

II. Melléklet

Az Európai Gyógyszerügynökség által beterjesztett, az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításával kapcsolatos tudományos következtetések és indoklás

Tudományos következtetések

A Priorix és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A Priorix kombinált, fagyasztva szárított kanyaró (M, measles), mumpsz (M) és rubeola (R) elleni (élő) oltóanyag készítmény. A gyógyszerforma és hatáserősség minden országban azonos. Az oltóanyag liofilizált oltóanyag-készítmény, amelyet a külön kapható steril oldószerrel (injekcióhoz való víz) kell feloldani használat előtt.

A Priorix alkalmazását 20 országban nemzeti eljárásban, 9 országban pedig a kölcsönös elismerési eljárás (MPR) keretében engedélyezték. A kölcsönös elismerési eljárást alkalmazó tagországokban bevezetett alkalmazási előírás kissé eltér a nemzeti eljárást alkalmazó tagországokban bevezetettől. A jelen, 30. cikk szerinti betérjesztés célja a Priorix és kapcsolódó nevek alkalmazási előírásának harmonizálása az EU tagországaiban.

• Klinikai vonatkozások

Általánosságban véve a forgalomba hozatali engedély jogosultja egy olyan harmonizált szövegezést javasolt, amelyet főként az MRP eljárás részeként jóváhagyott változat alapján vázoltak fel néhány módosítással. Ezen kívül a terméktájékoztatót a 2011. október 12-én közzétett legutóbbi, azaz 2. verziójú QRD sablon felhasználásával készítették.

4.1 pont - Terápiás javallatok

A Priorix a kanyaró, a mumpsz és a rubeola elleni aktív immunizálásra javasolt. A Priorix alkalmazásának jóváhagyott alsó korhatára 9 hónapos kor és 15 hónapos kor között változott az EU tagországokban, amely adott esetekben a rutinszerűen alkalmazott MMR oltásra vonatkozó országos ajánlásokat tükrözte.

A Priorix immunogenitását több klinikai vizsgálatban is értékelték 12-24 hónapos gyermekeknél, 11-23 hónapos gyermekeknél és 9-12 hónaposaknál.

Az összes adat értékelése alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy a Priorix indikációját gyermekeknél 9 hónapos kortól kezdve a következő szövegezéssel egységesítsék: *„A PRIORIX 9 hónapos korú vagy annál idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek kanyaró, mumpsz és rubeola elleni aktív immunizálására javasolt.”*

A CHMP megjegyezte, hogy egy Franciaországban a közelmúltban lezajlott járvány adatai alapján a kanyaró fertőzések leggyakrabban az 1 évesnél fiatalabbak körében fordultak elő; és ezt követte az előfordulási gyakoriság tekintetében az egyéves és kétéves közötti korosztály. Mindkét életkor szerinti kategóriában az esetek előfordulási gyakorisága 100 000 esetre vetítve meghaladta a sorrendben 50 és 45 esetet. A 2009-es évhez viszonyítva 2010-ben az esetek száma megháromszorozódott az egyévesnél fiatalabb gyermekek körében, a 20-29 éves felnőttek körében pedig ötszörösére nőtt. A 2010-ben jelentett esetek mintegy 30%-a került kórházba, és a betegség súlyosabb formáját figyelték meg egyévesnél fiatalabb gyermekeknél, illetve a 20 évesnél idősebb felnőtteknél; a kórházi kezelést igénylő esetek aránya sorrendben 38% és 46% volt. A 9 hónaposnál idősebb gyermekek oltása ezért az ilyen típusú járványok visszaszorításának egyik eszköze lehet.

Az idősebbekhez képest az immunogenitási adatok azonban egyértelműen alacsonyabb ellenanyagválaszt igazoltak kanyaróval és mumpsszal szemben 9-11 hónapos gyerekeknél a primer

immunizálás idején, ami vélhetően a keringésben jelenlévő anyai ellenanyagok vagy az immunrendszer éretlensége miatt lehet. Az első dózis után lehetőleg 3 hónappal alkalmazott második dózis ezért kötelező ennél a korcsoportnál a kanyaró, mumpsz és rubeola elleni megfelelő védelem biztosítása érdekében.

Összefoglalva, a klinikai adatok alapján tehát az indikáció alsó korhatára igazolt; mivel azonban a Priorix egyetlen adagja után az immunválasz a 12 hónaposnál fiatalabb gyermekek körében alacsonyabb, a 4.2, a 4.4 és az 5.1 pontba beiktattak egy hivatkozást. Nevezetesen: „9-12 hónapos gyermekeknél történő alkalmazás esetén, lásd a 4.2, 4.4 és 5.1 pontot.”

A forgalomba hozatali engedély jogosultja „A PRIORIXalkalmazását hivatalos ajánlásokra kell alapozni” mondatot is feltüntette ebben a pontban, de a CHMP beleegyezett, hogy ezt a 4.2 Adagolás és alkalmazás pont elejére helyezték át, mert a 2009. szeptemberi irányelv szerint a hivatalos ajánlásokra a 4.2 pontban kell hivatkozni.

4.2 pont - Adagolás és alkalmazás

A feloldott Priorix oltóanyag dózisa minden országban 0,5 ml. A Priorix vakcinát szubkután injekció formájában kell beadni, habár intramuszkulárisan is alkalmazható. Az intramuszkuláris alkalmazás Hollandia kivételével minden tagországban engedélyezett. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatásnak megfelelően a gyermekekre vonatkozó külön bekezdés felvételét javasolta.

A CHMP egyetértett abban, hogy az adagolási ajánlások elfogadhatóak, az egészségügyi szakembereknek nyújtandó egyértelműbb utasítások érdekében azonban strukturáltabb szövegezést javasoltak (azaz, hogy az ajánlások életkor szerinti bontásban szerepeljenek).

Az intramuszkuláris alkalmazási móddal kapcsolatban az aktualizált klinikai dossziében nem szerepeltek adatok, de az eredeti forgalomba hozatali engedély iránti kérelemben igen. Az intramuszkuláris alkalmazást először kis számú alanyon vizsgálták (N=40) a kanyaró, a mumpsz és a rubeola elleni sorrendben 96,7%; 97,5% és 100% szerokonverziós ráták mellett. A szerokonverziót mutató alanyok geometriai átlagos titere (GMT) sorrendben 2431,9 mNE/ml; 1010,0 E/ml és 67,1 NE/ml volt a kanyaró elleni, a mumpsz elleni és a rubeola elleni antitestekre, amelyek kissé alacsonyabb értékek, mint amit a szubkután beadást követően jelentettek (sorrendben 2958 mNE/ml; 1400 E/ml és 73 NE/ml). A korlátozott adatok ellenére megjegyezték, hogy az intramuszkuláris alkalmazás standard gyakorlat a tagállamokban. Ezen túlmenően az MMR vagy MMRV (kanyaró, mumpsz, rubeola, bárányhimlő) vakcinákkal kapcsolatos tapasztalatok intramuszkuláris injekciót követően nem utalnak az immunválaszra vagy a biztonságossági profilra gyakorolt negatív hatásra. Trombocitopéniában vagy más véralvadási zavarban szenvedő betegeknél a szubkután alkalmazás javasolt, és ezt megállapítás formájában beemelték a szövegbe.

4.3 pont - Ellenjavallatok

Immunhiányos betegek

A jóváhagyott alkalmazási előírásokat tekintve a legnagyobb eltérés a Priorix HIV-fertőzött betegeknél történő alkalmazásánál jelentkezik. A HIV-fertőzött gyermekeknél a kanyaró elleni oltás biztonságosságának, immunogenitásának és hatásosságának szisztematikus áttekintései alapján kiderült, hogy az oltás legyengített kanyaróvírusa a súlyosan legyengült immunrendszerű HIV-fertőzött betegeknél súlyos szövődeményeket vagy halálos betegséget okozott. Ráadásul, a kanyaróoltásra adott ellenanyagválasz az immunszuppresszió mértékének növekedésével csökken. Az oltás utáni kanyaró-specifikus ellenanyagok hiánya és az alacsony CD+ T-limfocita számok

(<600 sejt/mm³) közötti összefüggésről számoltak be a publikált vizsgálatokban (Moss és mtsai. 2003).

Immunszuppresszió jelét nem mutató HIV-fertőzött gyermekeknél a kanyaró oltás biztonságos volt, az oltás által kiváltott vírusbetegség kockázata pedig alacsony. A vad típusú kanyarófertőzés előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél mutatkozó súlyos lefolyása miatt az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a potenciálisan fogékony, tünetmentes HIV-pozitív gyermekek és felnőttek rutinszerű oltását ajánlja.

A mumpsz és a rubeola oltóanyagban jelenlévő vírusok kapcsán nem merült fel, hogy HIV-fertőzött egyéneknél súlyos szövődményeket okoznának, de mivel az oltás ezeknél az egyéneknél valószínűleg nem járna előnnyel, a szövődmények kialakulásának lehetősége pedig fennáll, a súlyosan legyengült immunrendszerű személyeket nem szabad oltani.

A CHMP azon a véleményen volt, hogy a humorális és celluláris immunhiányban szenvedő egyénekre vonatkozó megállapítás megfelelő és összhangban van más MMR vakcinák jóváhagyott ellenjavallataival. A HIV-re vonatkozóan nem áll rendelkezésre közös európai iránymutatás a CD4+ % vagy a sejtszám alapú CD4+ osztályozás tekintetében. A WHO 2006-ban megjelentetett, HIV-vel összefüggő betegségek felnőtteknél és gyermekeknél történő osztályozása a következőket állapítja meg:

“Immunológiai kritériumok előrehaladott HIV diagnosztizálására 5 évesnél fiatalabb, súlyos HIV-fertőzött gyermekeknél:

%CD4+ <25 a 12 hónapnál fiatalabbaknál

%CD4+ <20 a 12-35 hónapos gyermekeknél

%CD4+ <15 a 36-59 hónapos gyermekeknél”

Primer immunhiányos és diszgamma globulinémiában szenvedő gyermekek MMR oltását követően beszámoltak kanyaró okozta agyvelőgyulladás súlyos eseteiről (lásd Bitnun és mtsai. 1999 Clin. Infect Dis).

Összefoglalva, a CHMP támogatta a forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatát, amely szerint *„Humorális vagy celluláris immunhiány (primer vagy szerzett), beleértve a következőket: hipogammaglobulinémia, diszgamma globulinémia és AIDS vagy tünetekkel járó HIV-fertőzés, illetve 25% alatti, életkor-specifikus CD4+ T-limfocita százalék”*. Mindazonáltal szükségesnek tekintették az életkor szerinti CD4+ % feltüntetését a WHO irányelveknek megfelelően, mert a gyermekek oltása 9 hónapos kortól javasolt.

A CHMP azt is megjegyezte, hogy előfordulhat, hogy a gyenge immunrendszerű embereknél érvényes ellenjavallatokat minden MMR oltóanyag esetén át kell fogalmazni a tudomány fejlődésének és az immunológiai tudásanyagának megfelelően. A revízióra az összes érintett terméknel szükség lehet.

Terhesség

A Priorix alkalmazása terhes nőknél ellenjavallt. A CHMP tárgyalásai során megkérdőjelezték, hogy a „terhesség” kérdését továbbra is az ellenjavallatok pontban kell-e szerepeltetni. Ahhoz, hogy jobban megértsék, milyen lehetséges kárt okozhat az MMR oltás terhesség idején vagy a fogamzást megelőzően, a CHMP arra kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy nyújtson be olyan, fokozottan felügyelt és kontrollált vizsgálatokból származó bizonyítékokat, amelyek a kanyaróra/mumpszra/rubeolára fogékony nőknél a spontán abortuszra, ezen nők utódainál a fejlődési rendellenességek és kongenitális rubeola szindróma (CRS) veszélyeire helyezik a hangsúlyt, úgy hogy az adatokat a rubeolára fogékony nők gyermekeinek születésétől 1 éves koráig utánkövetik.

Mivel a Priorix terhes nőknél ellenjavallt, erre vonatkozóan sem intervenció, sem aktív felügyeleti tevékenységet nem írtak elő. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által biztosított adatállomány a forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztonságossági adatbázisában összegyűlt forgalomba hozatal utáni adatokból, valamint a terhes nőknél alkalmazott MMR oltásról szóló közelmúltban publikált irodalomból származik. A spontán bejelentésekből származó adatok és a terhességi regiszter nem utalt biztonságossági aggályra terhes nőknél, véletlenül alkalmazott Priorix oltással összefüggő spontán vetélésre vagy születési rendellenességre vonatkozóan. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azonban megjegyezte, hogy a törzskönyvben szereplő jelenlegi ellenjavallatok tekintetében nagyon korlátozottak az adatok.

A természetes rubeolafertőzés rendkívül káros hatással van a terhességre, magzati halálozáshoz, koraszüléshez és veleszületett rendellenességek egész sorához vezethet. Az első trimeszterben előforduló rubeolafertőzés a terhességek 85%-át negatívan befolyásolja. A jelenlegi rubeola-oltásban található legyengített vírustörzs ritkán képes megtámadni a magzatot, és nem bizonyított, hogy a magzatnak a vakcinában lévő vírussal történő fertőződése káros. A CRS elméleti maximális kockázata a vakcina alkalmazását követően 1,6%, ami sokkal alacsonyabb, mint a nem-CRS által okozott jelentős veleszületett rendellenességek kockázata a terhesség során (Bozzo és mtsai., 2011).

Habár a szakirodalomban közölt adatok figyelemre méltó nézőpontra mutatnak rá a vakcina expozíciónak a terhesség különböző szakaszaiban okozott általános kockázatára vonatkozóan, az elméleti kockázat miatt, valamint amiatt, hogy a nulla kockázatot lehetetlen bizonyítani, a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt javasolja, hogy az ismert terhesség továbbra is a rubeola tartalmú oltások alkalmazásának ellenjavallatai között szerepeljen.

A CHMP megjegyezte, hogy mivel a kanyaró, a mumpsz és a rubeola oltás általában ellenjavallt terhes nőknél, a Priorix oltást követően csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre a spontán abortusz, illetve az utódoknál kialakuló fejlődési rendellenességek és örökletes rubeola-szindróma vonatkozásában. A farmakovigilanciái és a publikált adatok áttekintése nem utal CRS kockázatára azoknál a véletlenül beoltott nőknél, akik terhesek, vagy akiknél a fogamzás röviddel a Priorix oltás alkalmazását követően jött létre. Közép- és Dél-Amerikában beoltott, fogamzóképes korban lévő nők publikált adatai azt igazolják, hogy a CRS kockázata nem áll fenn vagy elhanyagolható (0-0,2%) azokban az esetekben, amikor rubeola tartalmú oltóanyaggal oltottak be olyan nőket, akiknek a terhessége nem volt ismert. Rubeolaoltást követően teratogenitás elméleti kockázata a becslések szerint 0,5% az első trimeszterben, és legfeljebb 1,6%, ha az oltást a fogamzás előtt 1-2 héttel vagy 4-6 héttel utána adják be. A teratogenitás elméleti kockázata miatt a WHO 2011-es ajánlása szerint terhes nőknél alapelv, hogy kerülni kell a rubeolaoltást; és azoknak a nőknek, akik teherbe szeretnének esni, azt kell tanácsolni, hogy a tervezett teherbeesést 1 hónappal a rubeola oltás utáni időszakra halasszák. A rubeola tartalmú oltóanyagokkal összefüggő teratogenitás elméleti kockázata miatt az a megállapodás született, hogy ezt a nagyon sebezhető csoportot nem szabad kitenni ennek a kockázatnak.

Következtetésként tehát a CHMP azon a véleményen volt, hogy a megállapítás, amely szerint a „terhesség” ellenjavallat, összhangban állt egyéb MMR vakcinák jóváhagyott ellenjavallataival. Jelenleg nem áll rendelkezésre megfelelő információ ahhoz, hogy az MMR vakcinákkal való oltást követő teratogén hatással kapcsolatban következtetést lehessen levonni, de az elméleti aggály továbbra is fennáll. A kanyaró oltás kockázata ismeretlen (a spontán abortuszok vagy halva születés fokozott kockázata tekintetében).

A CHMP megjegyezte azt is, hogy jelenleg léteznek olyan publikált adatok, amelyek alátámasztják az MMR vakcinák abszolút ellenjavallatának megszüntetését terhes nőknél, mert úgy vélik, hogy habár az oltás terhes nőknél nem javasolt, bizonyos egyéni esetekben a terhes nő oltásának előnyei meghaladják a kockázatokat. A revízióra az összes érintett termékénél szükség lehet.

4.4 pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az alkalmazási előírással való összhang érdekében a cég javaslata az alábbi:

- az epinefrin alkalmazásával kapcsolatos hosszú bekezdést a megfelelő orvosi kezelés elérhetőségéről, valamint az oltás alkalmazását követő felügyeletről szóló általános tájékoztatással le kell rövidíteni.
- a HIV+ alanyokról és a vakcina alkotórészeivel szembeni túlérzékenységről szóló rész szövegét össze kell hangolni a 4.3 pont szövegével.
- törölni kell az oltási korra vonatkozó szöveget (a 4.2 pontban szerepel)

A vállalat az idiopátiás trombocitopéniás purpuráról (ITP) szóló bekezdés újrafogalmazására is javaslatot tett.

A CHMP a megállapítások sorrendjének cseréjére, továbbá alcímek közbeiktatására tett javaslatot, amelyek révén egyértelműen megkülönböztethető minden egyes óvintézkedés (azaz trombocitopénia, immunkompromittált betegek és transzmisszió).

Mivel nem áll rendelkezésre adat a lázcsillapító profilaktikus alkalmazásának hatásáról, azt javasolták, hogy azt a bekezdést, amely a központi idegrendszeri megbetegedésben szenvedő embereknél alkalmazott Priorix készítményről szól, a következőképpen írják át *„A PRIORIX megfelelő óvatossággal alkalmazható központi idegrendszeri betegségben szenvedő, lázgörcsre hajlamos betegeknél, illetve olyanoknál, akiknél a családi kórtörténetben görcsroham szerepel. Azokat az alanyokat, akiknek a kórtörténetében lázgörcs szerepel szoros megfigyelés alatt kell tartani.”*

A CHMP egyetértett abban, hogy a fruktóz intoleranciával kapcsolatos mondatot meg kell változtatni az alábbiak szerint: eredeti *„A ritka örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek ne szedjék ezt a gyógyszert.”* javított: *„A ritka örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegeket nem szabad PRIORIX oltóanyaggal oltani, mert az szorbitot tartalmaz”*.

Úgy döntöttek, hogy a 4.4 pontból a terhességre vonatkozó megállapítást törölni kell, mert a gyógyszerek humán reprodukcióval és szoptatással kapcsolatos kockázatbecslésére vonatkozó iránymutatás szerint (a törzskönyvezéshez szükséges adatokról) (EMA/CHMP/203927/200) a terhességre csak a 4.3 és a 4.6 pontban szabad hivatkozni.

Mivel természetes fertőzés után sokkal nagyobb a trombocitopénia valószínűsége, az oltás előnyei a leggyakrabban felülmúlják az immunizálás okozta súlyos, tünetekkel járó trombocitopénia kockázatait. A CHMP ezért egy közelmúltbeli szisztematikus áttekintésből vett információ beemelését javasolja, nevezetesen *„Az MMR-el társuló trombocitopénia ritka és általában magától elmúlik”*. Az egyértelműség kedvéért a CHMP beleegyezett abba, hogy a vállalat javaslatát *„Ilyen esetekben a Priorix készítménnyel történő immunizálás kockázat-előny arányát gondosan mérlegelni kell”* a következővel helyettesíti: *„A trombocitopéniás betegeket, illetve azokat, akiknek a kórtörténetében kanyaró, mumpsz vagy rubeola elleni oltást követően kialakult trombocitopénia szerepel, körültekintéssel kell oltani”*.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kis mértékben módosította a szöveget, így a CHMP által is elfogadott végleges megfogalmazás az alábbi:

„Élő kanyaró-, mumpsz-, és rubeola vakcinával történő oltás után beszámoltak olyan esetekről, amikor a trombocitopénia súlyosbodott, illetve olyanokról, amikor az első dózis után trombocitopéniában szenvedő alanyoknál a trombocitopénia ismét kialakult. Az MMR-el társuló trombocitopénia ritka, és általában magától elmúlik. Trombocitopéniás betegeknél, illetve azoknál, akiknek kórtörténetben kanyaró, mumpsz vagy rubeola elleni oltás után kialakult trombocitopénia szerepel, gondosan mérlegelni kell a PRIORIX alkalmazásának kockázat-előny profilját. Ezeket a betegeket megfelelő körültekintéssel kell oltani, lehetőleg szubkután injekciót alkalmazva”.

Az immunszuppresszióval kapcsolatban a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt bekezdést a CHMP elavultnak tekintette, és átfogalmazást javasolt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja elfogadta az új megfogalmazást, és hozzátett még egy mondatot az érintett betegek monitorozásáról, amelyet a CHMP is elfogadott. A végleges jóváhagyott megfogalmazás:

„Előfordulhat, hogy olyan legyengült immunrendszerű betegek, akik számár az oltás alkalmazása nem ellenjavallt (lásd 4.3 pont) nem ugyanolyan jól reagálnak, mint a jól működő immunrendszerű betegek, ezért e betegek egy része érintkezés útján elkaphatja a kanyarót, mumpszot vagy rubeolát a vakcina megfelelő alkalmazása ellenére is. Ezeknél a betegeknél gondosan monitorozni kell a kanyaró, a parotitisz és a rubeola jeleit.”

A transzmisszióra vonatkozó bekezdés tekintetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatát a CHMP elviekben elfogadhatónak tartotta, azzal a kiegészítéssel, hogy torokba történő kiválasztás nem csak a rubeola, hanem a kanyaró esetén is megjelenik. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a releváns pontot ennek megfelelően módosította, és a bekezdést kiegészítette még egy mondatral a dokumentált placentán keresztüli átvitel tükrözése érdekében. Ezt a CHMP elfogadta. A végleges jóváhagyott szöveg a következő:

„A kanyaró és a mumpsz oltóanyagokról fogékony emberekre történő átvitelét eddig nem dokumentálták. Ismert, hogy oltás után 7-28 nappal a rubeola és a kanyaró vírusa kiválasztódik a torokba: a kiválasztódás körülbelül a 11. napon éri el a tetőpontját. Nincs azonban arra vonatkozó bizonyíték, hogy ezek a kiválasztódott oltóanyagvírusok átvinnék a fertőzést az arra fogékony emberekre (akik érintkezésbe kerülnek vele). Dokumentálták a rubeola oltóanyag vírusának átvitelét anyatejből a gyermekbe, illetve dokumentáltak placentán keresztüli átvitelt is, a klinikai betegség jele nélkül.”

4.5 pont - Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a Priorix alkalmazható együtt élő, legyengített bárányhimlő vakcinával, DTPa-IPV és kombinált hepatitisz A/B vakcinával (Marshall és mtsai., 2006; Stuck és mtsai., 2002; Usonis és mtsai., 2005; Wellington és Goa, 2003). Újabban a Priorix vakcinát alkalmazták együtt b-típusú Haemophilus influenzae (Hib) és meningococcus C konjugált oltásokkal, továbbá hepatitisz A inaktivált vírusával és 7-valens konjugált pneumococcus vakcinával. A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy bármilyen klinikailag releváns ellenanyagválasz alakult volna ki az egyes antigénekkal szemben (Carmona és mtsai., 2010; Pace és mtsai., 2008).

A Priorix vakcinával egyidejűleg alkalmazható oltóanyagok némelyikét az alábbi országok alkalmazási előírása tartalmazza: Belgium, Bulgária, Ciprus, Dánia, Észtország, Franciaország, Luxemburg, Málta, Hollandia, Lengyelország, Románia és az Egyesült Királyság. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egy általános mondat alkalmazását javasolta, nem a különböző vakcinák felsorolását.

A CHMP megjegyezte, hogy azon klinikai vizsgálatok többségénél, amelyek a Priorix és más vakcinák együttes alkalmazását vizsgálták, nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálati beszámoló (CSR), csak irodalmi hivatkozás. A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy ezeknek az oltóanyagoknak az egyidejű alkalmazása befolyásolná a vizsgált antigének immunogenitását és biztonságosságát. Mivel azonban az új és összetett gyermekkori vakcinák jelenleg fejlesztés alatt állnak, azt javasolták, hogy általános megállapítás helyett sorolják fel az egyidejű alkalmazás szempontjából megfelelő oltóanyagokat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja módosította a bekezdést a CHMP ajánlása szerint, és még egy oltóanyaggal bővítette a listát (10-valens pneumococcus konjugált vakcina). Ezt a CHMP a Priorix és más vakcinák egyidejű alkalmazásának alátámasztása érdekében benyújtott klinikai

vizsgálati jelentés áttekintése és értékelése után elfogadta. A végleges jóváhagyott megfogalmazás:

„A PRIORIX egyidejűleg (de eltérő injekciós helyeken beadva) alkalmazható az alábbi monovalens vagy kombinált vakcinákkal [köztük hexavalens vakcinákkal (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: diftéria-tetanusz-acelluláris pertuszisz vakcina (DTPa), Haemophilus influenzae b-típusú vakcina (Hib), inaktivált polio vakcina (IPV), hepatitisz-B vakcina (HBV), hepatitisz-A vakcina (HAV), Meningococcus C-szerotípus konjugált vakcina (MenC), varicella zoster vakcina (VZV), szájon át alkalmazandó polio vakcina (OPV) és 10-valens pneumococcus konjugált vakcina a helyi ajánlásoknak megfelelően. Nem egyidejű alkalmazás esetén legalább 1 hónapot kell várni a PRIORIX és bármely más élő, legyengített kórokozót tartalmazó oltás alkalmazása között. Nincs adat, amely alátámasztaná a PRIORIX alkalmazását bármely más vakcinával.”

Humán gammaglobulinokat vagy vérátömlesztést kapó alanyok oltásával kapcsolatos várakozási idő tekintetében a CHMP azon a véleményen volt, hogy az immunglobulin vagy más vérkészítmény és az ezt követő oltás között hosszabb várakozási időt ajánlott tartani nagy dózisok alkalmazása, például a Kawasaki kórban alkalmazott dózis (2 g/kg) esetén. Ennek a bekezdésnek a megfogalmazását az alábbiak szerint módosították: *„Azoknál az alanyoknál, akik humán gammaglobulinokat vagy vértranszfúziót kaptak, az oltással legalább három hónapot várni kell (max. 11 hónapot) az alkalmazott humán globulin adagjától függően, mert a passzívan szerzett kanyaró-, mumpsz- és rubeola antitestek miatt az oltás valószínűleg sikertelen lesz”.*

4.6 pont - Termékenység, terhesség és szoptatás

Termékenység

A mondatot a QRD ajánlásának megfelelően módosították az alábbiak szerint *„A PRIORIX vakcinát termékenységi vizsgálatokban nem értékelték”.*

Terhesség

A Priorix alkalmazása terhességben ellenjavallt, de mivel jelenleg nem áll rendelkezésre olyan információ, amely arra utalna, hogy az MMR vakcinák alkalmazása után teratogén kockázattal kell számolni, az alábbi megfogalmazásban állapotok meg: *„A PRIORIX terhességben ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Magzatkárosító hatást azonban nem dokumentáltak azoknál a nőknél, akik nem ismert módon terhességük korai szakában voltak a kanyaró-, mumpsz- és rubeola vakcinával történő beoltásuk idején.*

Fogamzóképes nők

Bulgária, Ciprus, Észtország, Málta és az Egyesült Királyság alkalmazási előírásában az szerepel, hogy a terhességet az oltás beadása után még egy hónapig kell kerülni, míg a kölcsönös elismerési eljárásban résztvevő országok és egyéb országok alkalmazási előírásában ugyanez három hónap. Az Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2001-ben 3 hónapról 28 napra csökkentette az ajánlott időtartamot a terhesség elkerülésére vonatkozóan rubeola tartalmú oltások alkalmazása után, mert nem fordult elő CRS eset azon gyermekek körében, akiket véletlenül oltottak be rubeola ellen 3 hónapon belül vagy a terhesség korai szakában (Center for Disease Control and Prevention, 2001). Mivel azonban Priorix vakcinával nem végeztek vizsgálatokat terhes nőknél, a forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatára a terhességet az oltás beadása után még három hónapig kerülni kell.

A CHMP megjegyezte, hogy a teratogenitás elméleti kockázata miatt a WHO 2011-es ajánlása szerint terhes nőknél elviekben kerülni kell a rubeolaoltást; és azoknak a nőknek, akik teherbe szeretnének esni, azt kell tanácsolni, hogy a tervezett teherbeesést 1 hónappal a rubeolaoltás utáni időszakra halasszák. A jelenlegi WHO ajánlásokkal való összhang érdekében a CHMP azon a

véleményen volt, hogy a terhesség elkerülésére vonatkozó megfogalmazást az oltás beadásától számított 3 hónapról 1 hónapra kell változtatni.

A végleges jóváhagyott szöveg a következő: *„A teherbeesést tervező nőknek azt kell tanácsolni, hogy ezt a PRIORIX oltás utáni 1 hónapig halasszák el. Habár a nőktől az oltás beadása előtt meg kell kérdezni, hogy előfordulhat-e korai terhesség náluk, a terhességet kizáró szűrővizsgálatokat nem kell végezni. Azoknál a terhes nőknél, akiket nem ismert terhesség miatt véletlenül beoltanak PRIORIX vakcinával, az oltás beadása nem jelenthet okot a terhesség megszakítására”.*

Szoptatás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja állítása szerint nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat a Priorix szoptató nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban, és a szoptató nők oltása mérlegelhető, ha az oltás előnye felülmúlja a kockázatát.

A CHMP megjegyezte, hogy a szoptatás idején történő oltásnak nincsenek elméleti kockázatai. Még ha a vakcinában lévő vírus át is kerül más szervezetbe, a fertőzés enyhe és magától elmúlik (ACIP, 2011). Emiatt a bekezdés tartalmának ennek megfelelő változtatását javasolták. Szoptató nők oltása kanyaró-, mumpsz vagy rubeola oltással egyetlen esetben sem társult az anya vagy gyermeke biztonságát érintő problémával, bár korlátozott tapasztalatok állnak csak rendelkezésre szoptatás alatt alkalmazott Priorix vakcinával kapcsolatban. A szoptató anya oltásának előnyét és kockázatát csak akkor kell mérlegelni, ha a gyermek igazoltan vagy gyanítottan immunhiányos. Ezen túlmenően javasolták, hogy a szoptatással kapcsolatos tanácsnak egyértelműbbnek kell lennie az immunhiányos vagy nem immunhiányos gyermeket szoptató anyákra vonatkozó különféle oltási tanácsok tekintetében.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a CHMP által javasolt összes megjegyzést beemelte a szövegbe, így a végleges, egyetértésen alapuló megfogalmazás az alábbi: *„A PRIORIX vakcina szoptatás idején történő alkalmazásával kapcsolatban korlátozottak a tapasztalatok. A vizsgálatok szerint élő legyengített kórokozót tartalmazó rubeolaoltással beoltott, szülés után álló szoptató nőknél a vírus kiválasztódhat az anyatejbe, és az átjuthat a szoptatott csecsemőbe, azonban tünetekben is megnyilvánuló betegség jele nélkül. Az anya oltásának előnyét és kockázatát csak akkor kell mérlegelni, ha a gyermek igazoltan vagy gyanítottan immunhiányos (lásd 4.3 pont)”.*

4.8 pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A javasolt harmonizált alkalmazási előírás és az országos terméktájékoztató fő eltérései a forgalomba hozatal utáni jelentésekben szereplő leírásokkal vannak összefüggésben. Az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatásnak való megfelelés érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja a mellékhatások MedDRA szervrendszerenkénti csoportosításnak megfelelő felsorolását javasolta. Ezen túlmenően a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta az összehasonlító vizsgálatokkal kapcsolatos szövegrész törlését, amelyben az injekció helyén fellépő fájdalom, bőrpír és duzzanat szignifikánsan alacsonyabb előfordulási gyakoriságát igazolták a Priorix alkalmazása kapcsán a referencia termékkel való összehasonlításban (Ipp és mtsai., 2004; Ipp és mtsai., 2006; Knutsson et al., 2006; Taddio és mtsai., 2009; Wellington és Goa, 2003). Az alkalmazási előírásra vonatkozó útmutató szerint az alkalmazási előírás egy adott gyógyszerről nyújt tájékoztatást, ezért annak nem szabad más gyógyszerekre hivatkoznia.

A CHMP egyetértett abban, hogy a javasolt alkalmazási előírás a mellékhatások klinikai vizsgálatok alapján történő felsorolását és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokat megfelelően tükrözte. A forgalomba hozatali engedély jogosultját azonban megkérték, hogy mérlegelje a 4.8 pontnak az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatás szerinti alakítását, hogy egyértelmű, könnyen érthető információt közvetítsen (a biztonságossági profil összefoglalása, mellékhatások táblázatos felsorolása, a kiválasztott mellékhatások leírása).

Ezen kívül, mivel eltérés mutatkozott a betegtájékoztatóhoz képest, a forgalomba hozatali engedély jogosultját az alábbi kiegészítésre kérték a 4.8 pont fertőző betegségek és parazita-fertőzések részében: „*atípusos enyhe vagy legyengített kanyaró*”. Emellett, az encefalitiszre vonatkozó szakasz tekintetében felkérték a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy egészítse ki a szöveget a mumpszfertőzés utáni encefalitisz kockázatával, „*mumpsz: 1000-ból 2-4 eset*”. Végezetül a „*nemkívánatos események*” kifejezést minden pontban a „*mellékhatás*” kifejezésre cserélték, a QRD megjegyzéseinek megfelelően.

Az forgalomba hozatali engedély jogosultja az összes fenti változtatást végrehajtotta, de annak érdekében, hogy a többi GSK oltás alkalmazási előírásával összhangban maradjon, a forgalomba hozatali engedély jogosultja fenntartotta azon kérését, hogy a mellékhatásokat úgy jeleníthesse meg, hogy a klinikai vizsgálatokból származó mellékhatások felsorolása különüljön el a forgalomba hozatal után jelentett mellékhatások felsorolásától. Ezt az indoklást a CHMP elfogadta.

5.1 pont - Farmakodinámiás tulajdonságok

Az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatás szerint a szöveg nem tartalmazhat utalást más gyógyszerekre, ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta az összehasonlító vizsgálatokra vonatkozó utalások törlését, amely néhány tagállam alkalmazási előírásában szerepelt.

A CHMP megjegyezte, hogy a Priorix vakcinával kapcsolatos jelenlegi klinikai tapasztalatok gyermekekre korlátozódnak, és hogy serdülőkorúaknál, illetve felnőtteknél nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Ezért a szöveget egy serdülőkorúakra és felnőttekre vonatkozó megállapítással kell kiegészíteni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultját megkérték, hogy mérlegelje egy külön áttekintés hozzáadását a 12 hónaposnál fiatalabb korban beoltott csecsemők immunogenitásának értékeléséről, hónap-specifikus számokkal (ha vannak ilyenek), az első adagra vonatkozóan, valamint egy áttekintés hozzáadását a koraimásodik adag értékeléséről. Emiatt és a legújabb információk bemutatása céljából az immunogenitásra vonatkozó adatokat kétféle csoport között differenciálták: „*Immunválasz 12 hónapos és annál idősebb gyermekeknél*” és „*Immunválasz 9 - 10 hónapos gyermekeknél*”.

A forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérték, hogy mérlegelje egy áttekintés hozzáadását a vakcina immunogenitásának értékeléséről (klinikai vizsgálatok), valamint a vakcina hatásosságára vonatkozó számadatokkal való kiegészítést, ha azok rendelkezésre állnak, vagy a hiányuk említését. Egy ELISA módszerrel mért szeropozitív válasz nem feltétlenül jelent védelmet, különösen mumpsz esetén. Az oltóanyag hatásosságára vonatkozó adatok tekintetében különbséget kell tenni egy vagy két dózis között. Az elmúlt évtizedben számos mumpszjárványt jelentettek a nagy dózissal (két adag) beoltott populációk esetén. Több vizsgálatban is beszámoltak róla, hogy a mumpsz kialakulásának kockázata az oltás után eltelt idővel fokozódik (Vandermeulen és mtsai., 2004; Cortese és mtsai., 2008; Castilla és mtsai., 2009), és az Egyesült Királyságból származó adatok arra utalnak, hogy az oltóanyag hatásossága az életkorral csökken, ami valószínűleg az oltástól eltelt növekvő időtartamot is tükrözi (Cohen és mtsai., 2007). Arra utaló adatok is vannak, hogy az oltóanyagok hatásossága kisebb volt olyan helyzetekben, ahol nagy a transzmisszió lehetősége (Brockhoff 2004). A forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérték, hogy erre vonatkozóan további információval egészítse ki a szöveget. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, járványokkal kapcsolatos adatok egyike sem kifejezetten a Priorix vakcinára vonatkozó adat volt. Emiatt tehát a mumpszra vonatkozó Priorix-specifikus hatásossági adatok nem állnak rendelkezésre, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt általános megállapításokat a CHMP elfogadta.

Végezetül a CHMP azt kérte, hogy aktualizálják a Priorix humán szérum albumin-mentes (HSA-mentes) gyógyszerformájával kapcsolatban jelentett szerokonverziós rátákat, és azt is megkérdezte a forgalomba hozatali engedély jogosultjától, hogy rendelkezésére áll-e immunogenitási adat a humán szérum albumin-mentes (HSA-mentes) gyógyszerformával kapcsolatban 12 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél. A forgalomba hozatali engedély jogosultja frissítette a szerokonverziós rátákat és jelezte, hogy a 12 hónaposnál fiatalabb gyerekekre vonatkozó adatokat még várják, mert a vizsgálat jelenleg zajlik.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Mivel:

- A beterjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációja volt.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a benyújtott dokumentáció és a Bizottság tudományos megbeszélése alapján értékelésre került,

a CHMP javasolja a Priorix és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó forgalomba hozatali engedélynek módosítását, amelyekre vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.