

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee Priorixia ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

Priorix on yhdistetty kylmäkuivattu tuhkarokko (M, measles), sikotauti (M, mumps), ja vihurirokko (R, rubella) rokote (elävä). Rokotteen farmaseuttinen muoto ja vahvuus ovat identtisiä kaikissa maissa. Rokote on lyofilisoitu rokotevalmiste, joka rekonstruoidaan erillisellä steriilillä liuottimella (injektiovesi) ennen käyttöä.

Priorix on hyväksytty kansallisesti 20 maassa, ja 9 maassa se on hyväksytty keskinäisen tunnistamisenmenettelyn kautta (MRP). Jäsenvaltioiden kansallisten menettelyjen ja MRP:n kautta käyttöön ottamat valmisteyhteenvedot eroavat hieman toisistaan. Tämän 30 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn tarkoitus on yhdenmukaistaa Priorixin ja sen muiden kauppanimien valmisteyhteenvedot kaikissa EU:n jäsenvaltioissa.

• Kliiniset näkökohdat

Yleisellä tasolla, myyntiluvan haltija esitti ehdotuksen yhdenmukaistetuksi tekstiksi. Tämän ehdotuksen pohjana olivat MRP-menettelyssä hyväksytyt tuotetiedot (PI), joihin oli tehty joitakin lisäyksiä. Lisäksi tuotetietojen teksti oli laadittu QRD-templaatin viimeisimmän version, 12. lokakuuta 2011 julkaistun version 2, mukaisesti.

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Priorix on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa vastaan. Priorixin käytön hyväksytty alaikäraja vaihteli yksittäisissä EU-maissa 9 kuukaudesta 15 kuukauteen. Joissakin tapauksissa se määräytyi rutiini-MMR-rokotusten kansallisten suositusten pohjalta.

Priorixin immunogeenisuutta arvioitiin useissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa olivat mukana ikäryhmät 12–24 kuukautta, 11–23 kuukautta ja 9–12 kuukautta.

Kaikkien tietojen arvioinnin pohjalta myyntiluvan haltija ehdotti, että Priorixin käyttöaiheen teksti sovitettaisiin ottamaan mukaan iältään 9-kuukautiset tai vanhemmat lapset seuraavan tekstin mukaisesti: *"PRIORIXia käytetään 9 kuukauden ikäisten ja sitä vanhempien lasten, nuorten ja aikuisten aktiiviseen immunisaatioon tuhkarokkoa, sikotautia tai vihurirokkoa vastaan.*

Lääkevalmistekomitea totesi, että viimeaikaiset tiedot Ranskassa tapahtuneesta taudinpurkauksesta osoittavat, että tuhkarokon suurin esiintyvyys havaittiin alle 1-vuotiailla lapsilla; seuraavaksi suurin esiintyvyys oli 1–2 -vuotiailla lapsilla. Esiintyvyys alle 1-vuotiailla oli yli 50 tapausta 100 000 kohden ja 1–2 -vuotiailla 45 tapausta 100 000 kohden. Vuoden 2009 lukuihin verrattuna alle 1-vuotiaiden tuhkarokkotapaukset nousivat yli kolminkertaisiksi vuonna 2010; aikuisilla 20–29 -vuotiailla vastaava nousu oli viisinkertainen. Vuonna 2010 ilmoitetuista tapauksista lähes 30 % joutui sairaalahoitoon. Sairauden havaittiin olevan vakavampi alle 1-vuotiailla lapsilla ja yli 20-vuotiailla aikuisilla: alle 1-vuotiaista sairastuneista 38 % joutui sairaalahoitoon; yli 20-vuotiailla luku oli 46 %. Näin ollen lasten rokottaminen 9-kuukauden iästä lähtien on yksi tapa rajoittaa tällaisia taudinpurkauksia.

Immunogeenisuustiedot osoittavat kuitenkin selvästi, että 9–11 -kuukautisten lasten primaari-immunisaation aikaiset vasta-aineresponssit tuhkarokkoa ja sikotautia vastaan olivat heikommät kuin vanhemmilla lapsilla, mikä johtuu todennäköisimmin äidiltä peräisin olevien vasta-aineiden

läsnäolosta verenkierrossa tai immuunijärjestelmän kypsymättömyydestä. Niinpä asianmukaisen suojan takaamiseksi tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa vastaan tämän ikäryhmän lapsille annetaan pakollinen toinen annos, mieluiten 3 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen.

Yhteenvetona todetaan, että kliinisten tutkimusten perusteella käyttöaiheen alaikäraja hyväksyttiin. Koska yhdellä Priorix-annoksella saatu immuunivaste on kuitenkin pienempi alle 12 kuukauden ikäisillä lapsilla, valmisteyhteenvetoon on lisätty viittaus kohtiin 4.2, 4.4 ja 5.1. Tarkka sanamuoto on seuraava: "9–12 kuukauden ikäisten lasten käytön osalta, katso kohdat 4.2, 4.4, ja 5.1."

Myyntiluvan haltija on esittänyt tähän kohtaan myös lausetta "PRIORIXin käytön tulee perustua virallisiin suosituksiin.", mutta lääkevalmistekomitea sopi lauseen siirtämisestä kohtaan 4.2 – Annostus ja antotapa. Tämä siitä syystä, että valmisteyhteenvedon syyskuun 2009 ohjeistuksen mukaan viittaukset virallisiin suosituksiin tulisi tehdä kohdassa 4.2.

Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa

Rekonstituoidun Priorix-rokotteen annos on kaikissa maissa 0,5 ml. Priorixin antotapa on ihonalainen injektio, vaikka injektio voidaan antaa myös lihakseen. Intramuskulaarinen antotapa on hyväksytty kaikissa maissa paitsi Alankomaissa. Myyntiluvan haltija ehdotti, että valmisteyhteenvedon ohjeistuksen mukaisesti lisättäisiin erityinen pediatria populaatiota koskeva alakohta.

Lääkevalmistekomitea yhtyi näkemykseen, että annostussuositukset ovat hyväksyttävissä. Se ehdotti kuitenkin, että sanamuodon jäsentelyä parannettaisiin niin, että terveydenhuollon ammattilaiset saisivat käyttöönsä selkeän ohjeistuksen (eli ohjeet esitettäisiin ikäryhmittäin).

Mitä tulee intramuskulaariseen antotapaan, päivitettyssä kliinisessä asiakirja-aineistossa ei ollut tätä koskevia tietoja. Sen sijaan aiheesta oli toimitettu tietoja alkuperäisessä myyntilupahakemuksessa. Alun perin intramuskulaarista antotapaa tutkittiin pienellä potilasjoukolla (N=40), jossa suhteelliset serokonversiofrekvenssit olivat tuhkarokolle 96,7 %, sikotaudille 97,5 % ja vihurirokolle 100 %. Serokonversion saavuttaneiden geometriset keskiarvotiitterit (GMT, geometric mean titer) olivat 2431,9 mIU/ml tuhkarokkovasta-aineille, 1010,0 U/ml sikotautivasta-aineille ja 67,1 IU/ml vihurirokkovasta-aineille. Arvot ovat hieman alhaisemmat kuin mitä on raportoitu ihonalaisen annon jälkeen (2958 mIU/ml tuhkarokkovasta-aineille, 1400 U/ml sikotautivasta-aineille and 73 IU/ml vihurirokkovasta-aineille). Todettiin, että monissa jäsenvaltioissa intramuskulaarinen antotapa on vähäisistä tiedoista huolimatta normaali käytäntö. Lisäksi kokemukset muiden MMR-rokotteiden ja MMRV- (tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko, vesirokko) rokotteiden käytöstä eivät viittaa intramuskulaaristen injektioiden aiheuttamiin negatiivisiin vaikutuksiin immuunivasteessa tai turvallisuusprofiilissa. Trombosytopeniaa tai jotain hyytymishäiriötä sairastaville suositellaan ihonalaista antotapaa, ja tätä koskeva lausuma on mukana valmisteyhteenvedossa.

Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Immuunivajauksesta kärsivät henkilöt

Suurimmat valmisteyhteenvetojen erot liittyvät Priorixin käyttöön HIV-infektiota sairastavilla henkilöillä. HIV-infektion saaneiden lasten tuhkarokkorokotusten turvallisuutta, immunogeenisuutta ja tehoa koskevissa systemaattisissa katsauksissa paljastui, että heikennetty tuhkarokon rokotevirus voi aiheuttaa vakavia komplikaatioita tai kuolemaan johtavaa sairautta vakavasta immuunivajauksesta kärsivillä, HIV-infektiota sairastavilla potilailla. Lisäksi tuhkarokkorokotteen vasta-aineresponssi alenee immuunivajaustason kasvaessa. Julkaistuissa

tutkimuksissa (Moss et al. 2003) on raportoitu rokotuksen jälkeisten, tuhkarokkospesifisten vasta-aineiden puutteen ja matalan CD4+ T-lymfosyyttimäärän (< 600 solua/mm³) välisestä yhteydestä.

Kun HIV-infektiota sairastavilla lapsilla ei ole ollut viitteitä immunosuppressiosta, tuhkarokkorokote on ollut turvallinen ja rokotteen aiheuttaman virustaudin riski hyvin pieni. Ottaen huomioon tuhkarokkoviruksen villin kannan aiheuttaman infektion vakavan taudinkulun pitkälle edennyttä HIV-infektiota sairastavilla potilailla, Maailman terveysjärjestö, WHO, on suositellut, että oireettomat, HIV-positiiviset lapset ja aikuiset rokotettaisiin rutiininomaisesti, jos heidän altistumisensa tuhkarokolle on mahdollista.

Sikotaudin ja tuhkarokon rokotevirusten ei ole havaittu aiheuttavan vakavia komplikaatioita HIV-infektiota sairastavilla, mutta koska niistä ei todennäköisesti ole hyötyä ja koska komplikaatioita saattaa aiheutua, vakavasta immuunikadosta kärsiviä ei pidä rokottaa.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että humoraalista ja sellulaarista immuunipuutosta sairastavia koskeva lausuma oli asianmukainen ja myötäilee muille MMR-rokotteille hyväksytyjä vasta-aiheisuuksia. HIV:n suhteen ei ole CD4+ luokituksen eikä solumäärien mukaista Eurooppalaista ohjeistusta. WHO:n vuonna 2006 julkaistussa lasten ja aikuisten HIV:hen liittyvien sairauksien luokituksessa mainitaan seuraavaa:

"Pitkälle edenneen HIV:n diagnosoinnin immunologiset kriteerit vakavaa HIV-infektiota sairastavilla, alle 5-vuotiailla lapsilla:

%CD4+ < 25 alle 12 kuukauden ikäisillä

%CD4+ < 20 12–35 kuukauden ikäisillä

%CD4+ < 15 36–59 kuukauden ikäisillä"

Lisäksi on raportoitu esiintyvän MIBE-enkefaliittia (measles inclusion-body encephalitis), kun primaarisesta immuunikadosta tai dysgammaglobulinemiasta kärsiviä lapsia on rokotettu MMR-rokotteella (ks. Bitnun et al. 1999 Clin. Infect Dis).

Yhteenvetona todetaan, että lääkevalmistekomitea tuki myyntiluvan haltijan ehdottamaa tekstiä, joka oli *"Humoraalinen tai sellulaarinen (primaarinen tai hankinnainen) immuunikato, mukaan lukien hypo- ja dysgammaglobulinemiset tilat sekä AIDS tai oireellinen HIV-infektio tai ikään liittyvä CD4+ T-lymfosyyttiosuus < 25 %"*. Katsottiin kuitenkin välttämättömäksi lisätä iästä riippuva, WHO:n ohjeistuksen mukainen %CD4+, koska käyttöaiheissa on mukana lasten rokottaminen 9 kuukauden iästä lähtien.

Lääkevalmistekomitea totesi myös, että heikentyneestä immuunijärjestelmästä kärsivien vasta-aiheisuuksiin saatettaisiin kaikkien MMR-rokotteiden kohdalla tarvita tekstin yleinen uudistaminen tieteen ja immunologisen tiedon viimeaikaisten edistysaskeleiden johdosta. Tämä tulisi mahdollisesti arvioida kaikkien kyseisten tuotteiden osalta.

Raskaus

Priorix on vasta-aiheinen raskaana oleville naisille. Lääkevalmistekomitean keskusteluissa heräsi kysymys siitä, pitäisikö *"raskaus"* edelleen mainita vasta-aiheiden alla. Saadakseen selvän käsityksen MMR-rokotuksen aiheuttamasta mahdollisesta haitasta raskauden aikana tai ennen raskauden alkamista, lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa toimittamaan tarkemman seurannan kautta saatuja ja kontrolloiduissa tutkimuksissa saatuja tietoja, joiden keskeisinä aiheina ovat spontaanien aborttien riski naisilla, jotka ovat alttiita tuhkarokolle, sikotaudille ja/tai vihurirokolle; näiden naisten jälkeläisten epämuodostumien ja synnynnäisen vihurirokosyndrooman (CRS) riski; seurantatiedot yhden vuoden ikään asti lapsilla, jotka ovat syntyneet vihurirokolle alttiille naisille.

Koska Priorix on vasta-aiheinen raskaana oleville naisille, ei interventioseurantaa eikä aktiivista seurantaa ole pantu toimeen. Myyntiluvan haltijan toimittama tietoaaineisto oli luotu myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannan markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista sekä hiljattain julkaistun, raskaana olevia, MMR-rokotettuja naisia käsittelevän kirjallisuuden sisältämien tietojen pohjalta. Spontaaniin raporttien ja raskausrekisterin sisältämissä tiedoissa ei ole ollut viitteitä spontaaneista aborteista tai synnynnäisistä epämuodostumista, jotka liittyisivät epähuomiossa raskaana oleville naisille annettuun Priorix-rokotteeseen. Myyntiluvan haltija huomautti kuitenkin, että tiedot ovat erittäin vähäisiä, kun otetaan huomioon tuotemerkinnöissä oleva vasta-aiheisuus.

Luonnolliset vihurirokkoinfektiot voivat vaikuttaa raskauteen tuhoisasti. Ne voivat johtaa sikiön kuolemaan, ennen aikaiseen synnytykseen ja monenlaisiin synnynnäisiin vaurioihin. Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana vihurirokon sairastaneista noin 85 %:lla havaittiin raskauteen liittyviä negatiivisia vaikutuksia. Nyt vihurirokkorokotteessa käytetty, heikennetty viruskanta infektoi sikiön harvoin, eikä sikiön saaman rokotevirusinfektion haitallisuudesta ole todisteita. CRS:n teoreettinen maksimiriski on rokotteiden annon jälkeen 1,6 %, mikä on paljon alhaisempi kuin ei-CRS:n aiheuttama synnynnäisten vaurioiden riski raskauden aikana (Bozzo et al., 2011).

Vaikka kirjallisuudesta saatavat tiedot korostavatkin tärkeää näkökulmaa, mitä tulee rokotealtistuksen aiheuttamaan riskiin raskauden eri vaiheissa, eli teoreettista riskiä, ja koska on mahdotonta todistaa, että riski on nolla, myyntiluvan haltija ehdotti, että tiedossa oleva raskaus pidettäisiin edelleen vasta-aiheena vihurirokkovirusta sisältävien rokotteiden antamiselle.

Lääkevalmistekomitea totesi, että koska rokotus tulirokko, sikotauti, vihurirokko -rokotteella on yleensä vasta-aiheista raskailla naisilla, Priorix-rokotuksen jälkeisistä spontaaneista aborteista, epämuodostumista ja CRS:stä jälkikasvussa on vain vähän tietoa saatavilla. Lääketurvatietojen ja julkaistun tiedon arviointi ei anna viitteitä CRS:n riskistä epähuomiossa rokotetuilla naisilla, jotka ovat raskaina tai tulevat raskaaksi pian Priorix-rokotuksen jälkeen. Keski- ja Etelä-Amerikan alueella rokotettuja, synnytysissä olevia naisia koskevat julkaistut tiedot osoittivat, että kun rokotettiin tietämättään raskaana olevia naisia vihurirokkovirusta sisältävällä rokotteella, CRS:n riski oli olematon tai lähes olematon (0–0,2 %). Teoreettinen, vihurirokkorokotusta seuraavan teratogeenisuuden riskiksi on arvioitu 0,5 % ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Riski nousee jopa 1,6 %:iin asti, jos rokotus on annettu 1–2 viikkoa ennen hedelmöitystä tai 4–6 viikkoa sen jälkeen. Tämän teoreettisen teratogeenisen riskin vuoksi WHO suositteli vuonna 2011, että raskaana olevien naisten rokotusta tulisi periaatteessa välttää ja että naisia, jotka aikovat tulla raskaaksi, tulisi neuvoa viivästyttämään aietta yhdellä kuukaudella vihurirokkorokotuksen jälkeen. Koska vihurirokkovirusta sisältäviin rokotteisiin liittyy edelleen teoreettinen teratogeenisuuden riski, oltiin yksimielisiä siitä, että tätä hyvin haavoittuvaista ryhmää ei tulisi asettaa alttiiksi riskille.

Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea katsoi, että lausuma "raskaudesta" vasta-aiheena myötäili muille MMR-rokotteille hyväksytyjä vasta-aiheita. Tällä hetkellä ei ole tietoa, jonka perusteella voitaisiin sanoa, että MMR-rokotteilla rokottamista seuraa teratogeeninen riski – teoreettinen riski on kuitenkin edelleen olemassa. Tuhkarokkorokotuksen riskin (spontaaniin aborttien tai kuolleen lapsen synnytysten) annetaan ymmärtää olevan tuntemattoman.

Lääkevalmistekomitea totesi myös, että on julkaistu tuoretta tietoa, joka saattaisi oikeuttaa MMR:n absoluuttisen vasta-aiheisuuden poistamisen raskaana olevilla naisilla. Uskotaan nimittäin, että vaikka raskaana olevien naisten rokottaminen ei ole suositeltavaa, tietyissä yksittäistapauksissa rokottamisen hyödyt saattaisivat olla sen riskejä suuremmat. Tämä tulisi ehkä arvioida kaikkien kyseeseen tulevien tuotteiden osalta.

Kohta 4.4 – Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Jotta valmisteyhteenveto olisi ohjeistuksen mukainen, yhtiö ehdotti, että:

- epinefriinin käyttöä koskeva kappale lyhennettäisiin siten, että se korvattaisiin yleisellä lauseella saatavilla olevasta asianmukaisesta hoitovalmiudesta ja seurannasta rokotuksen jälkeen
- että HIV+ -henkilöitä koskevat ja yliherkkyyttä rokotteen komponenteille koskevat sanamuodot muokattaisiin kohdan 4.3 mukaisiksi
- että rokotusikää koskeva teksti poistettaisiin (käsitelty kohdassa 4.2)

Yhtiö ehdotti myös, että idiopaattista trombosytopenista purppuraa (ITP) koskeva kappale muotoiltaisiin uudelleen.

Lääkevalmistekomitea suositteli joidenkin lausumien järjestyksen muuttamista ja alaotsikoiden lisäämistä, jotta kaikki varoimet (eli trombosytopenia, immuunivajausta sairastavat potilaat ja tartunta) erottuisivat toisistaan.

Koska antipyreettilääkityksen profylaktisen käytön vaikutuksesta ei ole saatavana immunologista tietoa, suositeltiin, että kappale Priorixin käytöstä keskushermoston häiriöistä kärsivillä muutettaisiin seuraavasti: *"Asiaan kuuluvaa varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa PRIORIX-rokotetta henkilölle, jolla on keskushermoston häiriö, joka on altis kuumekouristuksille tai jonka suvussa on esiintynyt kouristuksia. Rokotettuja, joilla on aikaisemmin ollut kuumekouristuksia, on seurattava tarkasti."*

Lääkevalmistekomitea oli yhtä mieltä siitä, että fruktoosi-intoleranssia koskeva lause tulisi muuttaa muodosta: *"Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä ottaa tätä lääkettä."* muotoon: *"Koska PRIORIX-rokote sisältää sorbitolia, potilaita, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä rokottaa PRIORIXilla"*.

Raskautta koskeva lausuma päätettiin poistaa kohdasta 4.4, sillä ihmisen lisääntymis- ja imetyriskien arviointia koskevan ohjeistuksen (EMEA/CHMP/203927/2005) mukaisesti raskauteen tulisi viitata vain kohdissa 4.3 ja 4.6.

Koska trombosytopenian todennäköisyys on paljon korkeampi luonnollisen infektion jälkeen, rokotuksen hyöty on useimmiten suurempi kuin immunisaation aiheuttaman vakavan, oireilevan trombosytopenian riski. Siksi lääkevalmistekomitea ehdotti, että seuraavat tiedot äskettäin julkaistusta systemaattisesta katsauksesta lisättäisiin: *"MMR-rokotukseen liittyvä trombosytopenia on harvinaista ja yleensä itsestään rajoittuvaa"*. Selvyyden lisäämiseksi lääkevalmistekomitea sopi myös yhtiön ehdottaman tekstin muuttamisesta muodosta *"Tällaisissa tapauksissa Priorix-rokotuksen riski-hyötysuhde tulee arvioida tarkkaan"* muotoon *"Immunisoitaessa potilaita, joilla on tai on ollut trombosytopeniaa tuhkarokko-, sikotauti- tai vihuriokkorokotuksen jälkeen, on noudatettava varovaisuutta"*.

Myyntiluvan haltija muutti ehdotettua tekstiä hieman, ja lopullinen, lääkevalmistekomitea hyväksymä sanamuoto on:

"On raportoitu tapauksista, joissa ensimmäisen annoksen jälkeen trombosytopeniasta kärsineiden henkilöiden trombosytopenia on pahentunut tai ilmennyt uudelleen elävillä tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteilla rokottamisen jälkeen. MMR-rokotteisiin liittyvä trombosytopenia on harvinaista ja yleensä itsestään rajoittuvaa. Potilailla, joilla on tai on ollut trombosytopeniaa tuhkarokko- sikotauti- tai vihuriokkorokotuksen jälkeen, PRIORIXin annon riski-hyötysuhde tulisi arvioida huolellisesti. Nämä potilaat tulisi rokottaa varovaisuutta noudattaen, ja antotapana tulisi mieluiten käyttää injeksiota ihon alle."

Myyntiluvan haltijan ehdottamaa, immunosuppressiota koskevaa kappaletta pidettiin lääkevalmistekomiteassa vanhentuneena, ja sen uudelleen muotoilua ehdotettiin. Myyntiluvan haltija hyväksyi uuden tekstin ja lisäsi myös lauseen näiden potilaiden seurannasta, jonka lääkevalmistekomitea hyväksyi. Lopullinen hyväksytty sanamuoto on:

"Immuunivajauspotilaat, joilla ei ole vasta-aihetta tälle rokotukselle (ks. kohta 4.3) eivät mahdollisesti saa yhtä hyvää immuunivastetta kuin immunokompetentit potilaat. Niinpä jotkut näistä potilaista saattavat saada tuhkarokko-, sikotauti- tai vihuriokkotartunnan asianmukaisesta rokotuksesta huolimatta. Näitä potilaita tulisi seurata huolellisesti tuhkarokko-, sikotauti- tai vihuriokko-oireiden varalta."

Mitä tulee tartuntaa koskevaan kappaleeseen, lääkevalmistekomitea piti myyntiluvan haltijan ehdotusta periaatteessa hyväksyttävänä sillä lisäyksellä, että ei ainoastaan vihurirokon vaan myös tuhkarokon nielueroitteitä tiedetään esiintyvän. Myyntiluvan haltija korjasi tämän kohdan esityksen mukaisesti, ja lisäsi myös lauseen, jossa kuvattiin dokumentoitua istukan kautta tapahtuvaa tartuntaa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi sen. Lopullinen hyväksytyt sanamuoto on:

"Rokotettujen ei ole yhdessäkään tapauksessa havaittu levittäneen tuhkarokko- sikotauti- ja vihuriokkovirusta vastustuskyvyttömiin kontakteihin. Vihuriokko- ja tulirokkovirusta erittyy nieluun 7–28 päivän ajan rokotuksen jälkeen; erityis on runsaimmin noin 11 päivän kuluttua. Ei kuitenkaan ole todisteita siitä, että erittynyt virus tarttuisi terveestä rokotetusta vastustuskyvyttömiin kontakteihin. Vihurirokon rokoteviruksen siirtymistä rintamaidon välityksellä imeväisiin sekä istukan kautta sikiöön on dokumentoitu. Näissä tapauksissa ei kuitenkaan ole havaittu minkäänlaisia merkkejä kliinisestä taudista."

Kohta 4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisten tutkimusten mukaan Priorixia voidaan antaa samanaikaisesti heikennetyt, elävän vesirokkorokotteen, DTPa-IPV -rokotteen ja yhdistetyn hepatiitti A/B -rokotteen kanssa (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington and Goa, 2003). Uudemmissa tutkimuksissa Priorixia on annettu yhdessä *Haemophilus influenzae* tyyppi b (Hib) rokotteen ja C-ryhmän meningokokkikonjugaattirokotteen kanssa sekä samanaikaisesti inaktivoitua hepatiitti A -rokotteen ja konjukoidun 7-valenttisen pneumokokkirokotteen kanssa. Käytettävissä olevat tiedot eivät viittaa kliinisesti relevanttiin vasta-aineresponssin häiriintymiseen minkään yksittäisen antigenein kohdalla (Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008).

Joitakin rokotteita, joita voidaan antaa samanaikaisesti Priorixin kanssa, on lueteltu Belgian, Bulgarian, Kyproksen, Tanskan, Viron, Ranskan, Luxemburgin, Maltaan, Alankomaiden, Puolan, Romanian ja Yhdistyneen kansakunnan valmisteyhteenvedoissa. Myyntiluvan haltija ehdotti yleistävän lauseen käyttöä, jossa ei lueteltaisi eri rokotteita.

Lääkevalmistekomitea totesi, että suurimmalle osalle kliinisistä tutkimuksista, joissa tutkittiin Priorixin samanaikaista antamista muiden rokotteiden kanssa, ei ole saatavana kliinisiä tutkimusraportteja (CSR:t) vaan pelkästään kirjallisuusviitteitä. Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa siihen, että näiden rokotteiden samanaikaisella käytöllä olisi vaikutusta testattujen antigenien immunogeenisuuteen tai turvallisuuteen. Koska kuitenkin on kehitteillä uusia, hyvin komplekseja lapsuusajan rokotteita, suositeltiin, että yleisluontoisen, muiden rokotteiden samanaikaista antamista käsittelevän lauseen sijaan lueteltaisiin samanaikaisesti annettavaksi sopivat rokotteet.

Myyntiluvan haltija muutti tätä kappaletta lääkevalmisteen suositusten mukaisesti, ja lisäsi luetteloon vielä yhden rokotteen (konjukoidun 10-valenttisen pneumokokkirokotteen). Lääkevalmistekomitea hyväksyi tämän käsiteltävään asiaa ja arvioituaan ensin toimitetun kliinisen tutkimusraportin, joka tuki Priorixin samanaikaista antamista tämän rokotteen kanssa. Lopullinen hyväksytyt sanamuoto on:

"PRIORIXia voidaan antaa samanaikaisesti (mutta eri injektiokohtaan) minkä tahansa alla mainitun monovalentin tai kombinaattirokotteen kanssa paikallisten suositusten mukaisesti [mukana heksavalentit rokotteet (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: kurkkumätä-jäykkäkouristus-soluton

hinkuyskärökote (DTaP), Haemophilus influenzae tyyppi b rokote (Hib), inaktivoitu polio rokote (IPV), hepatiitti B rokote (HBV), hepatiitti A rokote (HAV), serotyypin C meningokokkikonjugaattirokote (MenC), Varicella zoster rokote (VZV), oraalinen poliorokote (OVP) ja konjugoitu 10-valenttinen pneumokokkirokote. Jos rokotteita ei anneta samanaikaisesti, suositellaan ainakin yhden kuukauden aikaväliä PRIORIXin ja muiden heikennettyjen, elävien rokotteiden välille. PRIORIXin käytöstä muiden rokotteiden kanssa ei ole käyttöä tukevia tietoja."

Mitä tulee rokottamisen viivästyttämiseen henkilöillä, jotka ovat saaneet ihmisen gammaglobuliinia tai verensiirron, lääkevalmistekomitea katsoi, että immunoglobuliinin tai muiden verituotteiden annon ja niitä seuraavan rokotuksen väliin olisi suositeltavaa jättää pidempi aika silloin, kun potilas saa korkeita annoksia, kuten Kawasaki-taudissa (2 g/kg). Tämän kappaleen sanamuotoa korjattiin seuraavasti: *"Henkilöillä, joille on annettu ihmisen gammaglobuliineja tai verensiirto, rokottamista tulisi viivästyttää vähintään kolme kuukautta (korkeintaan 11 kuukautta) riippuen gammaglobuliiniannoksesta. Syynä on todennäköinen rokotuksen epäonnistuminen passiivisesti hankittujen tuhkarokon, sikotaudin ja vihurirokon vasta-aineiden johdosta."*

4.6 Feriliteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Lause muutettiin QRD-suositusten mukaisesti muotoon *"PRIORIXia ei ole tutkittu hedelmällisyystutkimuksissa"*.

Raskaus

Priorixin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana, mutta koska tällä hetkellä ei ole tietoja, joista voitaisiin päätellä, että MMR-rokotteen käyttöön liittyisi teratogeeninen riski, sovittiin seuraavasta sanamuodosta: *"PRIORIXin antaminen on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Sikiövahinkoja ei kuitenkaan ole dokumentoitu tapauksissa, joissa tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteita on annettu naisille, jotka tietämättään olivat raskauden alkuvaiheessa."*

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Bulgarian, Kyproksen, Viron, Maltan ja Yhdistyneen kuningaskunnan valmisteyhteenvedoissa sanotaan, että raskautta tulisi välttää yhden kuukauden ajan rokotuksen jälkeen. Aika on kolme kuukautta MRP-menettelyyn osallistuneiden maiden sekä muiden maiden valmisteyhteenvedoissa. Immunologisten käytänteiden neuvoa-antava komitea (The Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) lyhensi raskauden välttämiseen suositettua aikaväliä vuonna 2001 vihurirokkoa sisältävien rokotteiden osalta 3 kuukaudesta 28 päivään, koska CRS-tapauksia ei ollut tunnistettu lapsissa, jotka olivat syntyneet kolmen kuukauden kuluessa epähuomiossa rokotetuille tai raskauden aikaisessa vaiheessa rokotetuille naisille (Center for Disease Control and Prevention, 2001). Koska Priorixia ei kuitenkaan ole tutkittu raskaana olevilla naisilla, myyntiluvan haltija ehdotti, että raskautta tulisi välttää kolmen kuukauden ajan rokotuksen jälkeen.

Lääkevalmistekomitea totesi, että tämän teoreettisen teratogeenisen riskin vuoksi WHO suosittelee vuonna 2011, että raskaana olevien naisten rokottamista vihurirokkoa vastaan tulisi periaatteessa välttää ja että naisia, jotka aikovat tulla raskaaksi, tulisi neuvoa viivästyttämään aietta yhdellä kuukaudella vihurirokkorokotuksen jälkeen. WHO:n suosituksia myötäillen lääkevalmistekomitea katsoi, että raskauden viivästyttäminen tulisi muuttaa 3 kuukaudesta 1 kuukauteen rokotuksen jälkeen.

Hyväksytty lopullinen sanamuoto on: *"Naisia, jotka aikovat tulla raskaaksi, tulisi neuvoa viivästyttämään aietta yhdellä kuukaudella PRIORIX-rokotuksen antamisesta. Vaikka naisilta tulisi kysyä mahdollisesta aikaisessa vaiheessa olevasta raskaudesta ennen rokotusta, seulontatestiä mahdollisen raskauden poissulkemiseksi ei tarvita. Epähuomiossa tapahtuneen raskaana olevan naisen rokottamisen ei pitäisi olla syy raskauden keskeytykselle"*.

Imetys

Myyntiluvan haltijan mukaan Priorixin käytöstä imettävillä naisilla on liian vähän kokemusta, ja sen mukaan imettävien naisten rokottamista voidaan harkita, jos rokotuksen hyöty on sen haittoja suurempi.

Lääkevalmistekomitea totesi, että imetyksen aikaiseen rokotukseen ei liity teoreettisia riskejä. Vaikka rokotevirusta tarttuisikin äidinmaidosta, infektio on lievä ja itsestään rajoittuva (ACIP 2011). Siksi suositeltiin, että kappaleen sisältöä muutettaisiin edellä mainitun mukaisesti. Imettävien naisten rokottamiseen tuhkarokko-, sikotauti- tai vihurirokkorokotteella ei ole liittynyt äitejä eikä heidän lapsiaan koskevia turvallisuusongelmia, vaikka Priorixin käytöstä imetyksen aikana onkin vain vähän kokemusta. Vain jos lapsen tiedetään tai epäillänsä sairastavan immuunivajaus, tulisi lasta imettävän äidin rokotusta harkittaessa punnita rokotuksen hyötyjä ja riskejä. Lisäksi ilmoitettiin, että imetysohjeiden tulisi olla selkeämmät sikäli kuin ne koskevat suosituksia äitien rokottamisesta tilanteissa, joissa lapsella on immuunivajaus tai ei sitä ole.

Myyntiluvan haltija otti huomioon kaikki lääkevalmistekomitean kommentit, ja lopullinen hyväksytty sanamuoto oli: *"PRIORIXin käytöstä imetyksen aikana on vain vähän kokemusta. Tutkimukset ovat osoittaneet, että synnytyksen jälkeen imettävien naisten rokotus heikennetyllä vihurirokkorokotteella saattaa johtaa virusten erittymiseen rintamaitoon ja tartuttaa imetettyjä lapsia ilman, että havaitaan symptomaattista tautia. Vain siinä tapauksessa, että lapsella tiedetään tai epäillänsä olevan immuunivajaus, äidin rokottamiseen liittyvät riskit ja hyöty tulisi arvioida."*

Kohta 4.8 – Haittavaikutukset

Tärkeimmät erot ehdotetun yhdenmukaistetun valmisteyhteenvedon ja kansallisten tuotetietojen välillä liittyvät markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin. Valmisteyhteenvedon ohjeistusta noudattaakseen myyntiluvan haltija ehdotti haittavaikutusten luetteloa, joka on MedDRA:n elinryhmäluokituksen mukainen. Lisäksi myyntiluvan haltija ehdotti, että jätettäisiin pois sanamuoto, jossa käsitellään verrokkivalmisteen nähden tilastollisesti pienempää kivun, punoituksen ja turvotuksen esiintyvyyttä injektiokohdassa Priorixia käytettäessä (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington and Goa, 2003). Valmisteyhteenvedon ohjeistuksen mukaan valmisteyhteenvedo tarjoaa tietoa tietystä lääkevalmisteesta; siksi siinä ei pitäisi viitata muihin lääkevalmisteisiin.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että haittavaikutusten luettelo, joka oli koottu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista, oli esitetty asianmukaisesti ehdotetussa, yhdenmukaistetussa valmisteyhteenvedossa. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin kuitenkin harkitsemaan kohdan 4.8 jäsentämistä valmisteyhteenvedon ohjeistuksen mukaisesti niin, että se tarjoaisi selkeää, helposti poimittavaa tietoa (turvallisuusprofiiliin yhteenvedo, haittavaikutukset taulukkomuodossa, valikoitujen haittareaktioiden kuvaus).

Lisäksi, koska myyntiluvan haltijan pakkausselosteessa oli yksi epä johdonmukaisuus, myyntiluvan haltijaa pyydettiin lisäämään *"epätyypillinen lievä tai heikentynyt tuhkarokko"* kohtaan 4.8, alakohtaan Infektiot. Lisäksi myyntiluvan haltijaa pyydettiin lisäämään enkefaliittia koskevaan alaviitteeseen sikotauti-infektion jälkeisen enkefaliitin riski, *"sikotauti: 2–4 tapausta 1000 tapausta kohden"*. Lopuksi, sanamuoto *"haittatapahtumat (adverse events)"* vaihdettiin sanamuotoon *"haittareaktiot (adverse reactions)"* kaikissa kohdissa QRD-kommenttien mukaisesti.

Myyntiluvan haltija teki kaikki yllä mainitut muutokset, mutta pitääkseen valmisteyhteenvedot yhdenmukaisena kaikkien GSK-rokotteiden välillä, myyntiluvan haltija pyysi, että kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset pidettäisiin erillään markkinoille tulon jälkeen raportoiduista. Lääkevalmistekomitea hyväksyi perusteen.

Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka

Valmisteyhteenvedon ohjeistuksen mukaisesti tekstissä ei pitäisi olla viittauksia muihin lääkevalmisteisiin. Näin ollen myyntiluvan haltija ehdotti, että viittaukset vertaileviin tutkimuksiin, joita oli joissakin valmisteyhteenvedojen käsikirjoituksissa, poistettaisiin.

Lääkevalmistekomitea huomioi, että tämän hetkinen kliininen kokemus Priorixin käytöstä rajoittuu lapsiin ja että nuorilla ja aikuisilla ei ole tehty tutkimuksia. Siksi tulisi lisätä lausuma, joka koskee käyttöä nuorilla ja aikuisilla.

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin harkitsemaan erityisen, alle 12 kuukauden iässä rokotettujen lasten immunogeenisuuden arviointia koskevan yleiskatsauksen lisäämistä, josta nähtäisiin kuukausittaisen iän mukaiset luvut, mikäli saatavilla, ensimmäiselle annokselle. Myös toisen annoksen jälkeistä varhaisvaihetta koskevaa katsausta pyydettiin. Tämän vuoksi mutta myös viimeisimpien tietojen esittämiseksi, immunogeenisuustiedot eroteltiin kahteen ryhmään: *"12 kuukauden ikäisten ja vanhempien lasten immuunivaste"* ja *"9–10 kuukauden ikäisten lasten immuunivaste"*.

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin harkitsemaan rokotteen immunogeenisuuden arviointia (kliinisistä tutkimuksista) koskevan yleiskatsauksen lisäämistä, jossa olisi mukana myös rokotteen tehokkuutta kuvaavat luvut, mikäli saatavilla; jos lukuja ei ole saatavana, se tulisi mainita katsauksessa. ELISA:lla mitattu seropositiivinen vaste ei välttämättä edusta suojaa, erityisesti sikotaudin ollessa kyseessä. Rokotteen tehokkuutta koskevissa tiedoissa tulisi erotella yhdellä ja kahdella annoksella saadut arvot. Viimeisten kymmenen vuoden aikana on raportoitu useita sikotautipurkauksia vahvasti rokotetuissa populaatioissa (kaksi annosta). Useissa tutkimuksissa on dokumentoitu sikotautiin sairastumisen riskin kasvu rokotuksesta kuluneen ajan funktiona (Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009). Lisäksi tiedot Yhdistyneestä kuningaskunnasta viittaavat siihen, että iän myötä rokotteen teho pienenee, mikä myös todennäköisesti kuvastaa rokotuksesta kulunutta aikaa (Cohen et al., 2007). Sikotautirokotteen tehon on esitetty olevan heikompi otollisissa tartuntaolosuhteissa (Brockhoff 2004). Myyntiluvan haltijaa pyydettiin lisäämään valmisteyhteenvedoon asiaa koskevaa tietoa. Myyntiluvan haltijan toimittamissa kenttätutkimustiedoissa ei kuitenkaan ollut ollenkaan Priorixia koskevaa tietoa. Niinpä Priorix-spesifistä, sikotautia koskevaa tehokkuustietoa ei ollut, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottamat yleiset kommentit.

Lopuksi lääkevalmistekomitea pyysi, että esitetyt serokonversiofrekvenssit korvattaisiin uudemmilla tiedoilla ihmisen seerumin albumiinista vapaasta (HSA-free) Priorix-formulaatiosta. Myyntiluvan haltijalta kysyttiin myös, onko HSA-vapaalle Priorix-formulaatiolle saatavana immunogeenisuustietoja, jotka koskisivat alle 12 kuukauden ikäisiä lapsia. Myyntiluvan haltija korvasi serokonversiofrekvenssit ja ilmoitti, että alle 12 kuukauden ikäisiä lapsia koskevat tiedot eivät ole vielä saapuneet, koska tutkimusta suoritetaan parhaillaan.

Perusteet valmisteyhteenvedojen, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- tämän lausuntopyynnön piiriin kuului valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen
- myyntiluvan haltijan/haltijoiden ehdottamat valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu toimitetun dokumentaation ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta

lääkevalmistekomitea on suositellut muutoksia myyntilupiin, joihin liittyvät valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat liitteessä III Priorixille ja sen muille kauppanimille, jotka on lueteltu liitteessä I.