

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Bendra Priorix ir susijusių pavadinimų mokslinio vertinimo santrauka (žr. I priedą)

Priorix yra liofilizuota mišri vakcina (gyvoji) nuo tymų, epideminio parotito (kiaulytės) ir raudonukės. Farmacinė forma ir stiprumas visose šalyse yra vienodas. Tai yra liofilizuotas vakcinos preparatas, kuris prieš naudojimą atskiedžiamas atskirai tiekiamu steriliu skiedikliu (injekciniu vandeniu).

Priorix yra patvirtintas nacionaliniu lygmeniu 20 šalių ir 9 šalyse patvirtintas taikant savitarpio pripažinimo procedūrą. Preparato charakteristikų santrauka (PCS), priimta valstybėse narėse taikant savitarpio pripažinimo procedūrą, šiek tiek skiriasi nuo tos, kuri patvirtinta valstybėse narėse nacionaliniu lygmeniu. Šio kreipimosi pagal 30 straipsnį tikslas yra suderinti Priorix ir susijusių pavadinimų preparato charakteristikų santraukas ES valstybėse narėse.

• Klinikiniai aspektai

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė suderintą tekstą, parengtą daugiausia remiantis tekstu, kuris buvo patvirtintas taikant savitarpio pripažinimo procedūrą, su tam tikrais pakeitimais. Be to, preparato informacija (PI) buvo pateikta pagal naujausią kokybės dokumentų peržiūros šablono versiją (2 versija, išleista 2011 m. spalio 12 d.).

4.1 skyrius – Terapinės indikacijos

Priorix skiriamas aktyviai imunizacijai nuo tymų, kiaulytės ir raudonukės. Patvirtintas minimalus amžius, nuo kada galima pradėti skiepyti Priorix, ES valstybėse narėse svyravo nuo 9 iki 15 mėnesių, tam tikrais atvejais skiriant vakciną pagal nacionaliniu lygmeniu priimtas skiepijimo nuo tymų, kiaulytės ir raudonukės rekomendacijas.

Priorix imunogeniškumas įvertintas atlikus keletą klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tiriama vaikai nuo 12 iki 24 mėnesių, nuo 11 iki 23 mėnesių ir nuo 9 iki 12 mėnesių amžiaus.

Remiantis visų duomenų vertinimu, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė vieną Priorix indikaciją, pagal kurią vakcina skiriama vaikams nuo 9 mėnesių amžiaus, ir pateikė šią formuluotę: „*PRIORIX skiriama aktyviai vyresnių kaip 9 mėnesių vaikų, paauglių ir suaugusiųjų imunizacijai nuo tymų, epideminio parotito ir raudonukės.*“

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) atkreipė dėmesį, kad nauji duomenys apie tymų protrūkį Prancūzijoje rodo, jog šia liga dažniausiai sergo jaunesni kaip 1 metų kūdikiai, o antroje vietoje pagal sergamumą buvo vaikai nuo vienerių iki dviejų metų amžiaus. Sergamumas abiejose šio amžiaus grupėse atitinkamai buvo daugiau kaip 50 ir 45 atvejų 100 000 gyventojų. Lyginant su 2009 m., susirgimo atvejų skaičius 2010 m. išaugo daugiau nei trigubai tarp jaunesnių kaip vienerių metų kūdikių ir penkis kartus tarp 20-29 metų suaugusiųjų. 2010 m. beveik 30 proc. visų susirgusių buvo hospitalizuoti, iš jų 38 proc. jaunesniems kaip vienerių metų kūdikiams ir 46 proc. vyresniems kaip 20 metų suaugusiesiems diagnozuota sunkesnės formos liga. Todėl vaikų nuo 9 mėnesių amžiaus skiepijimas yra viena iš ligos protrūkių suvaldymo priemonių.

Tačiau imunogeniškumo duomenys aiškiai patvirtino, kad pirmą kartą skiepijant vaikus nuo 9 iki 11 mėnesių amžiaus antikūnų atsakas į vakcinos tymų ir epideminio parotito komponentą yra

mažesnis negu paskiepijus vyresnio amžiaus vaikus daugiausia dėl išlikusių motinos antikūnų arba dėl ne visai susiformavusios imuninės sistemos. Todėl antrosios dozės skyrimas praėjus 3 mėnesiams nuo pirmosios yra privalomas šiai amžiaus grupei siekiant užtikrinti reikiamą apsaugą nuo tymų, epideminio parotito ir raudonukės.

Remiantis klinikiniais duomenimis, patvirtinta minimali amžiaus riba, nuo kada galima skirti šią vakciną, tačiau, kadangi suleidus vieną Priorix dozę imuninis atsakas yra silpnėjęs vaikams, jaunesniems kaip 12 mėnesių, įtraukta nuoroda į 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius. Tai yra: „Skiriamas vaikams nuo 9 iki 12 mėnesių amžiaus, žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius“.

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat į šį skyrių įtraukė sakinį „PRIORIX turi būti skiriamas remiantis oficialiomis rekomendacijomis“, tačiau CHMP sutiko jį perkelti į 4.2 skyriaus „Dozavimas ir vartojimo metodas“ pradžią, kadangi pagal 2009 m. rugsėjo mėn. priimtas PCS gaires nuoroda į oficialias rekomendacijas turi būti pateikta 4.2. skyriuje.

4.2 skyrius – Dozavimas ir vartojimo metodas

Visose šalyse atskiestos Priorix vakcinės dozė yra 0,5 ml. Priorix švirkščinama į poodį, nors galima švirkšti ir į raumenis. Švirkštimas į raumenis yra patvirtintas visose valstybėse narėse, išskyrus Nyderlandus. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pasiūlė įtraukti specialų poskyrį, kuriame būtų pagal PCS gaires aptartas vakcinės skyrimas vaikų populiacijoje.

CHMP sutiko dėl dozės skyrimo rekomendacijų, tačiau siekiant pateikti aiškia informaciją sveikatos priežiūros specialistams, pasiūlyta labiau struktūriškai apibrėžta formuluotė (t. y. dozavimo rekomendacijos suskirstytos pagal amžiaus grupes).

Atnaujintuose klinikiniuose dokumentuose nepateikta jokia informacija apie švirkštimą į raumenis, tačiau ji pateikta pirmojoje paraiškoje suteikti rinkodaros teisę. Švirkštimo į raumenis tyrimas pirmą kartą atliktas su nedideliu skaičiumi tiriamųjų (N=40), kurių serokonversijos laipsnis, apsaugantis nuo tymų, epideminio parotito ir raudonukės, atitinkamai buvo 96,7 %, 97,5 % ir 100 %. Geometriniai titro vidurkiai (GMT) po tymų, epideminio parotito ir raudonukės antikūnų serokonversijos buvo atitinkamai 2431,9 mIU/ml, 1010,0 U/ml ir 67,1 IU/ml, kurie buvo šiek tiek mažesni nei vertės, gautos švirkščiant vakciną į poodį (atitinkamai 2958 mIU/ml, 1400 U/ml ir 73 IU/ml). Nors turimi duomenys yra labai riboti, tačiau paminėta, kad švirkštimas į raumenis yra įprasta daugelyje valstybių narių taikoma praktika. Be to, remiantis turimais kitų vakcinų nuo MMR arba MMR (tymų, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių) švirkštimo į raumenį duomenimis, šis vartojimo metodas nedaro neigiamo poveikio imuniniam atsakui arba saugumo profiliui. Pacientams, kuriems diagnozuota trombocitopenija arba krešėjimo sutrikimas, rekomenduojama vakciną švirkšti į poodį, pateikiant šią informaciją preparato dokumentuose.

4.3 skyrius – Kontraindikacijos

Pacientai, kuriems nustatytas imuniteto deficitas

Didžiausi patvirtintų PCS skirtumai yra susiję su Priorix skyrimu ŽIV infekuotiems pacientams. Sisteminės vakcinės nuo tymų, kai ji skiriama ŽIV infekuotiems vaikams, saugumo, imunogeniškumo ir veiksmingumo apžvalgos atskleidė, kad susilpninta tymų viruso vakcina gali sukelti sunkias komplikacijas arba mirtiną ligą ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems nustatyta sunki imunosupresija. Be to, antikūnų atsakas į tymų vakciną sumažėja didėjant imunosupresijos laipsniui. Paskelbtuose tyrimuose nustatytas ryšys tarp tymų antikūnų trūkumo ir mažo CD⁺ T-limfocitų skaičiaus (<600 kūnelių/mm³) (Moss et al. 2003).

ŽIV infekuotiems vaikams, kuriems imunosupresija nebuvo nustatyta, vakcina nuo tymų yra saugi, o susirgimo vakcinos sukelta virusine liga rizika yra labai maža. Atsižvelgiant į sunkią laukinio tipo tymų infekcijos eigą pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV infekcija, Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) rekomenduoja įprasta tvarka vakcinuoti galimai neatsparius vaikus ir suaugusiuosius, kuriems diagnozuotas besimptomis ŽIV.

Nėra jokių duomenų apie kiaulytės ir raudonukės vakcinos sukeltas sunkias komplikacijas ŽIV infekuotiems asmenims, tačiau dėl tikėtino naudos nebuvimo ir galimų komplikacijų nereikėtų skiepyti asmenų, kuriems nustatyta sunki imunosupresija.

CHMP požiūriu, teiginys apie asmenis, kuriems nustatytas humoralinis ir ląstelių deficitas, buvo tinkamas ir atitiko patvirtintas kitų MMR vakcinų kontraindikacijas. Kalbant apie ŽIV, Europoje nėra bendrų CD4+ klasifikavimo gairių dėl % CD4+ arba ląstelių skaičiaus. 2006 m. PSO paskelbtoje suaugusiųjų ir vaikų su ŽIV susijusių ligų klasifikacijoje pateikiama ši informacija:

„Progresavusio ŽIV diagnozavimo jaunesniems kaip penkerių metų vaikams, sergantiems sunkia ŽIV infekcija, imunologiniai kriterijai:

%CD4+ <25 jaunesniems kaip 12 mėnesių

%CD4+ <20 jaunesniems kaip 12–35 mėnesiai

%CD4+ <15 jaunesniems kaip 36–59 mėnesiai“

Be to, pranešta apie tymų sukulto encefalito, kuriuo susirgo nuo MMR paskiepyti vaikai, kuriems nustatytas pirminis imuniteto deficitas ir disgamaglobulinemija, atvejus (žr. Bitnun et al. 1999 Clin. Infect Dis).

Taigi, CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo siūlomai formuluotei: *„Humoralinis arba ląstelių imunodeficitas (pirminis arba įgytas), įskaitant hipogamaglobulinemiją, disgamaglobulinemiją ir AIDS, simptominę ŽIV infekciją arba CD4+ T-limfocitų procentinį dydį <25 % pagal amžiaus grupes“*. Tačiau, nutarta, kad būtina įtraukti PSO gairėse numatytą %CD4+ pagal amžiaus grupes, kadangi vakcina skiriama vaikams nuo 9 mėnesių.

CHMP taip pat pabrėžė, kad gali prireikti iš naujo suformuluoti bendrą visų MMR vakcinų kontraindikaciją dėl vakcinos skyrimo žmonėms, kuriems nustatyta imunodepresija, atsižvelgiant į mokslo atradimus ir naujas žinias imunologijos srityje. Todėl gali prireikti peržiūrėti visų susijusių preparatų informaciją.

Nėštumas

Priorix draudžiama skiepyti nėščias moteris. CHMP diskusijos metu buvo svarstoma, ar nėštumą reikia ir toliau priskirti prie kontraindikacijų. Siekiant geriau suvokti galimą MMR skiepų žalą nėštumo metu arba iš anksto susidarytą nuomonę, CHMP paprašė rinkodaros teisės turėtojo pateikti įrodymų, gautų atlikus griežtesnės priežiūros ir kontrolinius tyrimus, kurių metu tirta savaiminio persileidimo moterims, kurių organizmas imlus tymams, kiaulytei ir (arba) raudonukei, rizika ir tokių moterų vaisiaus išsigimimų ir susirgimo įgimtu raudonukės sindromu (CRS) rizika, stebint jaunesnius kaip 1 metų vaikus, kuriuos pagimdė moterys, kurių organizmas imlus raudonukei.

Kadangi Priorix draudžiama skiepyti nėščias moteris, joms nebuvo atliekama intervencija ir nevykdyta aktyvi priežiūra. Rinkodaros teisės turėtojo pateiktų duomenų rinkinys sudarytas remiantis rinkodaros teisės turėtojo saugumo duomenų bazėje turimais po pateikimo į rinką surinktais duomenimis ir naujausios paskelbtos literatūros šaltiniais apie nėščių moterų skiepijimą nuo MMR. Pavienėse ataskaitose ir nėštumo registruose nenurodoma saugumo problema dėl savaiminių persileidimų ar vaisiaus išsigimimų, susijusių su netyčiniu Priorix sušvirkštimu nėščioms

moterims. Tačiau rinkodaros teisės turėtojas pabrėžė, kad duomenys apie šiuo metu ženklime pateiktą kontraindikaciją yra labai riboti.

Natūrali raudonukės infekcija gali daryti didelį neigiamą poveikį nėštumui, sukeldamam vaisiaus mirtį, priešlaikinį gimdymą ir įvairius įgimtus defektus. Užsikrėtus raudonukės infekcija pirmojo nėštumo trimestro metu, neigiamas poveikis pasireiškia apytiksliai 85 proc. nėštumų. Vaisiaus užsikrėtimo silpnėse viruso atmaina, šiuo metu esančia raudonukės vakcinoje, tikimybė yra maža ir nėra jokių duomenų apie tai, kad užsikrėtimas vakcinoje esančiu virusu galėtų pakenkti vaisiui. Maksimali teorinė rizika susirgti CRS po vakcinės sušvirkštimo yra 1,6 proc., t. y. daug mažesnė nei daugelio ne CRS sukeltų įgimtų defektų atsiradimo nėštumo metu rizika (Bozzo et al., 2011).

Nors turimi literatūros šaltiniuose pateikiami duomenys akcentuoja, kad bendra vakcinės poveikio įvairias nėštumo etapais rizika teoriškai yra nedidelė, ir kadangi neįmanoma įrodyti, kad rizika yra nulinė, rinkodaros teisės turėtojo siūlymu žinomas nėštumas lieka vakcinės, kurioje yra raudonukės viruso, skyrimo kontraindikacija.

CHMP paminėjo, kad, kadangi skiepai nuo tymų, epideminio parotito ir raudonukės apskritai yra kontraindikuotini nėščioms moterims, turimi duomenys apie savaiminį persileidimą, vaisiaus išsigimimus ir įgimtą raudonukės sindromą po skiepavimo Priorix yra riboti. Atlikus farmakologinio budrumo ir paskelbtų duomenų apžvalgą CRS rizika netyčia paskiepytoms moterims, kurios laukiasi arba greitai pastoja po to, kai buvo paskiepytos Priorix, nebuvo patvirtinta. Remiantis paskelbtais duomenimis apie vaisingo amžiaus moteris, skiepytas Centrinės ir Pietų Amerikos regione, nustatyta, kad CRS rizikos nėra arba ji labai nedidelė (0-0,2 %) moterims, kurios nežinojo, kad laukiasi, ir buvo paskiepytos vakcina, kurioje yra raudonukės viruso. Apskaičiuota teorinė teratogeninio poveikio rizika, kylanti sušvirkštus raudonukės vakciną, yra 0,5 % pirmajame trimestre ir pasiekia 1,6 %, jeigu vakcina sušvirkščinama laikotarpiu nuo 1-2 savaičių iki pastojimo iki 4-6 savaičių po pastojimo. Dėl teorinės teratogeninio poveikio rizikos PSO 2011 m. rekomendavo, kad nėščių moterų iš esmės negalima skiepyti raudonukės vakcina, o ketinančios pastoti moterys turėtų tai daryti praėjus 1 mėnesiui nuo raudonukės vakcinės sušvirkštimo. Kadangi teorinė teratogeninio poveikio dėl vakcinės, kurioje yra raudonukės viruso, rizika išlieka, sutarta, kad neturėtų būti keliamas pavojus šiai labai pažeidžiamai grupei.

Taigi, CHMP pateikė nuomonę, kad nėštumas kaip kontraindikacija atitinka patvirtintas kitų MMR vakcinų kontraindikacijas. Šiuo metu nėra jokios informacijos, kuri patvirtintų, kad teratogeninio poveikio rizika atsiranda po skiepavimo MMR vakcinomis, tačiau išlieka teorinė šios rizikos tikimybė. Tymų vakcinės keliamą riziką (padidėjusi savaiminio persileidimo ir negyvo vaisiaus gimimo rizika) nėra žinoma.

CHMP taip pat pažymėjo, kad šiuo metu turima tam tikrų paskelbtų duomenų, kurie galėtų pagrįsti nėštumo kaip absoliučios kontraindikacijos MMR vakcinoms atsisakymą, kadangi manoma, kad, nors ir nerekomenduojama skiepyti nėščių moterų, kai kuriais pavieniais atvejais nėščios moters skiepavimo nauda gali būti didesnė už vakcinės keliamą riziką. Todėl gali prireikti peržiūrėti visų susijusių preparatų informaciją.

4.4 skyrius – Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrovė, remdamasi PCS gairėmis, pasiūlė:

- sutrumpinti ilgą skirsnį apie epinefrino vartojimą pateikiant bendro pobūdžio formuluotę apie galimus tinkamus medicininio gydymo būdus ir priežiūrą po vakcinavimo.
- formuluotę apie ŽIV infekuotus asmenis ir padidėjusį jautrumą vakcinės sudedamosioms dalims suderinti su 4.3 skyriuje pateiktomis formuluotėmis.
- ištrinti formuluotę apie skiepavimo amžių (aptartą 4.2 skyriuje)

Bendrovė taip pat pasiūlė perfrazuoti skirsnį apie idiopatinę trombocitopeninę purpurą (ITP).

CHMP rekomendavo pertvarkyti kai kuriuos teiginius ir pridėti antraštę prie kiekvienos atsargumo priemonės jas aiškiai atskiriant (t. y. trombocitopenija, pacientai, kuriems nustatyta imunosupresija, ir perdavimas).

Kadangi nėra jokių duomenų apie profilaktiškai vartojamų antipiretikų įtaką imunogeniškumui, rekomenduota pakeisti skirsnio, kuriame aptariamas Priorix skyrimas asmenims, sergantiems centrinės nervų sistemos (CNS) ligomis, formuluotę: „*PRIORIX turėtų atsargiai vartoti asmenys, sergantys centrinės nervų sistemos (CNS) liga, turintys polinkį į fibrilinius traukulius arba tie, kurių šeimos nariams yra buvę traukulių. Sušvirkštus vakciną asmeniui, kuriam yra buvę fibrilinių traukulių, jį būtina atidžiai stebėti.*“

CHMP sutiko, kad sakinyje dėl fruktozės netoleravimo turėtų būti pakeistas iš „*Pacientai, kuriems nustatytas retas paveldimas fruktozės netoleravimas, neturėtų vartoti šio vaisto*“ į „*Pacientai, kuriems nustatytas retas paveldimas fruktozės netoleravimas, neturėtų būti skiepijami PRIORIX, kadangi jo sudėtyje yra sorbitolio*“.

Nuspręsta ištrinti 4.4 skyriuje pateiktą tekstą apie nėštumą, kadangi remiantis Vaistinių preparatų keliamos rizikos žmonių reprodukcijai ir žindymui vertinimo gairėmis: nuo duomenų surinkimo iki ženklinimo (EMA/CHMP/203927/200), nėštumas turi būti aptartas tik 4.3 ir 4.6 skyriuose.

Dėl daug didesnės trombocitopenijos išsivystymo po užsikrėtimo natūraliu būdu tikimybės vakcinos nauda dažniausiai viršija sunkios simptominės trombocitopenijos dėl imunizacijos išsivystymo riziką. Todėl CHMP pasiūlė įtraukti informaciją, paimtą iš naujausios sisteminės apžvalgos, kad „*Trombocitopenija dėl MMR išsivysto retai ir dažniausiai yra savaime praeinanti*“. Taip pat, kad būtų aiškiau, CHMP sutiko pakeisti bendrovės pasiūlytą formuluotę „*Tokiais atvejais būtina atidžiai įvertinti imunizacijos Priorix naudos ir rizikos santykį*“ į „*Pacientai, kurie serga trombocitopenija arba kuriems po skiepų nuo tymų, kiaulytės ar raudonukės buvo išsivysčiusi trombocitopenija, turėtų būti skiepijami atsargiai*“.

Rinkodaros teisės turėtojas nežymiai pakeitė siūlomą tekstą, o galutinė formuluotė, kuriai pritarė CHMP, yra:

„*Žinoma apie trombocitopenijos pablogėjimo ir atsinaujinimo atvejus pacientams, kurie susirgo trombocitopenija po pirmosios gyvųjų tymų, kiaulytės ir raudonukės vakcinų dozės sušvirkštimo. Trombocitopenija dėl MMR išsivysto retai ir dažniausiai yra savaime praeinanti. Pacientams, kurie serga trombocitopenija arba kuriems po skiepų nuo tymų, kiaulytės ar raudonukės buvo išsivysčiusi trombocitopenija, būtina kruopščiai įvertinti PRIORIX skyrimo rizikos ir naudos santykį. Tokie pacientai turėtų būti skiepijami atsargiai pirmenybę teikiant vakcinos švirkštimui į poodį*“.

CHMP požiūriu, rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytas skirsnis apie imunosupresiją yra pasenęs ir pateikė pakeistą formuluotę. Rinkodaros teisės turėtojas sutiko su nauju tekstu ir taip pat įtraukė sakinį apie šių pacientų stebėjimą, kurį CHMP patvirtino. Galutinė formuluotė yra:

„*Pacientų, kurių imuninės sistemos funkcija yra sutrikusi ir kuriems nėra jokių kontraindikacijų šiai vakcinai (žr. 4.3 skyrių), atsakas į vakciną gali būti ne toks geras, kaip pacientų, kurių imunitetas normalus, todėl kai kurie iš šių pacientų kontaktuodami gali užsikrėsti tymais, epideminiu parotitu ar raudonuke nepaisant to, kad buvo tinkamai paskiepyti. Būtina atidžiai stebėti, ar šiems pacientams neatsiranda tymų, epideminio parotito ir raudonukės požymių.*“

CHMP iš esmės sutiko su rinkodaros teisės turėtojo pateiktu skirsniu apie perdavimą papildydamas, kad į ryklę išskiriamas ne tik raudonukės, bet ir tymų virusas. Rinkodaros teisės turėtojas atitinkamai pakeitė reikiamą dalį ir papildė ją vienu sakiniu, kuriame aptartas viruso perdavimas per placentą. CHMP jį patvirtino. Galutinė formuluotė yra:

„*Užregistruoti tymų ir epideminio parotito viruso perdavimo iš vakcinos virusams imliems sąlytį turėjusiems asmenims atvejai. Raudonukės ir tyrimų virusas išsiskiria į ryklę praėjus maždaug 7–28*

dienoms po vakcinacijos, daugiausia - apie 11-ąją dieną. Tačiau neįrodyta, kad šie išsiskyrę vakcinos virusai būtų perduoti imliems asmenims. Žinoma apie raudonukės vakcinos viruso perdavimą kūdikiams per motinos pieną ir per placentą, tačiau nėra jokių duomenų apie klininius ligos požymius.“

4.5 skyrius – Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikiniai tyrimai parodė, kad Priorix galima skirti kartu su gyvąja susilpninta vakcina nuo vėjaraupių, DTPa-IPV ir sudėtine vakcina nuo hepatito A ir B (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington and Goa, 2003). Pastaruoju metu Priorix buvo vartojamas kartu su konjuguotomis *Haemophilus influenzae* b tipo (Hib) ir C tipo meningokokine vakcinomis bei kartu su hepatito A inaktyvuota vakcina ir pneumokokine 7-valente konjuguota vakcina. Remiantis turimais duomenimis nepastebėtas joks kliniškai reikšmingas antikūnų atsako į kiekvieną atskirą antigeną trukdymas (Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008).

Kai kurios vakcinos, kurias galima vartoti kartu su Priorix, pateiktos Belgijos, Bulgarijos, Kipro, Danijos, Estijos, Prancūzijos, Liuksemburgo, Maltos, Nyderlandų, Lenkijos, Rumunijos ir Didžiosios Britanijos preparato charakteristikų santraukose. Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė vartoti vieną bendrą sakinį ir nevadinti atskirų vakcinų.

CHMP požiūriu, daugelyje klinikinių tyrimų, kurių metu tiriamas Priorix vartojimas kartu su kitomis vakcinomis, remiamasi tik literatūros šaltiniais, o ne klinikinių tyrimų ataskaitų duomenimis. Turimi duomenys nepatvirtina, kad kartu vartojamos šios vakcinos gali daryti poveikį tiriamų antigenų imunogeniškumui ir saugumui. Tačiau, kadangi kuriamos naujos ir labai sudėtingos vakcinos vaikams, rekomenduojama išvardinti vakcinas, kurias galima vartoti kartu, o ne pateikti bendro pobūdžio teiginį dėl vartojimo su kitomis vakcinomis.

Rinkodaros teisės turėtojas pakeitė šį skirsnį pagal CHMP rekomendacijas ir pridėjo dar vieną vakciną (pneumokokinė 10-valentė konjuguota vakcina). CHMP ją patvirtino remiantis klininio tyrimo ataskaitos, pateiktos siekiant pagrįsti Priorix vartojimą kartu su šia vakcina, apžvalga ir vertinimu. Galutinė formuluotė yra:

„PRIORIX gali būti švirkščiamą laikantis vietinių rekomendacijų kartu (bet į skirtingas vietas) su šiomis vienvalentėmis ar sudėtinėmis vakcinomis [įskaitant šešiavalentes vakcinas (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: difterijos, stabligės, kokliušo neląstelinė vakcina (DTPa), Haemophilus influenzae b tipo vakcina (Hib), inaktyvuota poliomieliito vakcina (IPV), hepatito B vakcina (HBV), hepatito A vakcina (HAV), C serotipo meningokokinė konjuguota vakcina (MenC), vėjaraupių vakcina (VZV), lašeliu būdu per orą plintančio poliomieliito vakcina (OPV) ir 10-valentė pneumokokinė konjuguota vakcina. Nesušvirkštus jų vienu metu, PRIORIX ir kitas gyvas susilpnintas vakcinas rekomenduojama švirkšti darant tarp vakcinų sušvirkštimo ne trumpesnę kaip vieno mėnesio pertrauką. Duomenų apie PRIORIX vartojimą kartu su kitomis vakcinomis nėra.“

Dėl skiepijimo atidėjimo asmenims, kuriems buvo skirtas žmogaus gamaglobulinas arba atliktas kraujo perpylimas, CHMP rekomendavo, kad nuo imunoglobulino ar kitų kraujo preparatų vartojimo ir vakcinacijos praeitų kuo ilgesnis laikotarpis, jeigu vartojama didelė dozė, tokia, kokia skiriama pacientams, sergantiems Kawasaki liga (2g/kg). Šio skirsnio formuluotė pakeista taip: *„Asmenims, kuriems buvo skirtas žmogaus gamaglobulinas arba atliktas kraujo perpylimas, skiepijimą reikia atidėti trims mėnesiams ar ilgiau (iki 11 mėnesių) priklausomai nuo suleistos žmogaus globulino dozės, kadangi vakcina gali būti neveiksminga dėl pasyviai įgytų tymų, epideminio parotito ir raudonukės antikūnų“*.

4.6 skyrius – Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingumas

Šis sakinyš pakeistas pagal QRD rekomendaciją į „*PRIORIX nebuvo tirtas vaisingumo tyrimuose*“.

Nėštumas

Priorix draudžiama skiepyti nėščiasias, tačiau, kadangi šiuo metu nėra jokios informacijos, patvirtinančios teratogeninio poveikio riziką, kylančią pasiskiepijus MMR vakcina, buvo pateikta tokia formuluotė: „*PRIORIX draudžiama skiepyti nėščiasias (žr. 4.3 skyrių). Tačiau neužregistruotas nei vienas vaisiaus pažeidimo atvejis po to, kai moterys, apie kurių ankstyvos stadijos nėštumą nebuvo žinoma, buvo paskiepytos nuo tymų, epideminio parotito ir raudonukės*“.

Vaisingo amžiaus moterys

Bulgarijos, Kipro, Estijos, Maltos ir Didžiosios Britanijos PCS teigiama, kad paskiepytos moterys turėtų saugotis nėštumo vieną mėnesį po vakcinacijos, o šalių, kuriose taikoma MRP, ir kitų šalių PCS šis laikotarpis yra trys mėnesiai. Imunizacijos praktikos patariamasis komitetas 2001 m. sutrumpino jo rekomenduotą saugojimosi nuo nėštumo po raudonukės vakcinės sušvirkštimo laikotarpį nuo 3 mėnesių iki 28 dienų, kadangi nebuvo nustatytas nei vienas CRS atvejis tarp kūdikių, kuriuos pagimdė moterys, paskiepytos nuo raudonukės, kai laukėsi 3 mėnesius arba trumpiau ir apie tai nebuvo žinoma (Ligų kontrolės ir prevencijos centras, 2001). Tačiau, kadangi Priorix tyrimai nebuvo atlikti su nėščiomis moterimis, rinkodaros teisės turėtojas siūlė nustatyti 3 mėnesių laikotarpį po vakcinacijos, per kurį nerekomenduojama pastoti.

CHMP pabrėžė, kad dėl teorinės teratogeninio poveikio rizikos PSO 2011 m. rekomendavo, kad nėščios moterys negali būti skiepijamos nuo raudonukės, o moterys, kurios ketina pastoti, turėtų tai daryti praėjus 1 mėnesiui nuo raudonukės vakcinės sušvirkštimo. Siekiant suderinti formuluotę su šiuo metu galiojančiomis PSO rekomendacijomis, CHMP pasiūlė sutrumpinti nėštumo vengimo po vakcinacijos laikotarpį nuo 3 mėnesių iki 1 mėnesio.

Galutinė formuluotė yra: „*Ketinančios pastoti moterys turėtų saugotis nėštumo 1 mėnesį nuo PRIORIX vakcinacijos. Nors prieš skiepijant reikia moterų paklausti apie ankstyvo nėštumo tikimybę, nebūtina atlikti patikros tyrimų, siekiant išsklaidyti abejones dėl galimo nėštumo. Nėščios moters, apie kurios nėštumą nebuvo žinoma, paskiepijimas PRIORIX neturėtų tapti nėštumo nutraukimo priežastimi*“.

Žindymas

Rinkodaros teisės turėtojo teigimu, nėra pakankamai duomenų apie Priorix poveikį žindančioms moterims, o žindančias moteris galima skiepyti, jeigu vakcinės nauda yra didesnė už jos keliamą riziką.

CHMP pabrėžė, kad nėra jokios teorinės rizikos, kylančios dėl vakcinacijos žindymo laikotarpiu. Netgi užsikrėtus vakcinės virusu, infekcija yra lengva ir savaime praeinanti (ACIP 2011). Todėl pasiūlyta atitinkamai pakeisti skirsnio turinį. Žindančių moterų skiepijimas tymų, epideminio parotito arba raudonukės vakcinomis nekelia pavojaus moterų ir jų kūdikių saugumui, nors duomenys apie Priorix vartojimą žindymo laikotarpiu yra riboti. Tik, jeigu vaikui patvirtinamas arba įtariamas imuniteto deficitas, būtina apsvarstyti žindančios motinos skiepijimo riziką ir naudą. Be to, patarimas dėl žindymo turėtų būti aiškesnis pateikiant skirtingas skiepijimo rekomendacijas moterims, kurių vaikams nustatytas imuniteto deficitas ir kuriems jis nenustatytas.

Rinkodaros teisės turėtojas atsižvelgė į visas CHMP pastabas ir pateikė galutinę formuluotę: „*Duomenys apie PRIORIX poveikį žindymo metu yra riboti. Tyrimai parodė, kad žindančios pagimdžiusios moterys, paskiepytos gyvąja susilpninta raudonukės vakcina, gali išskirti virusą į savo*

pieną ir jį perduoti žindomiems kūdikiams be ligos simptomų. Tik, jeigu vaikui patvirtinamas arba įtariamas imuniteto deficitas, būtina įvertinti motinos skiepijimo riziką ir naudą (žr. 4.3 skyrių)".

4.8 skyrius – Nepageidaujamas poveikis

Pagrindiniai skirtumai tarp siūlomos suderintos PCS ir nacionaliniu lygiu patvirtintos preparato informacijos yra susiję su po pateikimo į rinką parengtų ataskaitų aprašymu. Rinkodaros teisės turėtojas, siekdamas suderinti informaciją su PCS gairėmis, pasiūlė pateikti nepageidaujamas reakcijas pagal MedDRA sistemos organų klasifikaciją. Be to, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė ištrinti formuluotę apie lyginamuosius tyrimus, kurių metu nustatyta, kad sušvirkštus Priorix skausmo, paraudimo ir patinimo injekcijos vietoje atvejų skaičius buvo statistiškai mažesnis lyginant su referenciniu preparatu (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington and Goa, 2003). PCS gairėse numatyta, kad PCS pateikiama informacija tik apie vieną vaistinį preparatą, todėl jis neturėtų būti lyginamas su kitais vaistiniais preparatais.

CHMP sutiko, kad nepageidaujamų reakcijų, nustatytų remiantis klinikiniais tyrimais ir po pateikimo į rinką gautais duomenimis, sąrašas yra tinkamai pateiktas siūlomoje suderintoje PCS. Tačiau rinkodaros teisės turėtojas paprašė apsvarstyti 4.8 skyriaus pertvarkymą pagal PCS gaires, kad informacija (saugumo profilio santrauka, lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas, pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas) būtų aiškesnė ir lengvai randama.

Be to, kadangi pakuotės lapelyje rastas vienas neatitikimas, rinkodaros teisės turėtojo paprašyta į 4.8 skyrių prie infekcijų ir infestacijų įtraukti frazę „*netipiški lengvos formos arba susilpninti tymai*“. Be to, rinkodaros teisės turėtojo paprašyta prie informacijos apie encefalitą pridėti teiginį apie encefalito riziką po epideminio parotito vakcinės injekcijos: „*epideminis parotitas: 2-4 iš 1000 atvejų*“. Galiausiai, atsižvelgiant į QRD pastabas, visame skyriuje vartojama frazė „*nepageidaujami reiškiniai*“ pakeista į frazę „*nepageidaujamos reakcijos*“.

Rinkodaros teisės turėtojas atliko aukščiau paminėtus pakeitimus, tačiau siekiant suderinti šią PCS su kitų GSK vakcinų PCS, rinkodaros teisės turėtojas paprašė, kad nepageidaujamų reakcijų sąrašas ir toliau būtų pateikiamas atskiriant nepageidaujamas reakcijas, nustatytas klinikinių tyrimų metu, nuo nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta po pateikimo į rinką. CHMP pritarė šiam sprendimui.

5.1 skyrius – Farmakodinaminės savybės

Pagal PCSmPC gaires tekste neturėtų būti nuorodų į kitus vaistinius preparatus, todėl rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė ištrinti lyginamojo tyrimo rezultatus, kurie buvo paminėti kai kurių valstybių narių PCS.

CHMP pabrėžė, kad šiuo metu turima Priorix skyrimo vaikams klinikinė patirtis yra ribota, o su paaugliais ir suaugusiais nebuvo atlikti jokie tyrimai. Todėl būtina įtraukti teiginį apie vakcinės skyrimą paaugliams ir suaugusiesiems.

Rinkodaros teisės turėtojo paprašyta apsvarstyti galimybę įtraukti specialią imunogeniškumo vertinimo paskiepymams jaunesnio kaip 12 mėnesių amžiaus kūdikiams apžvalgą, duomenis pateikiant po pirmos dozės sušvirkštimo, jei įmanoma, pagal amžių mėnesiais, ir ankstyvos antrosios dozės vertinimo apžvalgą. Dėl šios priežasties ir siekiant pateikti naujausią informaciją, imunogeniškumo duomenys suskirstyti į dvi grupes: „*Imuninis atsakas 12 mėnesių amžiaus vaikams ir vyresniems*“ ir „*Imuninis atsakas vaikams nuo 9 iki 10 mėnesių amžiaus*“.

Rinkodaros teisės turėtojo paprašyta apsvarstyti galimybę įtraukti vakcinės imunogeniškumo vertinimo (klinikinių tyrimų) apžvalgą ir pateikti vakcinės veiksmingumo duomenis, jei tokie yra,

arba paminėti jų nebuvimą. ELISA seroteigiamas atsakas nebūtinai gali reikšti apsaugą, ypač nuo epideminio parotito. Vakcinės veiksmingumo duomenys turi būti suskirstyti pagal veiksmingumą po vienos dozės ir po dviejų dozių. Praeitame dešimtmetyje užregistruota keletas didelių epideminio parotito protrūkių populiacijoje, kurios didelė dalis buvo paskiepyta (dvi dozės). Įvairūs tyrimai patvirtino padidėjusią užsikrėtimo epideminiu parotitu riziką nuo vakcinacijos praėjus ilgesniam laikui (Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009), o Didžiojoje Britanijoje surinkti duomenys parodė, kad vakcinės veiksmingumas didėjant amžiui gali sumažėti, kas tikriausia taip pat atspindi vakcinės poveikio priklausomybę nuo laiko (Cohen et al., 2007). Epideminio parotito vakcinės veiksmingumas taip pat buvo mažesnis aplinkoje, kurioje viruso perdavimo tikimybė yra didelė (Brockhoff 2004). Rinkodaros teisės turėtojo paprašyta papildyti informaciją šiuo klausimu. Tačiau nei vienuose rinkodaros teisės turėtojo pateiktuose lauko (protrūkių) tyrimuose nebuvo duomenų būtent apie Priorix. Taigi nėra specifinių su Priorix susijusių duomenų apie epideminio parotito vakcinės veiksmingumą, todėl CHMP patvirtino bendrąsias rinkodaros teisės turėtojo patvirtintas pastabas.

Galiausiai, CHMP paprašė, kad pateikti serokonversijos laipsniai būtų pakeisti naujesniais duomenimis, gautais taikant Priorix formulę be žmogaus serumo albumino (HSA-free), ir taip pat paprašė rinkodaros teisės turėtojo informuoti, ar yra duomenų apie imunogeniškumą, pasireiškusių jaunesniems kaip 12 mėnesių amžiaus vaikams, taikant formulę be žmogaus serumo albumino (HSA-free). Rinkodaros teisės turėtojas pakeitė serokonversijos laipsnius ir pareiškė, kad duomenys apie jaunesnius kaip 12 mėnesių amžiaus vaikus dar tik yra renkami, kadangi šiuo metu atliekamas tyrimas dar nėra baigtas.

Preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimo priežastys

Kadangi

- kreipimosi tikslas buvo suderinti preparato charakteristikų santrauką, ženklavimą ir pakuotės lapelį,
- rinkodaros teisės turėtojo (-ų) pasiūlyta preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis buvo įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir komiteto mokslinės diskusijos išvadomis,

CHMP rekomendavo pakeisti Priorix ir susijusių pavadinimų, kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teisę (žr. I priedą).