

## **Příloha II**

***Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky***

## Vědecké závěry

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Priorix a souvisejících názvů (viz příloha I)**

Priorix je kombinovaný lyofilizovaný (živý) vakcinační přípravek proti spalničkám (M), příušnicím (M) a zarděnkám (R). Léková forma přípravku a jeho síla je ve všech zemích totožná. Tato vakcína je lyofilizovaný vakcinační přípravek, který je před použitím rekonstituován samostatně dodávaným sterilním rozpouštědlem (vodou pro injekce).

Přípravek Priorix je vnitrostátně schválen ve 20 zemích a v 9 zemích je schválen postupem vzájemného uznávání. Souhrn údajů o přípravku přijatý v členských státech prostřednictvím postupu vzájemného uznávání a vnitrostátních postupů je mírně odlišný. Účelem tohoto přezkoumání dle článku 30 je sjednocení souhrnů údajů o přípravku Priorix a souvisejících názvech ve všech členských státech EU.

#### • **Klinické aspekty**

Držitel rozhodnutí o registraci obecně překládá návrh sjednoceného textu zejména na základě textu schváleného postupem vzájemného uznávání s určitými úpravami. Informace o přípravku byly navíc předloženy s použitím nejnovější verze šablony pracovní skupiny QRD, verze 2, publikované dne 12. října 2011.

#### **Bod 4.1 – Terapeutické indikace**

Přípravek Priorix je indikován pro aktivní imunizaci proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám. Schválený dolní věkový limit indikace použití přípravku Priorix se v jednotlivých členských státech EU liší a dosahuje rozpětí od 9 do 15 měsíců, což v některých případech odráží vnitrostátní doporučení pro běžnou vakcinaci MMR (proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám).

Imunogenicita přípravku Priorix byla hodnocena v několika klinických studiích u dětí ve věku 12 až 24 měsíců, 11 až 23 měsíců a 9 až 12 měsíců.

Na základě hodnocení veškerých údajů držitel rozhodnutí o registraci navrhl sjednotit indikaci přípravku Priorix na děti od 9 měsíců věku s použitím následujícího znění textu: „*Přípravek Priorix je indikován k aktivní imunizaci dětí ve věku 9 měsíců a starších, dospívajících a dospělých proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám.*“

Výbor CHMP vzal v úvahu, že nedávné údaje vztahující se k vypuknutí epidemie ve Francii ukazují, že nejvyšší incidence infekce spalničkami byla pozorována u kojenců mladších 1 roku, po nichž následovaly děti ve věku 1 roku až 2 let. Incidence případů u obou těchto věkových kategorií byla 50, respektive 45 případů na 100 000 dětí. Oproti roku 2009 se počet případů u dětí mladších 1 roku věku v roce 2010 víc než ztrojnásobil a u dospělých ve věku 20–29 let se zvýšil pětikrát. Téměř 30 % z případů zaznamenaných v roce 2010 bylo hospitalizováno a u dětí mladších jednoho roku a dospělých starších 20 let byla pozorována větší závažnost onemocnění, přičemž odpovídající podíl hospitalizovaných případů u nich byl 38 %, respektive 46 %. Vakcinace dětí od 9 měsíců věku dále je proto jedním z nástrojů kontroly takového vzplanutí epidemie.

Údaje o imunogenicitě nicméně zřetelně ukazují, že u dětí ve věku 9 až 11 měsíců je v čase primární imunizace pozorována nižší protilátková odpověď proti spalničkám a příušnicím než u starších dětí, což je pravděpodobně způsobeno cirkulujícími mateřskými protilátkami nebo nezralostí imunitního systému. Proto je v této věkové skupině pro zajištění dostatečné ochrany

proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám povinná druhá dávka, podávaná nejlépe 3 měsíce po první dávce.

Závěrem lze říci, že na základě klinických údajů byl u této indikace schválen nižší věkový limit, avšak jelikož je imunitní odpověď po jedné dávce přípravku Priorix u dětí mladších 12 měsíců menší, byl vložen odkaz na body 4.2, 4.4 a 5.1. Konkrétněji: „Pro použití u dětí ve věku 9 až 12 měsíců viz body 4.2, 4.4 a 5.1.“

Držitel rozhodnutí o registraci do tohoto bodu zařadil také větu „Použití přípravku Priorix by mělo vycházet z oficiálních doporučení“, nicméně výbor CHMP odsouhlasil přesun této věty na začátek bodu 4.2 Dávkování a způsob podání, protože podle pokynů pro souhrny údajů o přípravcích ze září 2009 spadají odkazy na oficiální doporučení do bodu 4.2.

#### **Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání**

Ve všech zemích činí dávka rekonstituované vakcíny Priorix 0,5 ml. Přípravek Priorix se podává metodou podkožní injekce, ačkoli může být také podáván intramuskulární injekcí. Intramuskulární cesta podání je schválena ve všech členských státech s výjimkou Nizozemska. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl podle pokynů pro souhrny údajů o přípravcích zařadit také specifický podbod týkající se pediatrické populace.

Výbor CHMP odsouhlasil, že doporučení týkající se dávkování jsou přijatelná, nicméně za účelem zajištění jasných instrukcí pro zdravotnický personál bylo navrženo strukturovanější slovní vyjádření (tj. rozdělení doporučení podle věkových skupin).

Co se týče intramuskulární cesty podání, aktualizovaná klinická dokumentace neposkytuje žádné informace, ale tyto informace byly zahrnuty ve výchozí žádosti o rozhodnutí o registraci. Intramuskulární cesta podání byla původně zkoumána u malého počtu subjektů (N=40), přičemž míra sérokonverze u spalniček činila 96,7 %, u příušnic 97,5 % a u zarděnek 100 %. Geometrický průměr titrů (GMT) u pacientů, u kterých došlo k sérokonverzi, byl 2431,9 mIU/ml pro protilátky proti spalničkám, 1010,0 U/ml pro protilátky proti příušnicím a 67,1 IU/ml pro protilátky proti zarděnkám, což byly hodnoty mírně nižší než hodnoty udávané při podkožním podání (2958 mIU/ml, 1400 U/ml a 73 IU/ml). Ačkoli existuje pouze omezené množství údajů, bylo zaznamenáno, že intramuskulární podání je v mnoha členských státech standardní praxí. Zkušenosti s dalšími vakcínami MMR nebo MMRV (proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám a planým neštovicím) navíc neukazují na následný negativní vliv intramuskulární injekce na imunitní odpověď nebo bezpečnostní profil. U pacientů s trombocytopenií nebo jakoukoli koagulační poruchou je doporučeno podkožní podání a bylo vloženo vyjádření k této problematice.

#### **Bod 4.3 – Kontraindikace**

##### Subjekty s imunodeficitem

Hlavní odchylky ve schválených souhrnech údajů o přípravku se týkají podání přípravku Priorix u subjektů s infekcí HIV. Systematické přezkoumání bezpečnosti, imunogenicity a účinnosti vakcinace proti spalničkám u dětí infikovaných virem HIV ukázalo, že oslabený vakcinační virus spalniček může u pacientů s infekcí HIV, kteří jsou závažně imunosuprimovaní, způsobit závažné komplikace či fatální onemocnění. Protilátková odpověď vůči vakcíně proti spalničkám se navíc s narůstající imunosupresí snižuje. V publikovaných studiích (Moss a kol. 2003) byla uvedena spojitost mezi nedostatkem specifických protilátek proti spalničkám po vakcinaci a nízkým počtem lymfocytů CD+ T- (< 600 buněk/mm<sup>3</sup>).

U dětí infikovaných HIV bez známek imunosuprese je vakcína proti spalničkám bezpečná a riziko onemocnění způsobeného vakcinačním virem je velmi nízké. Vzhledem k závažnému průběhu

infekce divokým typem viru spalniček u pacientů s pokročilou infekcí virem HIV doporučuje Světová zdravotnická organizace (WHO) rutinní vakcinaci potenciálně vnímavých asymptomatických dětí i dospělých s infekcí HIV.

Nezdá se, že by vakcinační viry příušnic a zarděnek způsobovaly u osob infikovaných virem HIV závažné komplikace, ale vzhledem k tomu, že vážně imunokompromitovaní pacienti by z vakcinace pravděpodobně neměli přínos a že by se u nich mohly objevit komplikace, neměly by tyto osoby být očkovány.

Výbor CHMP byl toho názoru, že vyjádření týkající se osob s deficitem celulární a humorální imunity je vhodné a v souladu se schválenými kontraindikacemi jiných vakcín MMR. Co se týče HIV, v rámci EU neexistují rutinní pokyny ohledně klasifikace CD4+ na % CD4+ buněk nebo počet buněk. Klasifikace onemocnění spojených s infekcí HIV u dospělých a dětí dle WHO, publikovaná v roce 2006, uvádí následující:

*„Imunologická kritéria pro diagnostiku pokročilého onemocnění HIV u dětí mladších pěti let věku se závažnou infekcí HIV:*

*%CD4+ < 25 u dětí mladších 12 měsíců*

*%CD4+ < 20 u dětí ve věku 12–35 měsíců*

*%CD4+ < 15 u dětí ve věku 36–59 měsíců”*

Navíc existují zprávy o výskytu spalničkové encefalitidy s inkluzními tělísky po vakcinaci MMR u dětí s primární imunodeficiencí a dysgamaglobulinémií (viz Bitnun a kol. 1999 Clin. Infect Dis).

Celkově lze říci, že výbor CHMP podpořil návrh držitele rozhodnutí o registraci, který zní *„Deficit humorální či celulární imunity (primární či získaný), včetně hypogamaglobulinémie, dysgamaglobulinémie a AIDS nebo symptomatické infekce HIV nebo věkově specifické procento CD4+ T-lymfocytů < 25%.”* Bylo nicméně považováno za nutné zařadit věkově specifické procento CD4+ podle pokynů WHO, protože vakcinace je indikována u dětí ve věku od 9 měsíců.

Výbor CHMP také dospěl k názoru, že kontraindikace u imunosuprimovaných jedinců může vyžadovat obecnou změnu znění textu u všech vakcín MMR v souladu s vědeckým pokrokem a důležitými poznatky na poli imunologie. To by vyžadovalo přezkoumání u veškerých dotčených přípravků.

### Těhotenství

Přípravek Priorix je u těhotných žen kontraindikován. Během diskuze v rámci výboru CHMP vyvstala otázka, zda má být „těhotenství“ i nadále uváděno mezi kontraindikacemi. S cílem získání lepšího vhledu do problematiky možného poškození z důvodu vakcinace MMR během těhotenství nebo před početím požádal výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci, aby poskytl důkazy z posíleného sledování a kontrolovaných studií, které se zaměřovaly na riziko spontánního potratu u žen vnímavých vůči spalničkám, příušnicím a/nebo zarděnkám, na riziko malformací a kongenitálního syndromu zarděnek (CRS) u potomků těchto žen, a údaje ze sledování až do 1 roku věku u dětí narozených ženám vnímavým vůči zarděnkám.

Jelikož přípravek Priorix je u těhotných žen kontraindikován, nebyla zahájena ani intervence ani aktivity v rámci aktivního sledování. Údaje, které poskytl držitel rozhodnutí o registraci, jsou údaje získané po uvedení přípravku na trh z bezpečnostní databáze držitele rozhodnutí o registraci a údaje z nedávno publikované literatury týkající se vakcinace MMR u těhotných žen. Údaje ze spontánních hlášení a těhotenského registru neukazují na bezpečnostní riziko s ohledem na spontánní potrat nebo kongenitální malformace v souvislosti s neúmyslným podáním přípravku Priorix těhotným ženám. Držitel rozhodnutí o registraci nicméně zaznamenal, že množství údajů je vzhledem k tomu, že v současném okamžiku platí kontraindikace, velmi omezené.

Přirozená infekce zarděnkami může mít na těhotenství devastující vliv, vedoucí k úmrtí plodu, předčasnému porodu a řadě vrozených defektů. Pokud k infekci zarděnkami dojde v prvním trimestru, bude negativně ovlivněno přibližně 85 % těhotenství. Oslabený virový kmen v současné vakcíně proti zarděnkám může vzácně infikovat plod, nicméně neexistují důkazy o tom, že by infekce plodu vakcinačním virem byla škodlivá. Teoretické maximální riziko CRS po podání vakcíny je 1,6 %, což je mnohem nižší riziko než riziko velkých kongenitálních defektů indukovaných non-CRS infekcí během těhotenství (Bozzo a kol., 2011).

Ačkoli dostupné údaje z literatury zdůrazňují dobrou perspektivu s ohledem na celkové riziko expozice vakcíně v různých stadiích těhotenství, protože není možné prokázat, že teoretické riziko by bylo nulové, držitel rozhodnutí o registraci navrhuje, aby potvrzené těhotenství zůstalo kontraindikací pro podání vakcíny obsahující virus zarděnek.

Výbor CHMP vzal v úvahu, že jelikož očkování vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám je u těhotných žen kontraindikováno, je k dispozici pouze omezené množství údajů týkajících se spontánních potratů, malformací a kongenitálního syndromu zarděnek u potomků po vakcinaci přípravkem Priorix. Přehled údajů z farmakovigilance a publikovaných údajů neukazuje na riziko CRS u neúmyslně očkováných žen, které jsou těhotné nebo které počaly záhy po vakcinaci přípravkem Priorix. Publikované údaje od žen ve fertilním věku, které byly očkovány v oblasti Střední a Jižní Ameriky, prokázaly nulové nebo zanedbatelné riziko (0–0,2 %) CRS po vakcinaci těhotných žen, jejichž těhotenství nebylo známo, vakcínou obsahující virus zarděnek. Teoretické teratogenní riziko po vakcinaci proti zarděnkám se odhaduje na 0,5 % během prvního trimestru a až na 1,6 %, jestliže byla vakcína podána 1–2 týdny před početím nebo 4–6 týdnů po něm. Vzhledem k tomuto teoretickému teratogennímu riziku doporučila WHO v roce 2011, aby vakcinace proti zarděnkám zásadně nebyla prováděna u těhotných žen a aby ženám, které plánují těhotenství, bylo doporučeno otěhotnění odložit až na dobu 1 měsíc po vakcinaci proti zarděnkám. Jelikož stále existuje teoretické teratogenní riziko spojené s vakcínami obsahujícími zarděnky, bylo odsouhlaseno, že tato velmi zranitelná skupina by neměla být ohrožována.

Závěrem lze říci, že výbor CHMP je toho názoru, že „těhotenství“ jako kontraindikace je v souladu se schválenými kontraindikacemi jiných MMR vakcín. V současnosti neexistují informace, na jejichž základě by bylo možné učinit závěr, že existuje teratogenní riziko po očkování vakcínami MMR, teoretické obavy ale přetrvávají. Ukazuje se, že riziko vakcinace proti spalničkám (zvýšená míra spontánních potratů či porodů mrtvých plodů) je neznámé.

Výbor CHMP také vzal v úvahu, že v současnosti existují určité publikované údaje, které by mohly odůvodnit odstranění absolutní kontraindikace vakcín MMR u těhotných žen, jelikož se předpokládá, že ačkoli u těhotných žen není vakcinace doporučena, v některých jednotlivých případech může u těhotné ženy přínos vakcinace vyvážit její riziko. To by vyžadovalo přezkoumání u veškerých dotčených přípravků.

#### **Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Pro sjednocení s pokyny pro souhrny údajů o přípravcích společnost navrhuje:

- zkrátit dlouhý odstavec o použití adrenalinu o obecné tvrzení o dostupnosti vhodné léčby a dohledu po podání vakcíny,
- upravit znění textu týkající se HIV+ subjektů a přecitlivělosti na složky vakcíny tak, aby odpovídalo bodu 4.3,
- odstranit znění textu týkající se věku v době vakcinace (pokrytého bodem 4.2).

Společnost také navrhla přeformulovat odstavec týkající se idiopatické trombocytopenické purpury (ITP).

Výbor CHMP doporučil provést změnu pořadí některých vyjádření a přidat nadpisy pro jasné rozlišení každého opatření (tj. pro trombocytopenii, imunokompromitované pacienty a přenos).

Jelikož nejsou k dispozici žádné údaje o imunogenicitě týkající se profylaktického působení antipyretik, bylo doporučeno, aby byl odstavec týkající se podání přípravku Priorix jedincům s onemocněními centrálního nervového systému (CNS) přeformulován takto: *„Jedincům s poruchami centrálního nervového systému (CNS), náchylností vůči febrilním křečím nebo rodinnou anamnézou křečí by při podání přípravku Priorix měla být věnována náležitá pozornost. Očkovaní jedinci s anamnézou febrilních křečí by měli být pečlivě sledováni.“*

Výbor CHMP odsouhlasil, že věta týkající se intolerance fruktózy by měla být změněna z *„Pacienti se vzácnými dědičnými potížemi ve smyslu intolerance fruktózy by tento léčivý přípravek neměli používat.“* na *„Pacienti se vzácnými dědičnými potížemi ve smyslu intolerance fruktózy by přípravkem Priorix neměli být očkováni, jelikož přípravek obsahuje sorbitol.“*

Bylo rozhodnuto o odstranění vyjádření týkajícího se těhotenství z bodu 4.4, jelikož podle pokynů pro hodnocení rizika léčivých přípravků pro reprodukci a kojení u lidí – z údajů na značení (EMA/CHMP203927/200) – by odkaz na těhotenství měl být činěn pouze v bodech 4.3 a 4.6.

Jelikož po přirozené infekci je mnohem vyšší riziko trombocytopenie, přínosy vakcinace ve většině případů převažují rizika závažné symptomatické trombocytopenie způsobené vakcinací. Výbor CHMP proto navrhl přidat informace z nedávného systematického přehledu, které uvádějí, že *„trombocytopenie související s MMR je vzácná a obecně přechodná“*. Pro větší srozumitelnost výbor CHMP také odsouhlasil nahradit návrh společnosti *„V takových případech by měl být poměr přínosů a rizik imunizace přípravkem Priorix pečlivě vyhodnocen“* zněním *„Pacienti se stávající trombocytopenií nebo anamnézou trombocytopenie po vakcinaci proti spalničkám, příušnicím nebo zarděnkám by měli být očkováni s obezřetností“*.

Držitel rozhodnutí o registraci mírně upravil text a konečné znění textu schválené výborem CHMP je:

*„Po očkování živou vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám byly hlášeny případy zhoršení trombocytopenie a její rekurence u subjektů, které trpěly trombocytopenií po první dávce.“ Trombocytopenie související s MMR je vzácná a obecně přechodná. U pacientů se stávající trombocytopenií či anamnézou trombocytopenie po vakcinaci proti spalničkám, příušnicím nebo zarděnkám by měl být pečlivě vyhodnocen poměr přínosů a rizik podání přípravku Priorix. Tito pacienti by měli být očkováni obezřetně a přednostně s použitím podkožní cesty podání.“*

Odstavec týkající se imunosuprese navržený držitelem rozhodnutí o registraci považuje výbor CHMP za zastaralý a byla navržena nová formulace. Držitel rozhodnutí o registraci nový text přijal a přidal také větu týkající se monitorování těchto pacientů, která byla výborem CHMP odsouhlasena. Konečné odsouhlasené slovní zdůvodnění zní:

*„Imunokompromitovaní pacienti, u kterých není kontraindikace vakcinace (viz bod 4.3), nemusejí odpovídat stejně jako imunokompetentní pacienti, proto mohou někteří z těchto pacientů v případě kontaktu onemocnět spalničkami, příušnicemi či zarděnkami i přes správné podání vakcíny. U těchto pacientů by měly být pečlivě sledovány příznaky spalniček, příušnic a zarděnek.“*

Co se týče odstavce týkajícího se přenosu, návrh držitele rozhodnutí o registraci byl v zásadě považován výborem CHMP za přijatelný s poznámkou, že je známo, že faryngeální vylučování se může objevit nejenom u zarděnkového viru, ale i u spalniček. Držitel rozhodnutí o registraci podle toho pozměnil odpovídající část a přidal také další větu odrážející dokumentovaný transplacentární přenos. Tato věta byla výborem CHMP odsouhlasena. Konečné odsouhlasené znění textu je:

*„Nikdy nebyl popsán přenos viru spalniček a příušnic z vakcíny na vnímavé kontakty. Je známo, že za přibližně 7 až 28 dní po vakcinaci se objevuje faryngeální vylučování viru zarděnek a spalniček, přičemž toto vylučování vrcholí kolem 11. dne. Neexistují nicméně důkazy o přenosu takto vylučovaných vakcinačních virů na vnímavé kontakty. Byl popsán přenos vakcinačního viru“*

*zarděnek na kojence mateřským mlékem i transplacentární přenos, ale bez jakýchkoli známek klinického onemocnění."*

#### **Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Klinické studie prokázaly, že přípravek Priorix může být podáván současně s živou oslabenou vakcínou proti planým neštovicím, DTPa-IPV a kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A/B (Marshall a kol., 2006; Stuck a kol., 2002; Usonis a kol., 2005; Wellington a Goa, 2003). V nedávné době byl přípravek Priorix podáván zároveň s konjugovanými vakcínami proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) a meningokoku sérotypu C i v rámci souběžného podávání s inaktivovanou vakcínou proti hepatitidě A a konjugovanou 7valentní vakcínou proti pneumokokům. Dostupné údaje nenaznačují žádnou klinicky významnou interferenci s protilátkovou odpovědí na každý jednotlivý antigen (Carmona a kol., 2010; Pace a kol., 2008).

Některé vakcíny, které mohou být podávány zároveň s přípravkem Priorix, jsou zahrnuty v souhrnu údajů o přípravku v Belgii, Bulharsku, Dánsku, Estonsku, Francii, na Kypru, v Lucembursku, na Maltě, v Nizozemsku, Polsku, Rumunsku a ve Spojeném království. Držitel rozhodnutí o registraci navrhoval použít obecnou větu a neuvádět seznam různých vakcín.

Výbor CHMP vzal v úvahu, že u většiny klinických studií zkoumajících současné podání přípravku Priorix s dalšími vakcínami nejsou k dispozici žádné CSR, ale pouze odkazy na literaturu. Dostupné údaje nenaznačují, že by současné podání těchto vakcín mělo vliv na imunogenicitu a bezpečnost testovaných antigenů. Nicméně jelikož ve vývoji jsou nové velmi komplexní dětské vakcíny, bylo doporučeno uvést seznam vakcín použitelných pro souběžnou aplikaci spíše než obecné vyjádření týkající se současného podání s dalšími vakcínami.

Držitel rozhodnutí o registraci pozměnil tento odstavec podle doporučení výboru CHMP a také přidal do seznamu další vakcínu (10valentní konjugovanou vakcínu proti pneumokokům). Po přezkoumání a vyhodnocení zprávy z klinické studie, která byla předložena na podporu souběžného podávání přípravku Priorix s touto vakcínou, toto výbor CHMP odsouhlasil. Konečné odsouhlasené znění textu je:

*„Přípravek Priorix může být podáván současně (ale na různá injekční místa) s kteroukoli z následujících monovalentních či kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vakcínou proti záškrtu, tetanu a acelulární vakcínou proti pertusi (DTPa), vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě (IPV), vakcínou proti hepatitidě B (HBV), vakcínou proti hepatitidě A (HAV), konjugovanou vakcínou proti meningokokům sérotypu C (MenC), vakcínou proti viru varicella-zoster (VZV), perorální vakcínou proti poliomyelitidě (OPV) a 10valentní konjugovanou vakcínou proti pneumokokům v souladu s místními doporučeními. Jestliže nejsou podávány současně, je interval mezi podáním vakcíny Priorix a dalších živých oslabených vakcín minimálně jeden měsíc. Neexistují žádné údaje podporující použití přípravku Priorix s kteroukoli další vakcínou.“*

Co se týče odkladu vakcinace u subjektů, které dostaly lidské gamaglobuliny nebo krevní transfuzi, je výbor CHMP toho názoru, že v případě podání vysoké dávky, jako je dávka podávána u pacientů s Kawasakiho nemocí (2 g/kg), je mezi podáním imunoglobulinu nebo jiného krevního přípravku a následnou vakcinací doporučen delší interval. Znění textu tohoto odstavce bylo pozměněno takto: *„U subjektů, které dostaly lidské gamaglobuliny či krevní transfuzi, by měla být vakcinace odložena o tři měsíce či více (až o 11 měsíců) v závislosti na dávce podaných lidských imunoglobulinů vzhledem k pravděpodobnosti selhání vakcíny z důvodu pasivně získaných protilátek proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám.“*

## **4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení**

### Fertilita

Věta byla modifikována podle doporučení pracovní skupiny QRD na toto znění: „*Přípravek Priorix nebyl hodnocen ve studiích fertility.*“

### Těhotenství

Přípravek Priorix je kontraindikován v těhotenství, ale protože v současnosti není dostatek informací pro učinění závěru, zda po očkování vakcínami MMR existuje teratogenní riziko, bylo odsouhlaseno následující slovní vyjádření: „*Přípravek Priorix je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). U žen, které byly nevědomky v časném stádiu těhotenství a byla jim podána vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, nebylo nicméně dokumentováno poškození plodu.*“

### Ženy ve fertilním věku

V souhrnu údajů o přípravku v Bulharsku, Estonsku, na Kypru, Maltě a ve Spojeném království je uvedeno, že po dobu jednoho měsíce po vakcinaci musí být zabráněno těhotenství, přičemž v souhrnu údajů o přípravku v zemích, které se účastní postupu vzájemného uznání a v dalších zemích činí tato lhůta tři měsíce. Poradní výbor pro imunizační postupy (ACIP) zkrátil v roce 2001 doporučené období pro prevenci těhotenství po aplikaci vakcíny obsahující virus zarděnek ze 3 měsíců na 28 dní, jelikož mezi dětmi narozenými ženám, které byly neúmyslně očkovány proti zarděnkám během tří měsíců nebo v časném stádiu těhotenství, nebyl zjištěn žádný případ CRS (Středisko pro prevenci a kontrolu nemocí, 2001). Nicméně protože s přípravkem Priorix nebyly provedeny studie u těhotných žen, držitel rozhodnutí o registraci navrhuje, aby se těhotenství předcházelo po dobu 3 měsíců po vakcinaci.

Výbor CHMP vzal v úvahu, že vzhledem k tomuto teoretickému teratogennímu riziku doporučila WHO v roce 2011, aby vakcinace proti zarděnkám zásadně nebyla prováděna u těhotných žen a aby ženám, které plánují těhotenství, bylo doporučeno otěhotnění odložit až na dobu 1 měsíc po vakcinaci proti zarděnkám. Pro sjednocení se současným doporučením WHO je výbor CHMP toho názoru, že odklad těhotenství by měl být zkrácen ze 3 měsíců na 1 měsíc po vakcinaci.

Konečně odsouhlasené znění textu je: „*Ženám, které plánují těhotenství, by mělo být doporučeno otěhotnění odložit až na dobu 1 měsíc po vakcinaci přípravkem Priorix . Ačkoli by ženy měly být před vakcinací dotázány na možnost časného těhotenství, screeningové testy k vyloučení těhotenství nejsou nutné. Neúmyslná vakcinace těhotných žen, jejichž těhotenství nebylo potvrzeno, přípravkem Priorix by nemělo být důvodem pro ukončení těhotenství.*“

### Kojení

Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že neexistuje dostatečné množství zkušeností s použitím přípravku Priorix u kojících žen a že vakcinace kojících žen může být zvážena, jestliže přínos vakcinace převažuje riziko.

Výbor CHMP vzal v úvahu, že neexistují ani teoretická rizika vakcinace během kojení. Dokonce i když dojde k přenosu vakcinačního viru, je infekce mírná a přechodná (ACIP 2011). Proto byla navržena odpovídající změna obsahu odstavce. Očkování kojících žen vakcínami proti spalničkám, příušnicím nebo zarděnkám není u žen ani jejich dětí spojeno s žádnými bezpečnostními problémy, i když je množství zkušeností s přípravkem Priorix během kojení omezené. Pouze jestliže je u dítěte potvrzen imunodeficit nebo je na něj podezření, měly by se rizika a přínosy vakcinace jeho kojící matky vyvažovat. Dále bylo zmíněno, že poučení týkající se kojení by mělo být jasnější s ohledem na různá doporučení k vakcinaci u matek s dětmi s imunodeficitem či bez něj.

Držitel rozhodnutí o registraci zapracoval veškeré komentáře ze strany výboru CHMP a konečně odsouhlasené znění textu je: „*Existuje pouze omezené množství zkušeností s přípravkem Priorix během kojení. Studie prokázaly, že kojící ženy po porodu očkované živými oslabenými vakcínami*“



*proti zarděnkám mohou vylučovat virus do mateřského mléka a přenášet jej na kojené děti beze známek symptomatického onemocnění. Pouze v případě, že je u dítěte potvrzen imunodeficit nebo je na něj podezření, by měla rizika a přínosy vakcinace matky zvážena (viz bod 4.3)."*

#### **Bod 4.8 – Nežádoucí účinky**

Hlavní rozdíly mezi navrhovaným sjednoceným souhrnem údajů o přípravku a vnitrostátními informacemi o přípravku se vztahují k popisu hlášení z období po uvedení výrobku na trh. Aby držitel rozhodnutí o registraci vyhověl pokynům pro souhrny údajů o přípravcích, předložil seznam nežádoucích reakcí v souladu s klasifikací orgánových systémů MedDRA. Držitel rozhodnutí o registraci navíc navrhl odstranit text týkající se komparativních studií, které ukazují na statisticky významně nižší incidenci bolesti, zarudnutí a otoku v místě injekce u přípravku Priorix ve srovnání s referenčním přípravkem (Ipp a kol., 2004; Ipp a kol., 2006; Knutsson a kol., 2006; Taddio a kol., 2009; Wellington a Goa, 2003). Podle pokynů pro souhrny údajů o přípravcích poskytuje souhrn údajů o přípravku informace o konkrétním léčivém přípravku; neměl by tedy obsahovat odkazy na jiné léčivé přípravky.

Výbor CHMP odsouhlasil, že seznam nežádoucích reakcí hlášených z klinických studií a zkušeností po uvedení výrobku na trh se v navrhovaném sjednoceném souhrnu údajů o přípravku dostatečně odráží. Držitel rozhodnutí o registraci byl nicméně požádán, aby zvážil jiné rozčlenění bodu 4.8 v souladu s pokyny pro souhrny údajů o přípravcích tak, aby tento bod poskytoval jasné a snadno přístupné informace (přehled bezpečnostního profilu, tabulkový seznam nežádoucích reakcí, popis vybraných nežádoucích reakcí).

Vzhledem k tomu, že v příbalové informaci byla jedna nekonzistence, držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby do bodu 4.8 pod infekce a infestace přidal „*atypické mírné nebo slabé spalničky*". Držitel rozhodnutí o registraci byl navíc požádán, aby do poznámky o encefalitidách přidal riziko encefalitidy po infekci příušnicemi, „*příušnice: 2–4 na 1000 případů*". Konečně bylo slovní vyjádření „*nežádoucí příhody*" ve všech bodech nahrazeno vyjádřením „*nežádoucí reakce*" dle komentářů pracovní skupiny QRD.

Držitel rozhodnutí o registraci provedl všechny výše zmíněné změny, ale za účelem zachování konzistence se souhrny údajů o přípravku všech vakcín GSK požádal, aby mohl i nadále uvádět nežádoucí reakce ve formě seznamu rozděleného na nežádoucí reakce hlášené v klinických studiích a nežádoucí reakce hlášené po uvedení přípravku na trh. Výbor CHMP toto odůvodnění přijal.

#### **Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti**

Podle pokynů pro souhrny údajů o přípravcích by text neměl obsahovat odkazy na další léčivé přípravky, takže držitel rozhodnutí o registraci navrhl odstranění odkazu na výsledky komparativních studií, které byly obsaženy v souhrnu údajů o přípravku v některých členských státech.

Výbor CHMP vzal v úvahu, že současné klinické zkušenosti s přípravkem Priorix jsou omezeny dětmi a že u dospívajících a dospělých nebyly provedeny žádné studie. Mělo by být proto přidáno vyjádření o použití u dospívajících a dospělých.

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby zvážil přidání specifického přehledu týkajícího se hodnocení imunogenicity u kojenců očkovaných ve věku méně než 12 měsíců s uvedením specifických číselných hodnot pro jednotlivé měsíce, jestliže jsou k dispozici, i přehledu hodnocení časné druhé dávky. Z toho důvodu, a aby odrážely nejnovější informace, byly údaje o imunogenicitě rozděleny do dvou skupin: „*Imunitní odpověď u dětí ve věku 12 měsíců a starších*" a „*Imunitní odpověď u dětí ve věku 9 až 10 měsíců*".

Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby přidal přehled hodnocení imunogenicity vakcíny (klinické studie) a aby přidal také číselné hodnoty týkající se účinnosti vakcíny, jsou-li k dispozici, nebo aby zmínil, že takové údaje neexistují. Séropozitivní odpověď stanovená metodou ELISA nemusí nutně znamenat ochranu, zvláště u příušnic. Údaje o účinnosti vakcíny by měly rozlišovat mezi jednou a dvěma dávkami. V posledním desetiletí bylo u vysoce proočkované populace (dvě dávky) hlášeno několik vzplanutí epidemií příušnic. Řada studií dokumentovala zvýšené riziko vzniku příušnic s nárůstem doby od vakcinace (Vandermeulen a kol., 2004; Cortese a kol., 2008; Castilla a kol., 2009) a údaje ze Spojeného království ukazují, že účinnost vakcíny se může snižovat s věkem, což pravděpodobně také odráží nárůst času od očkování (Cohen et al., 2007). Bylo také naznačeno, že účinnost vakcíny proti příušnicím je nižší v podmínkách vysokého přenosu (Brockhoff 2004). Držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby k tomu tématu dodal další informace. Nicméně žádná z terénních studií (studií o vypuknutí epidemií), které poskytl držitel rozhodnutí o registraci, neuváděla údaje specifické pro přípravek Priorix. Neexistují tedy žádné údaje ohledně účinnosti u příušnic specifické pro přípravek Priorix a obecné komentáře předložené držitelem rozhodnutí o registraci tak byly výborem CHMP schváleny.

Konečně si výbor CHMP vyžádal náhradu uvedených úrovní sérokonverze novějšími údaji uvedenými pro lékovou formu přípravku Priorix bez lidského sérového albuminu (HSA-free) a také položil držiteli rozhodnutí o registraci dotaz, zda jsou pro lékovou formu bez lidského sérového albuminu (HSA-free) dostupné nějaké údaje o imunogenicitě u dětí mladších 12 měsíců. Držitel rozhodnutí o registraci nahradil údaje o úrovni sérokonverze a uvádí, že údaje od dětí do 12 měsíců věku budou teprve k dispozici, jelikož studie v současnosti stále probíhá.

### ***Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci***

Vzhledem k tomu že,

- důvodem pro přezkoumání bylo sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace;
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace předložené držitelem/držiteli rozhodnutí o registraci byly přezkoumány na základě předložené dokumentace a vědecké diskuze v rámci výboru;

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Priorix a souvisejících názvů. Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace pro přípravek Priorix a související názvy (viz příloha I) jsou uvedeny v příloze III.