

II lisa

Euroopa Raviameti esitatud teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Priorixi ja sarnaste nimetustega ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Priorix on leetrite, mumpsu ja punetiste (elus)vaktsiini külmuivatatud kombineeritud preparaat. Priorixi ravimvorm ja tugevus on kõigis riikides identne. Vaktsiin on lüofiliseeritud, enne kasutamist vaktsiin lahustatakse eraldi tarnitavas steriilses lahustis (süstevees).

Priorix on siseriiklikult heaks kiidetud 20 riigis ning vastastikuse tunnustamise menetluse abil heaks kiidetud 9 riigis. Siseriiklikult heakskiidetud ja vastastikuse tunnustamise menetlusega heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtted on mõnevõrra erinevad. Käesoleva artikkel 30 esildismenetluse eesmärk on Priorixi ja sarnaste nimetustega ravimite ravimi omaduste kokkuvõtted kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides ühtlustada.

- **Kliinilised aspektid**

Üldjoontes esitas müügiloa hoidja ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustatud teksti, mis põhines vastastikuse tunnustamise menetluses heakskiidetud tekstil, millesse tehti mõned muudatused. Lisaks sellele esitati ravimiteave, kasutades kvaliteedi uuringu andmete vormi uusimat versiooni nr 2, avaldatud 12. oktoobril 2011.

Lõik 4.1 Näidustused

Priorix on näidustatud leetrite, mumpsu ja punetiste vastaseks aktiivseks immuniseerimiseks. Priorixi kasutamise heakskiidetud alumine vanusepiir varieerus Euroopa Liidu liikmesriikides 9 kuust 15 kuuni, mis mõnel juhul kajastas riiklikke soovitusi leetrite, mumpsu ja punetiste vastaseks rutiinseks vaktsineerimiseks.

Priorixi immunogeensust oli hinnatud mitmetes kliinilistes uuringutes lastel vanuses 12–24 kuud, 11–23 kuud ja 9–12 kuud.

Kõigi olemasolevate andmete hindamise alusel soovitas müügiloa hoidja ühtlustada Priorixi näidustus lastele alates 9. elukuust, kasutades järgmist sõnastust: „*PRIORIX on näidustatud 9-kuuliste ja vanemate laste, noorukite ning täiskasvanute aktiivseks immuniseerimiseks leetrite, mumpsu ja punetiste vastu.*”

Inimravimite komitee märkis, et hiljutised andmed leetrite puhangu kohta Prantsusmaal näitavad, et kõige suuremat leetritesse haigestumist täheldati alla 1-aastastel lastel, kellele järgnesid 1–2-aastased lapsed. Haigestumuse määr mõlemas nimetatud vanusekategorias oli vastavalt 50 juhtu 100 000 kohta ja 45 juhtu 100 000 kohta. Võrreldes 2009. aastaga täheldati 2010. aastal alla 1-aastastel lastel enam kui kolmekordset leetritesse haigestumise kasvu ning täiskasvanutel vanuses 20–29 aastat oli see koguni viiekordne. Kõigist teavitatud juhtudest vajas 2010. aastal haiglaravi peaaegu 30% haigestunudest ja haiguse rasket kulgu täheldati eelkõige alla 1-aastastel lastel ning üle 20-aastastel täiskasvanutel. Haiglaravi vajavate juhtude osakaal oli vastavalt 38% ja 46%. Seega on laste vaktsineerimine alates 9. elukuust üks võimalus selliseid haiguspuhanguid tulevikus ära hoida.

Samas näitavad immunogeensusanalüüsid, et esmase immuniseerimise järel tekib 9–11-kuulistel lastel vähem antikehi leetrite ja mumpsu vastu kui vanematel lastel, mis on tõenäoliselt põhjustatud tsirkuleerivatest ema antikehadest või immuunsüsteemi ebaküpsusest. Seetõttu on

kohustuslik manustada 3 kuud pärast esimest vaktsiiniannust teine annus, et tagada piisav kaitse leetrite, mumpsi ja punetiste vastu.

Kokkuvõttes nõustus inimravimite komitee kliiniliste andmete alusel välja pakutud alumise vanusepiiriga, aga võttes arvesse asjaolu, et immuunvastus pärast Priorixi esimese annuse manustamist on alla 12-kuulistel lastel nõrgem, tuleb näidustusele lisada järgmine viide ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.2, 4.4 ja 5.1: „*Kasutamise kohta lastel vanuses 9...12 kuud vt lõike 4.2, 4.4 ja 5.1.*”

Müügiloa hoidja oli antud lõiku lisanud ka lause „*PRIORIXi kasutamine peab põhinema ametlikel soovitusel*”, aga inimravimite komitee otsustas viia selle teksti lõigu 4.2 „Annustamine ja manustamisviis” algusesse, sest 2009. aasta septembrist kehtiva ravimi omaduste kokkuvõtte juhendi kohaselt peab viide ametlikele juhistele olema toodud lõigus 4.2.

Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kõigis riikides on lahustatud vaktsiini Priorix annus 0,5 ml. Priorixi manustatakse subkutaanse süstena, aga seda võib manustada ka intramuskulaarselt. Intramuskulaarne manustamine on heaks kiidetud kõigis liikmesriikides peale Madalmaade. Müügiloa hoidja tegi ettepaneku lisada ravimi omaduste kokkuvõtte juhendisse eraldi alalõigu kasutamise kohta lastel.

Inimravimite komitee leidis, et annustamissoovitused on vastuvõetavad, kuid soovitas sõnastust rohkem liigendada (st esitada soovitused vanuserühma kaupa), et anda tervishoiutöötajatele vaktsiini kasutamiseks selged juhised.

Intramuskulaarse manustamise kohta uuendatud kliinilises toimikus andmeid ei esitatud, vastavad andmed olid algses müügiloa taotluses. Intramuskulaarset manustamist uuriti esialgu väiksel arvul inimestel (N = 40), kusjuures täheldatud serokonversiooni määr leetrite, mumpsi ja punetiste suhtes oli vastavalt 96,7%, 97,5% ja 100%. Isikutel, kellel täheldati serokonversiooni, olid leetrite, mumpsi ja punetiste vastaste antikehade geomeetrised keskmised tiitrid (GMT) vastavalt 2431,9 mIU/ml, 1010,0 U/ml ja 67,1 IU/ml, mis on veidi madalamad väärtused, kui on täheldatud pärast subkutaanset manustamist (vastavalt 2958 mIU/ml, 1400 U/ml ja 73 IU/ml). Ehkki intramuskulaarse manustamise kohta on andmeid vähe, on see paljudes liikmesriikides siiski tavapraktika. Ka teiste leetrite, mumpsi ja punetiste (MMR) ning leetrite, mumpsi, punetiste ja tuulerõugete (MMRV) vaktsiinide kasutamisel ei ole intramuskulaarsel manustamisel täheldatud negatiivset mõju immuunvastusele ega ohutusprofiilile. Trombotsütopeenia või vere hüübivushäiretega patsientidel on siiski soovitatav subkutaanne manustamine ja sellekohane lause lisati ka ravimi omaduste kokkuvõttesse.

Lõik 4.3 Vastunäidustused

Immuunpuudulikkusega isikud

Peamine erinevus liikmesriikides heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete vahel seisneb Priorixi manustamises HIV-nakkusega isikutele. Leetritevastase vaktsineerimise ohutuse, immunogeensuse ja efektiivsuse süstemaatiline ülevaade HIV-nakkusega lastel näitas, et leetrite viiruse nõrgestatud vaktsiin võib raske immuunpuudulikkusega HIV-nakkusega patsientidel põhjustada raskeid tüsistusi või isegi surmaga lõppeva haiguse. Ka antikehade teke vastusena vaktsiini manustamisele on seda väiksem, mida kõrgem on isiku immuunpuudulikkuse aste. Avaldatud uuringutes on teatatud ka seosest vaktsineerimisjärgsete leetritevastaste antikehade mittetekkumise ja väikese CD⁺ T-lümfotsüütide sisalduse (< 600 rakku/mm³) vahel (Moss et al. 2003).

Nendel HIV-nakkusega lastel, kellel ei esine immuunpuudulikkuse tunnuseid, on leetrite vaktsiin olnud ohutu ning risk vaktsiinist põhjustatud viirushaiguse tekkeks on väga väike. Arvestades, et

kaugelearenenud HIV-nakkusega patsientidel võib metsik-tüüpi leetrite infektsioon kulgeda väga raskelt, soovib Maailma Terviseorganisatsioon potentsiaalselt ohustatud asümptomaatilisi HIV-positiivseid lapsi ja täiskasvanuid rutiinselt leetrite vastu vaktsineerida.

Mumpsu ja punetiste vastase vaktsiini viiruste puhul ei ole leitud, et need põhjustaksid HIV-nakkusega isikutel raskeid tüsistusi, aga arvestades, et vaktsineerimise kasulikkus on raske immuunpuudulikkusega HIV-nakkusega patsientidel ebatõenäoline ja võivad tekkida tüsistused, ei tohi neid vaktsineerida.

Inimravimite komitee leidis, et teave humoraalse ja rakulise immuunpuudlikkusega isikute kohta oli asjakohane ning kooskõlas teiste müügiloaga leetrite, mumpsu ja punetiste vaktsiinide vastunäidustusega. HIV-nakkuse osas puuduvad praegu ühtsed Euroopa suunised CD4+ klassifikatsiooni kohta CD4+ rakkude osakaalu või absoluutarvu alusel. Maailma Terviseorganisatsiooni poolt 2006. aastal avaldatud täiskasvanute ja laste HIV-ga seotud haiguste klassifikatsioonis öeldakse järgmist:

„Kaugelearenenud HIV-nakkuse diagnoosimise immunoloogilised kriteeriumid alla 5-aastastel raske HIV-nakkusega lastel on järgmised:

%CD4+ < 25% alla 12 kuu vanustel lastel;

%CD4+ < 20% 12–35 kuu vanustel lastel;

%CD4+ < 15% 36–59 kuu vanustel lastel.”

Primaarse immuunpuudulikkuse ja düsgammaglobulineemiaga lastel on leetrite, mumpsu ja punetiste vastase vaktsineerimise järel teatatud ka leetrite inklusioonkehadega entsefaliidist (vt Bitnun et al. 1999 Clin. Infect Dis).

Kokkuvõttes toetas inimravimite komitee müügiloa hoidja pakutud järgmist sõnastust: *„Humoraalne või rakuline immuunpuudulikkus (primaarne või omandatud), sealhulgas hüpopogammaglobulineemia, düsgammaglobulineemia ja AIDS või sümptomaatiline HIV-nakkus või vanusespetsiifiline CD4+ T-lümfotsüütide osakaal < 25%.”* Siiski pidas inimravimite komitee vajalikuks lisada vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni juhendile CD4+ osakaalu konkreetne vanusespetsiifiline väärtus, sest laste vaktsineerimine on näidustatud juba alates 9. elukuust.

Inimravimite komitee märkis veel, et vastunäidustus immuunpuudulikkusega isikutel vajab tulevikus teaduse arengu ja immunoloogia teadmiste suurenemise järel tõenäoliselt ümbersõnastamist kõigi leetrite, mumpsu ja punetiste vastaste vaktsiinide korral. Seda probleemi võib olla vaja läbi vaadata kõigi asjaomaste toodete korral.

Rasedus

Priorix on vastunäidustatud rasedatele. Inimravimite komitees aset leidnud arutlustel tõstatati küsimus, kas raseduse peab vastunäidustuste all esile tooma. Et saada rohkem teavet leetrite, mumpsu ja punetiste vaktsiini võimaliku kahjulikkuse kohta selle manustamisel raseduse ajal või enne viljastumist, palus inimravimite komitee müügiloa hoidjal esitada tõhustatud jälgimisel või kontrollitud uuringutest saadud tõendid spontaanse abordi riski kohta naistel, kes on ohustatud leetritest, mumpsist ja/või punetistest, samuti andmed väärarendite ja kaasasündinud punetiste sündroomi kohta selliste naiste järglastel ning 1-aastased jälgimisandmed laste kohta, kes on sündinud punetistest ohustatud naistel.

Et Priorix on rasedatele vastunäidustatud, ei ole sätestatud sekkuvaid ega aktiivse jälgimise tegevusi. Müügiloa hoidja esitatud andmed põhinesid müügiloa hoidja ohutusandmebaasi turustamisjärgsetel andmetel ning viimasel ajal kirjanduses avaldatud andmetel leetrite, mumpsu ja punetiste vastase vaktsineerimise kohta rasedatel. Kõrvaltoimete spontaanse teavitamise andmed ega raseduste patsiendiregister ei näidanud iseenesliku abordi või kaasasündinud väärarendite suuremat riski naistel, kellele oli Priorixi manustatud rasedusest teadmata. Siiski nõustus müügiloa

hoidja, et andmed raseduse kui praeguses ravimi omaduste kokkuvõttes toodud vastunäidustuse kohta on väga piiratud.

Tavalisel punetiste infektsioonil võivad olla rasedusele väga tõsised tagajärjed ja tuua kaasa loote surma, enneaegse sünnituse või terve rea erinevaid kaasasündinud väärarendeid. Umbes 85% rasedusjuhtudest ei täheldata negatiivseid toimeid, kui punetiste infektsioon tekib raseduse esimesel trimestril. Selles vaktsiinis olev nõrgestatud punetiste viiruse tüvi põhjustab loote nakatumise üksnes väga harvadel juhtudel ning puuduvad tõendid selle kohta, et loote infektsioon vaktsiini viirusega oleks lootele kahjulik. Maksimaalne teoreetiline risk kaasasündinud punetiste sündroomi tekkeks vaktsineerimise järel (1,6%) on oluliselt väiksem kui kaasasündinud punetiste sündroomiga mitteseotud oluliste kaasasündinud väärarendite tekkerisk raseduse ajal (Bozzo et al. 2011).

Kuivõrd olemasolevad kirjanduse andmed näitavad erinevates rasedusjärgudes vaktsiiniga kokkupuutest tulenevat teoreetilist riski ja arvestades asjaolu, et riski puudumist ei ole võimalik tõestada, tegi müügiloa hoidja ettepaneku, et teadaolev rasedus võiks siiski jääda punetiste viirust sisaldavate vaktsiinide korral vastunäidustuseks.

Inimravimite komitee märkis, et kuivõrd vaktsineerimine leetrite, mumpsu ja punetiste vastaste vaktsiinidega on raseduse ajal üldiselt vastunäidustatud, on andmed spontaansete abortide ning kaasasündinud väärarendite ja kaasasündinud punetiste sündroomi esinemise kohta järglastel pärast vaktsineerimist Priorixiga piiratud. Ravimiohutuse ja kirjanduses avaldatud andmed ei näita kaasasündinud punetiste sündroomi riski tahtmatult vaktsineeritud naistel, kes olid Priorixi manustamise ajal rasedad või rasestusid lühikese ajavahemiku vältel pärast vaktsineerimist. Kirjanduses avaldatud andmed viljakas eas naiste kohta, keda vaktsineeriti Kesk- ja Lõuna-Ameerika regioonis, näitavad kaasasündinud punetiste sündroomi riski puudumist või väga väikest riski (0–0,2%), kui teadmata rasedusega naistele manustati punetiste viirust sisaldavat vaktsiini. Teoreetiline teratogeensuse risk pärast punetiste vastast vaktsineerimist on hinnanguliselt 0,5% raseduse esimesel trimestril ja kuni 1,6%, kui vaktsiini manustatakse 1–2 nädalat enne või 4–6 nädalat pärast viljastumist. Selle teoreetilise riski tõttu soovitas ka Maailma Terviseorganisatsioon 2011. aastal, et rasedate vaktsineerimisest punetiste vaktsiiniga tuleb põhimõtteliselt hoiduda ning rasestuda soovivatel naistel tuleb see pärast punetiste vastast vaktsineerimist ühe kuu võrra edasi lükata. Et vaktsineerimine punetiste viirust sisaldavate vaktsiinidega on seotud teoreetilise teratogeensuse riskiga, siis otsustati, et rasedaid kui eriti ohustatud populatsiooni ei tohi vaktsineerimisega ohtu seada.

Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et rasedus vastunäidustusena on kooskõlas teiste leetrite, mumpsu ja punetiste vastaste vaktsiinide vastunäidustustega. Praegu puuduvad andmed, mis lubaksid järeldada, et vaktsineerimine leetrite, mumpsu ja punetiste vastaste vaktsiinidega on seotud teratogeensuse riskiga, ehkki teoreetiline võimalus selleks on olemas. Leetrite vastase vaktsineerimisega seotud ohud (spontaansete abortide või surnultsündivuse sagenemine) ei ole teada.

Inimravimite komitee märkis veel, et kuigi mõned avaldatud andmed annavad alust raseduse kui leetrite, mumpsu ja punetiste vastase vaktsineerimise absoluutse vastunäidustatuse tühistamiseks, sest võib arvata, et ehkki rasedate naiste üldine vaktsineerimine ei ole ilmselt soovitatav, võib üksikutel juhtudel vaktsineerimisest oodatav kasulikkus kaaluda üles võimalikud riskid. Seda probleemi võib olla vaja läbi vaadata kõigi asjaomaste toodete korral.

Lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimi omaduste kokkuvõtte kooskõlla viimiseks vastava juhendiga esitas ettevõtte järgmised muutused:

- lühendada adrenaliini kasutamist käsitlevat lõiku ning asendada see üldise teabega, et vaktsiini manustamise järel peavad olema käepärast vastavad ravi- ja jälgimise võimalused;
- kohandada sõnastust HIV-positiivsete isikute osas ja ülitundlikkuse kohta vaktsiini koostisosade suhtes, et viia see kooskõlla lõigus 4.3 toodud teabega;
- kustutada vaktsineerimise vanuse sõnastust (lõik 4.2).

Samuti soovis ettevõtte ümber sõnastada idiopaatilist trombotsütopeenilist purpurit (ITP) käsitleva lõigu.

Inimravimite komitee soovitas muuta mõnede lõikude järjestust ning alampealkirjade lisamist lõikudele, et iga hoiatus selgelt välja tuua (st trombotsütopeenia, immuunpuudulikkusega patsiendid ja viiruse levik).

Et immunogeensuse andmed antipüreetikumide profülaktilise kasutamise mõju kohta puuduvad, soovitati lõik, mis käsitleb Priorixi manustamist kesknärvisüsteemi häiretega isikutele, ümber sõnastada järgmiselt: „*PRIORIXi manustamisel kesknärvisüsteemi häiretega, febrilsetest krampidest ohustatud või perekondliku krampide anamneesiga isikutele tuleb olla ettevaatlik. Febrilsete krampide anamneesiga vaktsineerituid tuleb hoolikalt jälgida.*”

Inimravimite komitee nõustus, et fruktoosi talumatuse kohta käiv lause „*Harvaesineva fruktoosi talumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada*” muudetakse lauseks „*Harvaesineva fruktoosi talumatusega patsiente ei tohi PRIORIXiga vaktsineerida, sest see sisaldab sorbitooli.*”

Samuti otsustati kustutada lõigust 4.4 rasedust käsitlev teave, sest ravimite reproduktiivse ja laktatsiooniga seotud riskide hindamise ning ravimiinfos kajastamise juhendi (EMA/CHMP/203927/200) järgi peavad rasedust käsitlevad viited olema toodud üksnes ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.3 ja 4.6.

Kuivõrd tõenäosus trombotsütopeenia tekkeks on tavapärase infektsiooni korral palju suurem, on vaktsineerimise kasulikkus enamasti suurem kui risk tõsise sümptomaatilise trombotsütopeenia tekkeks immuniseerimise järel. Seetõttu soovitas inimravimite komitee lisada hiljutisest süstemaatilise ülevaatest pärineva teabe, et „*leetrite, mumps ja punetiste vaktsiiniga seotud trombotsütopeenia on harvaesinev ning möödub tavaliselt ilma ravita.*” Selguse mõttes otsustas inimravimite komitee asendada ettevõtte pakutud lause „*Sellistel juhtudel tuleb hoolikalt kaaluda Priorixiga immuniseerimise kasulikkuse ja riski suhet*” lausega „*Patsientide immuniseerimisel, kellel esineb trombotsütopeenia või kellel on esinenud trombotsütopeenia leetrite, mumps või punetiste vaktsiiniga vaktsineerimise järel, tuleb olla ettevaatlik.*”

Müügiloa hoidja muutis mõnevõrra väljapakutud sõnastust ja lõplik inimravimite komitee heakskiidetud tekst on järgmine:

„*Pärast vaktsineerimist leetrite, mumps ja punetiste elusvaktsiinidega on teatatud trombotsütopeenia süvenemise juhtudest ning trombotsütopeenia taastekke juhtudest isikutel, kellel tekkis trombotsütopeenia pärast esimese annuse manustamist. Leetrite, mumps ja punetiste vaktsiiniga seotud trombotsütopeenia on harvaesinev ja möödub tavaliselt ilma ravita. Patsientidel, kellel esineb trombotsütopeenia või kellel on esinenud trombotsütopeenia leetrite, mumps või punetiste vaktsiiniga vaktsineerimise järel, tuleb hoolikalt kaaluda PRIORIXi manustamise kasulikkuse ja sellega seotud riski suhet. Selliste patsientide vaktsineerimisel tuleb olla ettevaatlik ja vaktsineerimisel tuleb eelistada subkutaanset manustamist.*”

Müügiloa hoidja pakutud immuunpuudulikkuse kohta käiva lõigu sõnastust pidas inimravimite komitee vananenuks ja esitas seetõttu muudetud sõnastuse. Müügiloa hoidja nõustus uue tekstiga ja lisas lause patsientide jälgimise kohta, mille inimravimite komitee heaks kiitis. Lõplik heakskiidetud sõnastus on järgmine:

„Immuunpuudulikkusega patsiendid, kelle vaktsineerimine ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.3), ei pruugi vaktsineerimisele reageerida nii hästi kui normaalse immuunfunktsiooniga patsiendid, seetõttu võivad mõnedel sellistel patsientidel vaatamata nõuetekohasele vaktsineerimisele tekkida pärast kokkupuudet haige isikuga leetrid, mumps või punetised. Nimetatud patsiente tuleb leetrite, mumps ja punetiste nähtude suhtes hoolikalt jälgida.“

Inimravimite komitee põhimõtteliselt nõustus müügiloa hoidja pakutud viiruse leviku lõigu sõnastusega, lisades üksnes teabe, et teadaolevalt toimub viiruse eritumine neelusekreediga lisaks punetiste viirusele ka leetrite viiruse korral. Müügiloa hoidja muutis vastavat teavet ning lisas veel ühe lause dokumenteeritud transplantsentaarse ülekandumise kohta, millega inimravimite komitee nõustus. Lõplik heakskiidetud tekst on järgmine:

„Leetrite või mumps viiruse ülekandumist vaktsineeritult ohustatud kontaktsetele ei ole kunagi dokumenteeritud. Punetiste ja leetrite viirus eritub teadaolevalt neelusekreediga 7–28 päeva vältel pärast vaktsineerimist, kusjuures maksimaalne eritumine toimub umbes 11. päeval. Samas puuduvad tõendid eritatud viiruste ülekandumise kohta ohustatud kontaktsetele. Punetiste viiruse ülekandumine imikule rinnapiima kaudu ja ka transplantsentaarne ülekandumine on tõendatud, samas puuduvad tõendid sellega kaasnenud kliinilise haigestumise kohta.“

Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilised uuringud on näidanud, et Priorixi tohib manustada koos nõrgestatud tuulerõugete elusvaktsiini, DTPa-IPV vaktsiini ja kombineeritud A/B hepatiidi vaktsiiniga (Marshall et al. 2006; Stuck et al. 2002; Usonis et al. 2005; Wellington and Goa, 2003). Hiljuti on Priorixi manustatud ka koos *Haemophilus influenzae* tüüp b (Hib) vaktsiini ja meningokokkide C-serotüübi konjugeeritud vaktsiinide, A-hepatiidi inaktiveeritud vaktsiini ja 7-valentse konjugeeritud pneumokokkide vaktsiiniga. Olemasolevad andmed ei näita kliiniliselt olulisi häireid antikehade tekkes kõigi eelpool nimetatud antigeenide suhtes (Carmona et al. 2010; Pace et al. 2008).

Mõned vaktsiinid, mida võib koos Priorixiga manustada, on esitatud Belgias, Bulgaarias, Küprosel, Taanis, Eestis, Prantsusmaal, Luksemburgis, Maltal, Madalmaades, Poolas, Rumeenias ja Ühendkuningriigis heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes. Müügiloa hoidja soovitas vastavate vaktsiinide loetlemise asemel kasutada üldist lauset.

Inimravimite komitee märkis, et enamiku kliiniliste uuringute kohta, mille käigus on hinnatud Priorixi samaaegset manustamist koos teiste vaktsiinidega, ei ole olemas kliinilise uuringu aruannet, vaid üksnes kirjandusviited. Olemasolevad andmed ei näita, et nimetatud vaktsiinide samaaegne manustamine oleks mõjutanud katsetatud antigeenide immunogeensust ja ohutust. Kuid arvestades, praegu töötatakse välja uusi ja väga keerulisi lastevaktsiine, soovitatakse selle asemel, et piirduda üksnes üldise lausega samaaegse kasutamise kohta koos teiste vaktsiinidega, esitada selliste vaktsiinide loetelu, mida võib koos Priorixiga manustada.

Müügiloa hoidja muutis kõnealust lõiku inimravimite komitee soovitusel ning lisas ka loetellu veel ühe vaktsiini (10-valentne pneumoki konjugeeritud vaktsiin). Inimravimite komitee kiitis selle heaks pärast tutvumist kliinilise uuringu aruandega, mis esitati nimetatud vaktsiini ja Priorixi samaaegse manustamise toetuseks. Lõplik heakskiidetud sõnastus on järgmine:

*„PRIORIXi võib kooskõlas kohalike juhistega manustada samal ajal (aga erinevatesse süstekohtadesse) koos järgmiste monovalentsete või kombineeritud vaktsiinidega (sealhulgas koos heksavalentsete vaktsiinidega (DTPa-HBV-IPV/Hib)): difteeria-teetanuse-atsellulaarse läkaköha vaktsiin (DTPa), *Haemophilus influenzae* tüüp b vaktsiin (Hib), inaktiveeritud poliomüeliidi vaktsiin (IPV), B-hepatiidi vaktsiin (HBV), A-hepatiidi vaktsiin (HAV), meningokokkide C-serotüübi konjugeeritud vaktsiin (MenC), vöötohatise vaktsiin (VZV), suukaudne poliomüeliidi vaktsiin (OPV) ja 10-valentne pneumokoki konjugeeritud vaktsiin. Kui vaktsiine ei manustada samal ajal, on*

soovitav vähemalt ühekuuline intervall PRIORIXi ja teiste nõrgestatud elusvaktsiinide manustamise vahel. Andmed PRIORIXi manustamise kohta koos teiste vaktsiinidega puuduvad."

Vaktsineerimise edasilükkamise kohta isikutel, kellele on manustatud inimese gammaglobuliine või kellele on tehtud vereülekanne, arvas inimravimite komitee, et immunoglobuliini või teiste verepreparaatide manustamise ja vaktsineerimise vahel on soovitatav pikem ajavahemik, kui kasutatakse suuri annuseid, näiteks Kawasaki tõvega patsientidel (2 g/kg). Kõnealuse lõigu sõnastust muudeti järgmiselt: „*Isikutel, kellele on manustatud inimgammaglobuliine või kellele on tehtud vereülekanne, tuleb vaktsineerimine sõltuvalt manustatud inimglobuliini annusest kolmeks kuuks või pikemaks ajaks (kuni 11 kuuks) edasi lükata, sest vastasel korral võib vaktsineerimine tulenevalt passiivselt omandatud leetrite, mumpsu ja punetiste antikehadest ebaõnnestuda.*”

Lõik 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Kõnealust lauset muudeti dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormi soovitusel järgi: „*Fertiilsuse uuringutes ei ole PRIORIXi kasutamist hinnatud.*”

Rasedus

Priorix on raseduse korral vastunäidustatud, aga arvestades, et praegu puudub teave, mis võimaldaks järeldada, et vaktsineerimine leetrite, mumpsu ja punetiste vaktsiiniga oleks seotud teratogeensuse riskiga, nõustus inimravimite komitee järgmise sõnastusega: „*PRIORIX on raseduse korral vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Siiski ei ole dokumenteeritud loote kahjustuse juhte, kui leetrite, mumpsu ja punetiste vaktsiini on raseduse varases järgus manustatud naistele, kes ei teadnud sel ajal oma rasedusest.*”

Fertiilses eas naised

Bulgaarias, Küprosel, Eestis, Maltal ja Ühendkuningriigis heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõttes on öeldud, et naised peavad hoiduma rasestumisest ühe kuu vältel pärast vaktsineerimist, samas kui vastastikuse tunnustamise menetluse vahendusel müügiloa saanud riikides ning muudes riikides oli ajapiiriks kolm kuud. Immuniseerimise nõuandev komisjon (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) lühendas 2001. aastal seda perioodi ning soovitas varasema 3 kuu asemel vältida punetiste viirust sisaldava vaktsiini manustamise järel rasestumist 28 päeva vältel, sest imikutel, kes on sündinud emadel, keda vaktsineeriti teadmatusest punetiste vastu kuni 3 kuu vältel pärast rasestumist või raseduse varases järgus, ei ole täheldatud kaasasündinud punetiste sündroomi juhte (Center for Disease Control and Prevention, 2001). Et aga vastavaid uuringuid rasedatel ei ole Priorixiga tehtud, soovitas müügiloa hoidja, et rasestumisest tuleks hoiduda kolme kuu vältel pärast vaktsineerimist.

Inimravimite komitee märkis, et arvestades teoreetilist teratogeensuse riski, soovitas Maailma Terviseorganisatsioon 2011. aastal põhimõtteliselt vältida rasedate vaktsineerimist punetiste vastu, ning rasestuda soovivatel naistel tuleb soovitada rasestumisega oodata üks kuu pärast punetiste vastast vaktsineerimist. Seetõttu arvas inimravimite komitee, et kooskõlas Maailma Terviseorganisatsiooni soovitusel tuleb rasestumisest hoidumise perioodi lühendada kolmelt kuult ühele kuule pärast vaktsineerimist.

Lõplik heakskiidetud sõnastus on järgmine: „*Naistel, kes soovivad rasestuda, tuleb pärast vaktsineerimist PRIORIXiga soovitada rasestumine edasi lükata ühe kuu võrra. Ehkki naistelt tuleb enne vaktsineerimist küsida varase raseduse võimaluse kohta, ei ole vastavad sõeltestid raseduse välistamiseks vajalikud. Kui naine vaktsineeritakse PRIORIXiga rasedusest teadmatuse tõttu tahtmatult, ei tule sel põhjusel rasedust katkestada.*”

Imetamine

Müügiloa hoidja väitis, et Priorixi kasutamise kohta imetavatel naistel on vähe andmeid ja et imetavate naiste vaktsineerimist võib kaaluda juhul, kui vaktsineerimise kasulikkus kaalub üles võimalikud riskid.

Inimravimite komitee märkis, et imetavate naiste vaktsineerimisest ei tulene teoreetilisi ohte. Isegi kui vaktsiini viirus kandub emalt üle imikule, on tekkiv infektsioon oma raskusastmelt kerge ja möödub ilma ravita (ACIP 2011). Seetõttu soovitati antud lõiku vastavalt muuta. Imetavate naiste vaktsineerimist leetrite, mumpsu ja punetiste vaktsiinidega ei ole seostatud mingite ohutusprobleemidega naiste ega imikute jaoks, ehkki Priorixi kasutamise kogemus imetavatel naistel on piiratud. Vaktsineerimisega seotud riskid võivad vaktsineerimise kasulikkuse üles kaaluda üksnes juhul, kui lapsel on teadaolevalt või kahtlustatavalt tegemist immuunpuudulikkusega. Lisaks sellele leidis inimravimite komitee, et soovitus rinnaga toitmise kohta peab olema selgem, eristades seda, kas lapsel on immuunpuudulikkus või ei ole.

Müügiloa hoidja võttis arvesse kõiki inimravimite komitee soovitusi ja lõplik heakskiidetud sõnastus on järgmine: „*PRIORIXi kasutamise kogemus imetamise ajal on piiratud. Uuringud on näidanud, et pärast sünnitust oma last imetavad emad, keda on vaktsineeritud punetiste nõrgestatud elusvaktsiinidega, võivad eritada viirust rinnapiimaga, mistõttu viirus võib üle kanduda ka imikule, ilma et see põhjustaks sümptomitega kulgevat haigust. Vaktsineerimise riske ja kasulikkust emale tuleb kaaluda üksnes juhul, kui lapsel on või võib olla immuunpuudulikkus (vt lõik 4.3).*”

Lõik 4.8 Kõrvaltoimed

Peamised erinevused soovitatud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja riikides heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete vahel on seotud turustamisjärgsete aruannete kirjeldustega. Ravimi omaduste kokkuvõtte juhendiga kooskõlla viimiseks esitas müügiloa hoidja kõrvalnähtude MedDRA organsüsteemide klassifikatsiooni kohase loetelu. Lisaks sellele soovis müügiloa hoidja kustutada teabe võrdlevate uuringute kohta, mis näitasid Priorixi kasutamisel statistiliselt olulisel määral väiksemat süstekoha valu, punetuse ja turse esinemissagedust võrreldes võrdlustootega (Ipp et al. 2004; Ipp et al. 2006; Knutsson et al. 2006; Taddio et al. 2009; Wellington and Goa, 2003). Ravimi omaduste kokkuvõtte juhendi järgi peab see sisaldama üksnes teavet konkreetse ravimi kohta ega tohi sisaldada viiteid teistele ravimitele.

Inimravimite komitee nõustus, et kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt täheldatud kõrvalnähtude loetelu oli esitatud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes adekvaatselt kajastatud. Siiski paluti müügiloa hoidjal kaaluda lõigu 4.8 esitamist kehtiva ravimi omaduste kokkuvõtte juhendi järgi, et tagada seal leiduva teabe selgus ja hõlbus leidmine (ohutusprofiili kokkuvõtte, kõrvalnähtude loetelu tabelina, teatud kõrvalnähtude kirjeldus).

Lisaks sellele leiti üks ravimi omaduste kokkuvõtte lahknevus võrreldes pakendi infolehega, mistõttu müügiloa hoidjal paluti lisada lõigu 4.8 infektsioonide ja infestatsioonide alalõiku „*atüüpilised kerged või nõrgestatud leetrid.*” Viitesse entsefaliidile paluti müügiloa hoidjal lisada entsefaliidi risk pärast mumpsu infektsiooni „*mumps: 2–4 entsefaliidi juhtu 1000 mumpsu juhu kohta.*” Lõpuks asendati kogu lõigus dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormi kommentaaride kohaselt veel termin „*kõrvalnäht*” terminiga „*kõrvaltoime*”.

Müügiloa hoidja lisas kõik ülalnimetatud muutused, ent kõigi GSK vaktsiinide ravimite omaduste kokkuvõtete ühetaolisuse tagamiseks palus müügiloa hoidja võimalust jätkata kõrvaltoimete esitamist eraldi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete ning turustamisjärgselt registreeritud kõrvaltoimete kaupa. Inimravimite komitee nõustus selle põhjendusega.

Lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Ravimi omaduste kokkuvõtte juhise kohaselt ei tohi tekst sisaldada viiteid teistele ravimitele, seetõttu soovis müügiloa hoidja kustutada viited võrdlevatele uuringute tulemustele, mis olid esitatud mõnede liikmesriikide ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Inimravimite komitee märkis, et Priorixi kliinilise kasutamise kogemus piirdub lastega ning et noorukitel ja täiskasvanutel ei ole uuringuid läbi viidud. Seetõttu tuleb lisada teave kasutamise kohta noorukitel ja täiskasvanutel.

Müügiloa hoidjal paluti kaaluda, kas lisada ülevaade immunogeensuse uuringutest imikutel, keda on vaktsineeritud vanuses alla 12 kuu, võimaluse korral andmetega iga kuu kohta eraldi pärast esimese annuse manustamist, samuti samasugune ülevaade varase teise annuse kohta. Nimetatud põhjusel ja selleks, et esitada kõige värskem teave, esitati immunogeensuse andmed eraldi kahe rühma kohta: „*Immuunvastus 12-kuulistel ja vanematel lastel*” ja „*Immuunvastus 9...10 kuu vanustel lastel*”.

Müügiloa hoidjal paluti kaaluda, kas lisada (kliiniliste uuringute põhjal) vaktsiini immunogeensuse hindamiste ülevaade ja vaktsiinide efektiivsuse andmed (kui need on olemas) või mainida nende andmete puudumist. ELISA meetodil saadud seropositiivne vastus ei pruugi ilmingimata tähendada kaitset haiguste, eriti mumpsu vastu. Vaktsiini efektiivsusandmetes tuleb eristada ühe ja kahe annuse manustamist. Viimasel aastakümnel on teatatud mitmest mumpsipuhangust suurel määral vaktsineeritud (kahe annusega) populatsioonides. Mitmes uuringus on näidatud, et mumpsu tekkerisk suureneb koos vaktsineerimisest möödunud ajaga (Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009). Ühendkuningriigi andmetel võib vaktsiini efektiivsus väheneda ka koos vanuse suurenemisega, mis tõenäoliselt on samuti seotud vaktsineerimisest möödunud aja pikenemisega (Cohen et al., 2007). Arvatakse, et mumpsu vaktsiini efektiivsus on väiksem viiruse suure levikuga olukordades (Brockhoff 2004). Müügiloa hoidjal paluti lisada teave ka antud teema kohta. Siiski ei käsitletud ükski müügiloa hoidja esitatud väliuuringutest (haiguspuhangu uuringutest) konkreetselt Priorixi. Seetõttu puuduvad spetsiifilised andmed, kas Priorixi on mumpsu vastu efektiivne, ja inimravimite komitee kiitis heaks müügiloa hoidja esitatud üldised kommentaarid.

Lõpuks palus inimravimite komitee asendada ravimi omaduste kokkuvõttes toodud serokonversiooni määrad uuemate andmetega Priorixi inimalbumiinita seerumiga (nn HSA-vaba) ravimvormi kohta ja küsis, kas müügiloa hoidjal on olemas immunogeensuse andmeid HSA-vaba ravimvormi kohta alla 12-kuulistel lastel. Müügiloa hoidja asendas serokonversiooni määrad ja vastas, et andmeid alla 12-kuuliste laste kohta veel ei ole, sest vastav uuring on praegu käimas.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Võttes arvesse, et

- esildismenetluse eesmärk oli ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht;
- müügiloo hoidja(te) esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, pakendi märgistust ja pakendi infolehte on esitatud dokumentatsiooni alusel inimravimite komitees toimunud teaduslikul arutelul hinnatud,

soovitas inimravimite komitee muuta Priorixi ja sarnaste nimetustega ravimite (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustatud tekst on esitatud III lisas.