PRIORIX не е бил оценяван в проучвания на фертилитета“.*

Бременност

Priorix е противопоказан при бременност, но тъй като в момента няма данни, въз основа на които да се заключи, че има тератогенен риск след ваксиниране с MMR ваксини, беше приет следният текст: *„PRIORIX е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Въпреки това, не е документирано увреждане на плода, когато ваксини срещу морбили, паротит и рубеола са били приложени на жени, които не са знаели, че са в ранните етапи на бременността си“.*

Жени в детеродна възраст

В кратката характеристика на продукта на България, Естония, Кипър, Малта и Обединеното кралство се посочва, че забременяване трябва да се избягва един месец след ваксинацията, в сравнение с три месеца в КХП на страните, участващи в процедурата по взаимно признаване (ПВП) и на други страни. Консултативният комитет по имунизационни практики (ACIP) през 2001 г. съкрати препоръчителния период да се избягва забременяване след получаване на рубеолна ваксина от 3 месеца на 28 дни, тъй като не е бил идентифициран случай на CRS сред деца, родени от жени, които са били ваксинирани случайно срещу рубеола в рамките на 3 месеца или в началото на бременността (Център за контрол и превенция на заболяванията, 2001). Въпреки това, тъй като не са били провеждани изследвания с Priorix при бременни жени, ПРУ предлага да се избягва забременяване 3 месеца след ваксинацията.

СНМР отбелязва, че поради този теоретичен тератогенен риск СЗО препоръчва през 2011 г. принципно имунизиранието с рubeолна ваксина на бременни жени да се избягва, а жени, които възнамеряват да забременеят, да бъдат посъветвани да изчакат 1 месец след поставяне на рubeолна ваксина. За да бъде в съответствие с настоящите препоръки на СЗО, СНМР е на мнение, че отлагането на забременяване трябва да бъде променено от 3 месеца на 1 месец след ваксинацията.

Крайният одобрен текст е: *„Жени, които възнамеряват да забременеят, трябва да бъдат посъветвани да изчакат 1 месец след ваксинация с PRIORIX. Въпреки че преди ваксинацията жените трябва да бъдат попитани за възможна бременност в начален етап, скрининговите тестове за изключване на бременност не са задължителни. Случайно ваксиниране на жени, които не подозират за бременност, с PRIORIX не трябва да бъде причина за прекъсване на бременността“.*

Кърмене

Притежателят на разрешението за употреба посочва, че опитът от прилагането на Priorix при кърмещи жени е недостатъчен и че ваксиниране на кърмещи жени може да се обмисли, ако ползата от имунизацията надвишава риска за плода.

СНМР отбелязва, че не съществуват теоретични рискове от ваксинацията по време на кърмене. Дори при предаване на ваксиналния вирус инфекцията е лека и самоограничаваща се (ACIP 2011). Ето защо е предложена съответната промяна на съдържанието на параграфа. Въпреки ограничения опит с Priorix по време на кърмене, имунизиранието на кърмачки с ваксини срещу морбили, паротит и рubeола не е било свързано с какъвто и да било проблем, касаещ безопасността на жените или техните бебета. Рисковете и ползите от ваксиниране на кърмещата майка трябва да бъдат оценени само ако е потвърдено или има съмнение, че детето е с имунодефицит. Освен това беше заявено, че съветът относно кърменето трябва да бъде по-ясен по отношение на различните препоръки за ваксиниране на майки с деца със или без имуноен дефицит.

ПРУ взема под внимание всички коментари, направени от СНМР, и одобреният накрая текст е: *„Опитът с PRIORIX по време на кърмене е ограничен. Изследвания са показали, че кърмещи след раждане жени, ваксинирани с живи атенюирани ваксини срещу рubeола, могат да секретират вируса в кърмата и да го предадат на кърмачетата, без доказателство за каквото и да било симптоматично заболяване. Рисковете и ползите от ваксинирането на майката трябва да бъдат оценени само в случай че детето е с потвърден или подозиран имунодефицит (виж точка 4.3)“.*

Точка 4.8 - Нежелани лекарствени реакции

Основните различия между предложената хармонизирана кратка характеристика на продукта и информацията за продукта на национално ниво се отнасят до описанието на доклади след пускане на пазара. За да се съобразят с указанията за кратката характеристика на продукта, ПРУ предлага списък на нежеланите лекарствени реакции според системно-органичния клас по MedDRA. В допълнение, ПРУ предлага текстът за сравнителните проучвания, показали статистически значимо по-ниска честота на болка, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране с Priorix, в сравнение с референтния продукт (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington and Goa, 2003) да се премахне. В съответствие с указанията за КХП, КХП предоставя информация за даден лекарствен продукт. Следователно тя не трябва да включва препратка към други лекарствени продукти.

СНМР се съгласява, че списъкът на нежеланите лекарствени реакции, съобщени от клинични изпитвания и опита след пускане на пазара, е подходящо отразен в предложената

хармонизирана КХП. Въпреки това, от притежателя на разрешението за употреба беше поискано да обмисли реструктуриране на точка 4.8 в съответствие с указанията за КХП, за да се предостави ясна и лесно достъпна информация (резюме на профила на безопасност, табличен списък на нежеланите реакции, описание на избрани нежелани реакции).

В допълнение, тъй като имаше едно несъответствие с листовката за пациента, от ПРУ е поискано в точка 4.8 при инфекции и инфестации да се добави „атипични леки или атенюирани морбилни“. Освен това от ПРУ е поискано в референциите за енцефалит да се добави риска от енцефалит след паротитна инфекция, „заушка: 2-4 при 1000 случая“. Накрая, текстът „нежелани събития“ е заменен с „нежелани реакции“ в цялата точка съгласно коментарите от Прегледа на качеството на документите (QRD).

Притежателят на разрешението за употреба извърши всички по-горе описани промени, но за да бъде в съответствие с кратките характеристики на продукта на всички ваксини на GSK, притежателят на разрешението за употреба помоли да продължи да представя нежеланите лекарствени реакции под формата на списък, като се запазва обособяването на нежелани реакции, съобщени при клинични изпитвания, и на нежелани реакции, съобщени след пускане на пазара. Тази обосновка беше одобрена от CHMP.

Точка 5.1 Фармакодинамични свойства

Според указанията за кратката характеристика на продукта, текстът не трябва да включва препратка към други лекарствени продукти, така че притежателят на разрешението за употреба предлага да се премахне позоваване в резултат на сравнителни проучвания, които са присъствали в кратката характеристика на продукта на някои държави-членки.

CHMP отбелязва, че сегашният клиничен опит с Priorix е ограничен до деца и не са били провеждани изпитвания при юноши и възрастни. Поради това е необходимо да се добави становище за приложението при юноши и възрастни.

От ПРУ е поискано да обмисли включването на специфичен преглед на оценката на имуногенността при бебета, ваксинирани на възраст под 12 месеца, с конкретни данни за месеците, ако са налични, за първа доза, както и преглед на оценката на ранна втора доза. Поради тази причина и за да се отрази най-новата информация, данните за имуногенността са разделени между две групи: „Имунен отговор при деца над 12 месеца“ и „Имунен отговор при деца на възраст 9 - 10 месеца“.

От ПРУ е поискано да обмисли включването на преглед на оценката на имуногенността на ваксината (клинични изпитвания) и да добави също данни за ефикасността на ваксината, ако има такива, или да спомене, че липсват. Положителният за наличие на антитела резултат от ELISA тест не означава непременно защита, особено срещу заушка. Данните за ефикасността на ваксината при приложението на една или две дози трябва да се разграничават. През последното десетилетие са докладвани няколко огнища на заушка в силно ваксинирани популации (две дози). Редица изследвания документират повишаване на риска от развитие на заушка с увеличаване на времето след ваксинация (Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009), а данни от Обединеното кралство показват възможно намаляване на ефективността на ваксината с възрастта, което вероятно също отразява увеличаване на времето от ваксинацията (Cohen et al., 2007). Направено е и предположение за по-ниска ефикасност на ваксината срещу паротит в условия на висока трансмисия (Brockhoff 2004). От ПРУ е поискано да добави някаква информация по този въпрос. Въпреки това, от нито едно от полевите (огнищни) проучвания, представени от ПРУ, не са получени конкретни данни за Priorix. Следователно, липсват конкретни данни за ефективността на Priorix срещу заушка и общите коментари, предложени от ПРУ, са били одобрени от CHMP.

В заключение, СНМР поиска посочената степен на сероконверсия да бъде заменена от по-нови данни, отчетени за формулировките на Prigix, несъдържащи човешки серумен албумин (без HSA) и също така поиска притежателят на разрешението за употреба да предостави, ако има, някакви данни за имуногенността от формулировките, несъдържащи човешки серумен албумин (без HSA) при деца на възраст под 12 месеца. Притежателят на разрешението за употреба заменя степените на сероконверсия и заявява, че данните за деца под 12-месечна възраст тепърва предстоят, тъй като в момента се провежда проучване.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Като се има предвид, че

- обхватът на сезирането е хармонизирането на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката,
- кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателя(ите) на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета,

СНМР препоръчва изменението на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са указани в приложение III за Prigix и свързани с него имена (вж. Приложение I).