

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-Prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Priorix u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I)

Priorix huwa preparazzjoni kkombinata u mnixxa bil-kesha tal-vaċċin (ħaj) tal-ħosba (M), tal-gattone (M), u tar-rubella (R). L-għamla u l-qawwa farmaċewtika hija identika fil-pajjiżi kollha. Il-vaċċin huwa preparazzjoni tal-vaċċin lijoofilizzata, li tiġi rikostitwita b'dilwent sterili pprovdut separatament (ilma għall-injezzjoni) qabel l-użu.

Priorix huwa approvat nazzjonalment f'20 pajjiż u huwa approvat permezz tal-Proċedura ta' Rikonossiment Reċiproku (MRP) f'disa' pajjiżi. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) adottat fl-Istati Membri fl-MRP u fl-Istati Membri fil-proċeduri nazzjonali huwa kemmxejn differenti. L-għan ta' dan ir-riferiment skont l-Artikolu 30 huwa li l-SmPC għal Priorix u ismijiet assoċjati jiġi armonizzat fl-Istati Membri kollha tal-UE.

• **Aspetti kliniċi**

B'mod ġenerali, il-MAH ippropona test armonizzat imfassal prinċipalment fuq, bħala bażi, it-test approvat fil-proċedura tal-MRP b'xi emendi. Barra minn hekk, it-tagħrif dwar il-prodott (PI) kien ipprezentat permezz tal-aħħar verżjoni tal-mudell tal-QRD, verżjoni 2, ippubblikat fit-12 ta' Ottubru 2011.

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

Priorix huwa indikat għat-tilqim attiv kontra l-ħosba, il-gattone u r-rubella. Il-limitu l-baxx tal-età approvat u indikat għall-użu ta' Priorix kien ivarja minn 9 xhur sa 15-il xhur fost l-Istati Membri individwali tal-UE li jirrifletti f'ċerti każijiet ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali għat-tilqim ta' rutina tal-MMR.

L-immunogeniċità ta' Priorix kienet evalwata f'bosta provi kliniċi fi tfal minn 12 sa 24 xhur, minn 11 sa 23 xhur u minn disa' sa 12-il xhur.

Skont il-valutazzjoni tad-dejta kollha, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) ippropona li jallinja l-indikazzjoni ta' Priorix għat-tfal minn disa' xhur bl-użu ta' dan il-kliem: *"PRIORIX huwa indikat għat-tilqim attiv ta' tfal minn disa' xhur jew aktar, adolexxenti u adulti kontra l-ħosba, il-gattone u r-rubella."*

Is-CHMP innota li dejta reċenti minn tifqigħa fi Franza turi li l-ogħla incidenza ta' infezzjonijiet tal-ħosba kienet osservata fi trabi ta' taħt is-sena, segwiti minn tfal ta' bejn is-sena u s-sentejn. Ir-rati ta' incidenza fost il-każijiet f'dawn iż-żewġ kategoriji ta' età kienu ogħla minn 50 u 45 każ għal kull 100,000 rispettivament. Meta mqabbel mal-2009, l-għadd ta' każijiet fl-2010 aktar minn ittrippla fit-trabi ta' taħt is-sena, u żdied b'ħames darbiet fl-adulti ta' bejn l-20 u d-29 sena. Mill-każijiet innotifikati fl-2010, kważi 30% iddaħħlu l-isptar u kienet osservata severità akbar tal-marda fit-trabi ta' taħt is-sena u fl-adulti ta' aktar minn 20 sena, bi proporzjonijiet rispettivi ta' każijiet li ddaħħlu l-isptar ta' 38% u 46%. Għaldaqstant it-tilqim tat-tfal minn disa' xhur 'il fuq huwa għodda sabiex jittrażżnu dawn it-tifqigħat.

Id-dejta dwar l-immunogeniċità madankollu turi biċ-ċar li jiġi osservat inqas rispons tal-antikorpi kontra l-ħosba u l-gattone fit-trabi ta' bejn id-disa' u l-11-il xhur fiż-żmien tal-ewwel tilqima milli fi tfal akbar li aktarx huwa dovut għal antikorpi tal-omm li jkunu qegħdin jiċċirkolaw jew għall-immaturità tas-sistema immunitarja. Għaldaqstant f'dan il-grupp ta' età teħtieġ doża oħra mogħtija

preferibbilment tliet xhur wara l-ewwel doża sabiex tkun żgurata protezzjoni xierqa kontra l-ħosba, il-gattone u r-rubella.

Għalhekk, abbażi tad-dejta klinika l-limitu l-baxx tal-età tal-indikazzjoni huwa approvat, madankollu minħabba li r-rispons immunitarju wara doża waħda ta' Priorix huwa iżgħar fit-tfal ta' taħt it-12-il xahar giet inkluża referenza għas-sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1. B'mod aktar speċifiku: "Għall-użu fit-tfal ta' bejn id-disa' u t-12-il xahar ara s-sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1."

F'din is-sezzjoni l-MAH kien inkluda wkoll is-sentenza "L-użu ta' PRIORIX għandu jkun ibbażat fuq rakkomandazzjonijiet uffċjali." iżda s-CHMP qabel li jqiegħda fil-bidu tas-sezzjoni 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata minħabba li skont il-linja gwida dwar l-SmPC datata Settembru 2009 ir-referenza għar-rakkomandazzjonijiet uffċjali għandha ssir taħt is-sezzjoni 4.2.

Sezzjoni 4.2 - Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-pajjiżi kollha, id-doża tal-vaċċin rikostitwit ta' Priorix hija ta' 0.5 ml. Il-metodu ta' kif Priorix għandu jingħata huwa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, għalkemm jista' jingħata ukoll b'injezzjoni fil-muskolu. Il-metodu tal-għoti fil-muskolu huwa approvat fl-Istati Membri kollha minbarra fil-Pajjiżi l-Baxxi. Il-MAH ippropona wkoll li jżid subsezzjoni speċifika dwar il-popolazzjoni pedjatrika skont il-linja gwida dwar l-SmPC.

Is-CHMP qabel li r-rakkomandazzjonijiet tad-dożar huma aċċettabbli, madankollu sabiex jingħataw struzzjonijiet aktar ċari lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa kien propost kliem aktar strutturat (jiġifieri li r-rakkomandazzjonijiet jinqasmu skont il-gruppi ta' età).

Rigward l-għoti fil-muskolu ma ngħatat l-ebda informazzjoni fil-fajl kliniku aġġornat, iżda ngħatat fl-applikazzjoni inizjali għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Il-metodu ta' għoti fil-muskolu kien investigat inizjalment f'għadd żgħir ta' suġġetti (N=40) b'rati ta' serokonverżjoni ta' 96.7 %, 97.5 % u 100 % kontra l-ħosba, il-gattone u r-rubella, rispettivament. It-tajters medji ġeometriċi (geometric mean titers - GMTs) għas-serokonverturi kienu 2431.9 mIU/ml, 1010.0 U/ml u 67.1 IU/ml għall-antikorpi ta' kontra l-ħosba, ta' kontra l-gattone u ta' kontra r-rubella, rispettivament li kienu xi ftit aktar baxxi mill-valuri rrapportati wara l-għoti minn taħt il-ġilda (2958 mIU/ml, 1400 U/ml u 73 IU/ml, rispettivament). Għalkemm hemm biss dejta limitata, kien innutat li l-għoti fil-muskolu huwa Prattika standard f'bosta Stati Membri. Barra minn hekk l-esperjenzi b'vaċċini oħrajn tal-MMR jew tal-MMRV (ħosba, gattone, rubella, ġidri r-riħ) ma jindikawx xi effett negattiv fuq ir-rispons immunitarju jew il-profil tas-sigurtà wara l-injezzjoni fil-muskolu. Għall-pazjenti bi tromboċitopenja jew li jbatu minn xi disturb ta' koagulazzjoni huwa rakkomandat it-tilqim taħt il-ġilda u għalhekk giet inkluża dikjarazzjoni.

Sezzjoni 4.3 - Kontraindikazzjonijiet

Suġġetti b'defiċjenzi immunitarji

L-akbar nuqqas ta' qbil fl-SmPCs approvati jirrigwarda l-għoti ta' Priorix lil suġġetti infettati bl-HIV. Analizi sistematika dwar is-sigurtà, l-immunogeniċità u l-effikaċja tat-tilqim kontra l-ħosba fi tfal infettati bl-HIV żvelat li l-virus tal-vaċċin tal-ħosba attenwat jista' jikkawża kumplikazzjonijiet serji jew mard fatali f'pazjenti infettati bl-HIV severament immunosoppressi. Barra minn hekk ir-rispons tal-antikorpi għall-vaċċin tal-ħosba jonqos hekk kif il-livell ta' immunosoppressjoni jiżdied. Giet irrappurtata konnessjoni bejn in-nuqqas ta' antikorpi speċifiċi għall-ħosba wara t-tilqim u l-għadd baxx ta' limfociti CD+ T (<600 ċellola/mm³) fi studji ppubblikati (Moss et al. 2003).

Fi tfal infettati bl-HIV bl-ebda evidenza ta' immunosoppressjoni l-vaċċin tal-ħosba kien sigur u r-riskju ta' mard virali kkawżat mill-vaċċin huwa baxx ħafna. Minħabba l-iżvilupp sever ta' infezzjoni tal-ħosba aggressiva f'pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata, l-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa

(WHO) tirrakkomanda li tfal u adulti pożittivi għall-HIV, potenzjalment suxxettibbli u mingħajr sintomi għandhom jitlaqqmu regolarment.

Il-virusijiet tal-vaċċin tal-gattone u tar-rubella ma nstabux li jikkawżaw kumplikazzjonijiet serji f'persuni infettati bl-HIV, iżda minħabba li aktarx li ma jkunx ta' benefiċċju għalihom u minħabba li jistgħu jinqalghu xi kumplikazzjonijiet persuni severament immunokompromessi m'għandhomx jingħataw it-tilqima.

Is-CHMP kien tal-fehma li d-dikjarazzjoni dwar is-suġġetti b'defiċjenza umorali u ċellulari kienet xierqa u f'konformità mal-kontraindikazzjoni approvata ta' vaċċini oħrajn tal-MMR. Rigward l-HIV m'hemmx gwida Ewropea komuni dwar il-klassifikazzjoni ta' CD4+ għall-% CD4+ jew in-numru tal-għadd ta' ċelloli. Il-klassifikazzjoni tal-WHO dwar il-mard relatat mal-HIV fl-adulti u fit-tfal ippubblikata fl-2006 tgħid dan li ġej:

"Il-kriterji immunoloġiċi għad-dijanjozi tal-HIV avvanzata f'tifel jew tifla ta' inqas minn ħames snin b'infezzjoni severa tal-HIV:

%CD4+ <25 fost dawk iżgħar minn 12-il xahar

%CD4+ <20 fost dawk ta' bejn it-12 u l-35 xahar

%CD4+ <15 fost dawk ta' bejn is-36 u d-59 xahar"

Barra minn hekk hemm rapporti ta' enċefalite tal-ġisem bl-inklużjoni tal-ħosba wara t-tilqima tal-MMR fi tfal b'immunodefiċjenza primarja u disgammaglobulinemija (ara Bitnun et al. 1999 Clin. Infect Dis).

Fil-qosor, is-CHMP appoġġja l-proposta tal-MAH li kienet *"Defiċjenza immunitarja umorali jew ċellulari (pimarja jew akkwistata), inklużi l-ipogammaglobulinemija, id-disgammaglobulinemija u AIDS jew infezzjoni tal-HIV sintomatika jew perċentwal ta' limfoċiti CD4+ T speċifiku għall-età <25 %"*. Madankollu, kien meqjus neċessarju li jkun inkluż %CD4+ speċifiku għall-età skont il-gwida tal-WHO minħabba li huwa indikat it-tilqim tat-tfal mill-età ta' disa' xhur 'il quddiem.

Is-CHMP innota wkoll li l-kontraindikazzjoni għal persuni immunodepressi tista' tkun teħtieġ tibdil ġenerali fil-kliem għal kull vaċċin tal-MMR minħabba l-progress xjentifiku u l-għarfien importanti dwar l-immunoloġija. Din tista' teħtieġ li tkun riveduta għall-prodotti kkonċernati kollha.

Tqala

Priorix huwa kontraindikant fin-nisa tqal. Waqt id-diskussjoni tas-CHMP ġie mistoqsi jekk it-"tqala" għandhiex tibqa' tkun iddikjarata taħt il-kontraindikazzjonijiet. Sabiex jikseb aktar għarfien dwar il-ħsara possibbli li jista' jikkawża t-tilqim tal-MMR waqt it-tqala jew qabel it-tnissil is-CHMP talab lill-MAH jipprovdni evidenza minn studji b'sorveljanza mtejba u kkontrollati li jiffukaw fuq ir-riskju ta' abort spontanju f'nisa suxxettibbli għall-ħosba, il-gattone u/jew ir-rubella, ir-riskju ta' malformazzjoni u ta' sindromu ta' rubella kongenitali (congenital rubella syndrome - CRS) fit-trabi ta' nisa bħal dawn, dejta dwar is-segwitu sa sena ta' tfal li jkunu twieldu lil nisa suxxettibbli għar-rubella.

Minħabba li Priorix huwa kontraindikant f'nisa tqal ma ġiet stabbilita l-ebda attività ta' sorveljanza ta' intervent jew attiva. Is-sett ta' dejta pprovdut mill-MAH kien ipprovdut minn dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq fid-database tas-sigurtà tal-MAH u minn dejta minn letteratura ppubblikata dan l-aħħar dwar it-tilqim tal-MMR fin-nisa tqal. Id-dejta minn rapporti spontanji u r-registru tat-tqala ma indikatx xi tħassib dwar is-sigurtà fir-rigward tal-abort spontanju jew tal-malformazzjonijiet kongenitali marbuta mal-għoti aċċidentali ta' Priorix lil nisa tqal. Madankollu, il-MAH innota li d-dejta hija limitata ħafna meta wieħed jikkunsidra l-kontraindikazzjoni li attwalment tinsab fuq it-tikketta.

L-infezzjoni naturali tar-rubella jista' jkollha effetti devastanti fuq it-tqala, li jwassal għall-mewt tal-fetu, ħlas qabel iż-żmien u firxa ta' difetti kongenitali. Madwar 85 % tat-tqaliet ikunu affettwati ħazin meta tfeġġ infezzjoni tar-rubella matul l-ewwel tliet xhur. Ir-razza tal-virus attenwat fil-vaċċin attwali tar-rubella rarament jista' jaffettwa lill-fetu u m'hemm l-ebda evidenza li l-infezzjoni tal-fetu bil-virus tal-vaċċin huwa ta' ħsara. Ir-riskju massimu teoretiku għas-CRS wara l-għoti ta' 1.6 % vaċċin, huwa ħafna aktar baxx mir-riskju ta' difetti kongenitali kbar mhux ikkawżati mis-CRS waqt it-tqala (Bozzo et al., 2011).

Għalkemm id-dejta disponibbli fil-letteratura tenfasizza perspettiva siewja fir-rigward tar-riskju generali tal-espożizzjoni għall-vaċċin fi stadji differenti tat-tqala, ir-riskju teoretiku, u minħabba li huwa impossibbli li wieħed juri li r-riskju huwa żero, il-MAH ippropona li t-tqala kkonfermata tibqa' kontraindikazzjoni għall-għoti tal-vaċċin li fih ir-rubella.

Is-CHMP innota li minħabba li t-tilqim bil-vaċċin tal-ħosba, tal-gattone u tar-rubella huwa ġeneralment kontraindikata fin-nisa tqal hija disponibbli biss dejta limitata dwar l-abort spontanju, il-malformazzjonijiet u s-sindromu tar-rubella kongenitali fit-trabi wara t-tilqim bi Priorix. L-analiżi tad-dejta dwar il-farmakovigilanza u dik ippubblikata ma tindikax riskju ta' CRS f'nisa mlaqqma b'mod aċċidentali, li jkunu tqal jew li ħarġu tqal ftit wara t-tilqim bi Priorix. Dejta ppubblikata dwar nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal u li ngħataw it-tilqima fir-reġjun tal-Amerika Ċentrali u l-Amerika t'Isfel ma turi l-ebda riskju jew riskju żgħir ħafna (0-0.2 %) ta' CRS wara t-tilqim ta' nisa li ma kinux jafu li huma tqal b'vaċċin li kien fih ir-rubella. Ir-riskju teratoġeniku teoretiku wara t-tilqim għar-rubella ġie stmat li huwa 0.5 % waqt l-ewwel tliet xhur u jitla' sa 1.6 %, jekk il-vaċċin jingħata bejn ġimgħa u ġimgħatejn qabel u erba' sa sitt ġimgħat wara t-tnissil. Minħabba dan ir-riskju teratoġeniku teoretiku, fl-2011 il-WHO irrakkomandat li t-tilqim kontra r-rubella fin-nisa tqal għandu jiġi evitat fil-prinċipju, u n-nisa li għandhom il-ħsieb li jkollhom it-tfal għandhom jiġu avżati sabiex jistennew xahar wara t-tilqim kontra r-rubella. Minħabba li għad hemm riskju teratoġeniku teoretiku marbut mal-vaċċini li fihom ir-rubella sar qbil li dan il-grupp ferm vulnerabbli m'għandux jitqiegħed f'riskju.

Għaldaqstant, is-CHMP kien tal-fehma li d-dikjarazzjoni "tqala" bħala kontraindikazzjoni kienet konformi mal-kontraindikazzjoni approvata ta' vaċċini oħrajn tal-MMR. Fil-preżent m'hemm l-ebda informazzjoni sabiex wieħed jikkonkludi li hemm xi riskju teratoġeniku wara t-tilqim b'vaċċini tal-MMR iżda t-ħassib teoretiku jibqa'. Ir-riskju għat-tilqim kontra l-ħosba (iż-żieda ta' abort spontanju ta' fetu mejjet) huwa indikat li m'huwiex magħruf.

Is-CHMP innota wkoll li hemm xi dejta ppubblikata fil-preżent li tista' tiġġustifika t-tneħħija tal-kontraindikazzjoni assoluta għal nisa tqal mill-vaċċini tal-MMR minħabba li huwa mifhum li għalkemm it-tilqim ta' nisa tqal m'huwiex irrakkomandat, f'xi każijiet individwali l-benefiċċju tat-tilqim ta' mara tqala jista' jkun akbar mir-riskju. Din tista' tenħtieġ li tkun riveduta għall-prodotti kkonċernati kollha.

Sezzjoni 4.4 – Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sabiex tkun konformi mal-linja gwida tal-SmPC il-kumpanija pproponiet li:

- tnaqqas paragrafu twil dwar l-użu ta' epinephrine b'dikjarazzjoni ġenerali dwar id-disponibbiltà ta' kura medika xierqa u sorveljanza wara l-għoti tal-vaċċin.
- tadatta l-kliem dwar suġġetti HIV+ u s-sensittività eċċessiva għall-komponenti tal-vaċċin sabiex tallinjahom mas-sezzjoni 4.3.
- tħassar il-kliem dwar l-età tat-tilqim (kopert f'sezzjoni 4.2)

Il-Kumpanija ssuġġeriet ukoll li tirranġa l-kliem tal-paragrafu dwar il-purpura tromboċitopenika idjopatika (idiopathic thrombocytopenic purpura - ITP).

Is-CHMP irrakkomanda r-riformulazzjoni ta' xi wħud mid-dikjarazzjonijiet u ż-żieda ta' sottotitoli sabiex ikun hemm distinzjoni ċara bejn kull prekawzjoni (jiġifieri tromboċitopenja, pazjenti immunokompromessi, u t-trażmissjoni).

Minhabba li m'hemm l-ebda dejta ta' immunogenicità disponibbli dwar l-effett tal-użu profilattiku ta' antipiretici kien irrakkomandat li l-paragrafu dwar l-għoti ta' Priorix lil individwi b'disturbi fis-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS) jiġi fformulat mill-ġdid kif ġej "Għandha tintuża kawtela fl-għoti ta' PRIORIX lil individwi b'disturb tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS), suxxettibbiltà għal aċċessjonijiet bid-deni jew bi storja ta' aċċessjonijiet fil-familja. Dawk li jkunu tlaqqmu u li fil-familja kellhom każijiet ta' aċċessjonijiet bid-deni għandhom ikunu segwiti mill-qrib."

Is-CHMP qabel li s-sentenza rigward in-nuqqas ta' tolleranza għall-fruttożju għandha tinbidel minn "Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' nuqqas ta' tolleranza għall-fruttożju m'għandhomx jieħdu din il-medicina." għal "Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' nuqqas ta' tolleranza għall-fruttożju m'għandhomx jitlaqqmu bi PRIORIX minhabba li fih is-sorbitol".

Ġie deciż li titneħħa d-dikjarazzjoni dwar it-tqala minn 4.4 peress li skont il-linja gwida dwar il-valutazzjoni tar-riskju ta' prodotti mediċinali fuq ir-riproduzzjoni fil-bniedem u t-treddigh: mid-dejta għat-tikkettar (EMA/CHMP/203927/200), ir-referenza għat-tqala għandha ssir biss fis-sezzjoni 4.3 u 4.6.

Minhabba l-possibbiltà akbar ta' tromboċitopenja wara infezzjoni naturali, il-benefiċċji tat-tilqim spiss jisbqu r-riskji ta' tromboċitopenja sintomatika severa kkawżata mit-tilqim. Għaldaqstant is-CHMP irrakkomanda li jiżdied it-tagħrif minn analiżi sistematika reċenti li "tromboċitopenja assoċjata mal-MMR hija rari u ġeneralment limitata għall-individwu". Barra minn hekk, għaċ-ċarezza, is-CHMP qabel li jissostitwixxi l-proposta tal-kumpanija "F'każijiet bħal dawn, ir-riskju-il-benefiċċju tat-tilqim bi Priorix għandu jkun evalwat b'attenzjoni" bi "Il-pazjenti bi tromboċitopenja eżistenti jew b'passat ta' tromboċitopenja wara t-tilqim kontra l-ħosba, il-gattone jew ir-rubella għandhom jitlaqqmu b'kawtela"

Il-MAH bidel xi ftit it-test propost u l-kliem finali li qabel miegħu s-CHMP huwa:

"Ġew irrappurtati każijiet ta' aggravar ta' tromboċitopenja u każijiet ta' ripetizzjoni ta' tromboċitopenja f'pazjenti li sofrew minn tromboċitopenja wara l-ewwel doża wara t-tilqim b'vaċċini ħajjin tal-ħosba, tal-gattone u tar-rubella. It-tromboċitopenja assoċjata mal-MMR hija rari u ġeneralment limitata għall-individwu. F'pazjenti bi tromboċitopenja eżistenti jew b'passat ta' tromboċitopenja wara t-tilqim kontra l-ħosba, il-gattone jew ir-rubella r-riskju-il-benefiċċju tal-għoti ta' PRIORIX għandu jkun evalwat b'attenzjoni. Dawn il-pazjenti għandhom jitlaqqmu b'kawtela u preferibbilment permezz tat-tilqim taħt il-ġilda".

Is-CHMP ikkunsidra li l-paragrafu dwar l-immunosoppressjoni propost mill-MAH ma kienx aktar validu u għalhekk kien propost li jiġi fformulat mill-ġdid. Il-MAH aċċetta t-test il-ġdid u żied ukoll sentenza dwar il-monitoraġġ ta' dawn il-pazjenti li ġiet approvata mis-CHMP. Il-kliem finali li kien hemm qbil dwaru huwa:

"Il-pazjenti immunokompromessi li m'għandhom l-ebda kontraindikazzjoni għal din it-tilqima (ara sezzjoni 4.3) jistgħu ma jkollhomx rispons tajjeb daqs il-pazjenti immunokompetenti, għalhekk xi wħud minn dawn il-pazjenti jistgħu jieħdu l-ħosba, il-gattone jew ir-rubella f'każ ta' kuntatt, minkejja li jkunu ngħataw il-vaċċin kif xieraq. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu ssorveljati b'attenzjoni għal sinjali ta' ħosba, parotite u rubella."

Rigward il-paragrafu dwar it-trażmissjoni l-proposta tal-MAH kienet fil-prinċipju meqjusa aċċettabbli mis-CHMP bl-inklużjoni li mhux biss it-tneħħija faringali tar-rubella iżda wkoll tal-ħosba hija magħrufa li titfaċċa. Il-MAH emenda l-parti korrispondenti skont dan u żied ukoll sentenza oħra li tirrifletti t-trażmissjoni transplaċentali ddokumentata. Dan kien approvat mis-CHMP. Il-kliem finali li kien hemm qbil dwaru huwa:

"It-trażmissjoni tal-virus tal-ħosba u tal-gattone minn dawk li jitlaqqmu lil kuntatti suxxettibbli qatt ma ġiet iddokumentata. It-tneħħija faringali tal-virus tar-rubella u tal-ħosba hija magħrufa li sseħħ madwar sebgħa sa 28 jum wara t-tilqima bl-ogħla tneħħija tkun madwar il-11-il jum. Madankollu

m'hemm l-ebda evidenza ta' trażmissjoni ta' dawn il-virusijiet tal-vaċċin imneħħija lil kuntatti suxxettibbli. It-trażmissjoni tal-virus tal-vaċċin tar-rubella lit-tfal permezz tal-ħalib tas-sider kif ukoll it-trażmissjoni transplaċentali ġiet iddokumentata mingħajr ebda evidenza ta' mard kliniku."

Sezzjoni 4.5 – Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Studji kliniċi urew li Priorix jista' jingħata fl-istess waqt mal-vaċċin tal-ġidri r-riħ attenwat, il-vaċċin DTPa-IPV u l-vaċċin ikkombinat tal-epatite A/B (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington and Goa, 2003). Aktar reċenti Priorix ingħata flimkien ma' vaċċini tal-*Haemophilus influenzae* tat-tip b (Hib) u vaċċini konjugati meningokokkali C kif ukoll ingħata flimkien mal-vaċċin mhux attiv tal-epatite A u mal-vaċċin konjugat pnemkokkali 7-valenti. Id-dejta disponibbli ma tindika l-ebda interferenza klinikament rilevanti fir-rispons tal-antikorpi għal kull antigenu individwali (Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008).

Xi vaċċini li jistgħu jingħataw flimkien ma' Priorix huma elenkati fl-SmPC tal-Belġju, tal-Bulgarija, ta' Ċipru, tad-Danimarka, tal-Estonja, ta' Franza, tal-Lussemburgu, ta' Malta, tal-Pajjiżi I-Baxxi, tal-Polonja, tar-Rumanija u tar-Renju Unit. Il-MAH ippropona li juża sentenza ġenerali u li ma jelenkax il-vaċċini differenti.

Is-CHMP innota li fil-parti l-kbira tal-provi kliniċi li investigaw l-għoti ta' Priorix ma' vaċċini oħrajn m'hemmx CSRs disponibbli iżda biss referenzi għal-letteratura. Id-dejta disponibbli ma tissuggerixxi li l-għoti flimkien ta' dawn il-vaċċini għandu xi effett fuq l-immunogeniċità u s-sigurtà tal-antigeni ttestjati. Madankollu, minħabba li qegħdin jiġu żviluppati vaċċini ġodda u kumplessi ferm għat-tfal kien irrakkomandat li ssir lista tal-vaċċini li jistgħu jingħataw flimkien minflok li ssir dikjarazzjoni ġenerali dwar l-għoti flimkien ma' vaċċini oħrajn.

Il-MAH emenda dan il-paragrafu skont ir-rakkomandazzjoni tas-CHMP u żied ukoll vaċċin ieħor fil-lista (il-vaċċin konjugat pnemkokkali 10-valenti). Dan kien approvat mis-CHMP wara l-analiżi u l-valutazzjoni tar-rapport tal-istudju kliniku li ġie pprezentat in sostenn tal-għoti ta' Priorix flimkien ma' dan il-vaċċin. Il-kliem finali li kien hemm qbil dwaru huwa:

"PRIORIX jista' jingħata fl-istess waqt (iżda f'postijiet differenti ta' injezzjoni) ma' kull wieħed minn dawn il-vaċċini monovalenti jew ikkombinati li ġejjin [inklużi vaċċini eksavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: il-vaċċin tad-difterite-tetnu-pertussis aċċellari (DTPa), il-vaċċin tal-Haemophilus influenzae tat-tip b (Hib), il-vaċċin tal-poljo mhux attiv (IPV), il-vaċċin tal-epatite B (HBV), il-vaċċin tal-epatite A (HAV), il-vaċċin konjugat meningokokkali serotip C (MenC), il-vaċċin tal-ġidri r-riħ zoster (VZV), il-vaċċin tal-poljo orali (OPV) u l-vaċċin konjugat pnemkokkali 10-valenti skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali. Jekk ma jingħatawx fl-istess ħin, huwa rrakkomandat perjodu ta' mill-inqas xahar bejn l-għoti ta' PRIORIX u vaċċini attenwati ħajjin oħrajn. M'hemmx dejta li tappoġġja l-użu ta' PRIORIX ma' xi vaċċini oħrajn."

Rigward il-posponiment tat-tilqim fis-sugġetti li ngħataw gammaglobulini tal-bniedem jew trasfużjoni tad-demmi is-CHMP kien tal-fehma li għandu jkun irrakkomandat perjodu itwal bejn l-immunoglobulina jew prodotti oħrajn tad-demmi u t-tilqim sussegwenti f'każ ta' għoti ta' doża għolja bħal dik li tingħata f'pazjenti li jkollhom il-Marda ta' Kawasaki (2g/kg). Il-kliem ta' dan il-paragrafu ġie emendat kif ġej: *"F'sugġetti li ngħataw gammaglobulini tal-bniedem jew trasfużjoni tad-demmi, it-tilqim għandu jiġi pospost għal tliet xhur jew aktar (sa 11-il xahar) skont id-doża ta' globulini tal-bniedem mogħtija minħabba l-possibbiltà li l-vaċċin ma jaħdimx minħabba l-akkwist passiv ta' antikorpi tal-ħosba, tal-gattone u tar-rubella"*.

Sezzjoni 4.6 – Fertilità, tqala u treddigh

Fertilità

Is-sentenza nbidlet skont ir-rakkomandazzjoni tal-QRD u tinqara "PRIORIX ma ġiex evalwat fl-istudji dwar il-fertilità".

Tqala

Priorix huwa kontraindikant fit-tqala iżda minħabba li fil-preżent m'hemm l-ebda informazzjoni sabiex wieħed jikkonkludi li hemm riskju teratoġeniku wara t-tilqim bil-vaċċini tal-MMR kien hemm qbil dwar il-kliem li ġej: "PRIORIX huwa kontraindikant waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Madankollu l-ħsara lill-fetu ma ġiex iddokumentata meta l-vaċċini tal-ħosba, tal-gattone u tar-rubella ngħataw lil nisa li ma kinux jafu li jinsabu fl-istudji bikrija tat-tqala".

Nisa li Jista' Jkollhom it-Tfal

Fl-SmPC tal-Bulgarija, Ċipru, l-Estonja, Malta u r-Renju Unit, huwa ddikjarat li t-tqala għandha tkun evitata għal xahar wara t-tilqim meta mqabbel ma' tliet xhur fl-SmPC tal-pajjiżi involuti fl-MRP u f'pajjiżi oħra. Il-Kumitat Konsultattiv dwar il-Prattiki tal-Immunnizzazzjoni (Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP) qassar il-perjodu ta' rakkomandazzjoni tiegħu fl-2001 sabiex tkun evitata t-tqala wara li persuna tingħata l-vaċċin li fih ir-rubella minn tliet xhur għal 28 ġurnata minħabba li ma kien ġie identifikat l-ebda każ ta' CRS fost it-trabi li twieldu lil nisa li tlaqqmu b'mod aċċidentali kontra r-rubella fi żmien tliet xhur jew kmieni fit-tqala (Ċentru għall-Kontroll u l-Prevenzjoni tal-Mard, 2001). Madankollu, minħabba li ma sarux studji bi Priorix f'nisa tqal il-MAH ippropona li t-tqala għandha tkun evitata sa tliet xhur wara t-tilqima.

Is-CHMP innota li minħabba dan ir-riskju teratoġeniku teoretiku, il-WHO rrakkomandat fl-2011 li t-tilqim ta' nisa tqal kontra r-rubella għandu jkun evitat fil-prinċipju, u n-nisa li jkollhom il-ħsieb li jkollhom it-tfal għandhom ikunu avżati sabiex jistennew xahar wara t-tilqim kontra r-rubella. Sabiex ikun konformi mar-rakkomandazzjonijiet tal-WHO is-CHMP kien tal-opinjoni li l-ittardjar tat-tqala għandu jinbidel minn tliet xhur għal xahar wara t-tilqim.

Il-kliem finali li kien hemm qbil dwaru huwa: "Nisa li għandhom il-ħsieb li joħroġu tqal għandhom ikunu avżati li jistennew xahar wara t-tilqima bi PRIORIX. Għalkemm in-nisa għandhom jiġu mistoqsija dwar jekk ikollhomx bidu ta' tqala qabel jitlaqqmu, mhumiex meħtieġa testijiet ta' skrining sabiex tkun eskluża t-tqala. It-tilqim aċċidentali ta' nisa li ma jkunux jafu li huma tqal bi PRIORIX m'għandux ikun raġuni għat-terminazzjoni tat-tqala".

Treddigh

Il-MAH iddikjara li m'hemmx biżżejjed esperjenza fl-użu ta' Priorix f'nisa li jkunu qegħdin iredgħu u li t-tilqim ta' nisa li jkunu qegħdin iredgħu jista' jkun ikkunsidrat jekk il-benefiċċju tat-tilqim jiżboq ir-riskju.

Is-CHMP innota li m'hemmx riskji teoretiċi ta' tilqim waqt it-treddigh. Anki jekk il-virus tal-vaċċin jiġi trażmess, l-infezzjoni hija ħafifa u limitata għall-individwu (ACIP 2011). Għaldaqstant kien issuġġerit li l-kontenut tal-paragrafu jinbidel kif xieraq. It-tilqim ta' nisa li jkunu qegħdin iredgħu bil-vaċċini tal-ħożba, tal-gattone jew tar-rubella ma ġiex relatat ma' xi problema ta' sigurtà għan-nisa jew għat-trabi tagħhom, għalkemm hemm esperjenza limitata bi Priorix waqt it-treddigh. Jekk ikun ikkonfermat jew issuspettat biss li t-tarbija hija immunodeficijenti, għandhom jiġu kkunsidrati r-riskji u l-benefiċċji tat-tilqim tal-omm li tredda'. Barra minn hekk kien iddikjarat li l-parir dwar it-treddigh għandu jkun aktar ċar fir-rigward tar-rakkomandazzjonijiet differenti għat-tilqim tan-nisa bi tfal bi jew mingħajr immunodeficijenza.

Il-MAH implimenta l-kummenti kollha magħmula mis-CHMP u l-kliem finali li kien hemm qbil dwaru kien: "Hemm esperjenza limitata bi PRIORIX waqt it-treddigh. L-istudji urew li nisa li jreddgħu wara li kellhom tarbija mlaqqma b'vaċċini tar-rubella ħajjin attenwati jstgħu jnixxu l-virus fil-ħalib

tas-sider u jitrażmettuh lit-trabi li jreddgħu mingħajr evidenza ta' xi mard sintomatiku. F'każ biss li jiġi kkonfermat jew issuspettat li t-tarbija tkun immunodeficijenti, għandhom ikunu evalwati r-riskji u l-benefiċċji tat-tilqim tal-omm (ara sezzjoni 4.3)".

Sezzjoni 4.8 – Effetti mhux mixtieqa

Id-differenzi ewlenin bejn l-SmPC armonizzat propost u l-informazzjoni nazzjonali dwar il-prodott jirrigwardaw id-deskrizzjoni tar-rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. Sabiex jikkonforma mal-linja gwida tal-SmPC il-MAH ippropona lista tar-reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA. Barra minn hekk il-MAH ippropona li jhassar il-kliem dwar l-istudji komparattivi li urew incidenza statistikament sinifikanti aktar baxxa ta' uġiġħ, ħmura u nefha fis-sit tal-injezzjoni bi Priorix meta mqabbel mal-prodott ta' referenza (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington and Goa, 2003). Skont il-linja gwida tal-SmPC, l-SmPC jipprovdi informazzjoni dwar prodott mediċinali partikolari; għaldaqstant m'għandux jinkludi referenzi għal prodotti mediċinali oħrajn.

Is-CHMP qabel li l-lista ta' reazzjonijiet avversi rrappurtati mill-provi kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq kienet riflessa kif xieraq fl-SmPC armonizzat propost. Il-MAH madankollu ntalab jikkunsidra l-istrutturar mill-ġdid tas-sezzjoni 4.8 skont il-linja gwida tal-SmPC sabiex jipprovdi informazzjoni ċara u faċilment aċċessibbli (sommarju tal-profil ta' sigurtà, lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi, deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi).

Barra minn hekk minħabba li kien hemm nuqqas ta' konsistenza mal-fuljett ta' tagħrif il-MAH intalab iżid "*ħosba atipika ħafifa jew attenwata*" fis-sezzjoni 4.8 taħt infezzjonijiet u infestazzjonijiet. Barra minn hekk, fin-nota ta' referenza għall-enċefalite l-MAH intalab iżid ir-riskju tal-enċefalite wara infezzjoni tal-gattone, "*gattone: 2-4 f'1000 każ*". Fl-aħħar nett, il-kliem "*avvenimenti avversi*" ġie sostitwit b"*reazzjonijiet avversi*" fis-sezzjoni kollha skont il-kummenti tal-QRD.

Il-MAH għamel it-tibdiliet kollha msemmija hawn fuq iżda sabiex ikun konsistenti mal-SmPCs tal-vaċċini kollha tal-GSK il-MAH talab li jkompli jipprezenta r-reazzjonijiet avversi bħala lista b'distinzzjoni bejn ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati fil-provi kliniċi u r-reazzjonijiet avversi rrappurtati wara t-tqegħid fis-suq. Is-CHMP aċċetta din il-ġustifikazzjoni.

Sezzjoni 5.1 – Karatteristiċi farmakodinamiċi

Skont il-linja gwida tal-SmPC, it-test m'għandux jinkludi referenza għal prodotti mediċinali oħrajn, għalhekk il-MAH ippropona li jhassar referenza dwar ir-riżultat ta' studji komparattivi li kienu jinsabu fl-SmPC ta' xi Stati Membri.

Is-CHMP innota li l-esperjenza klinika attwali bi Priorix hija limitata għat-tfal u ma saret l-ebda prova fl-adolesxenti u fl-adulti. Għaldaqstant, għandha tiżdied dikjarazzjoni dwar l-użu fl-adolesxenti u fl-adulti.

Il-MAH intalab jikkunsidra li jinkludi ħarsa ġenerali tal-valutazzjoni tal-immunogeniċità fit-trabi mlaqqma f'età ta' taħt it-12-il xahar, b'ċifri speċifiċi għal kull xahar, jekk dawn ikunu disponibbli, għall-ewwel doża, kif ukoll ħarsa ġenerali tal-valutazzjoni ta' doża oħra bikrija. Għal din ir-raġuni u sabiex tirrifletti l-aktar informazzjoni reċenti, id-dejta dwar l-immunogeniċità kienet iddifferenzjata bejn żewġ gruppi: "*Rispons immunitarju fi tfal ta' 12-il xahar u aktar*" u "*Rispons immunitarju fi tfal ta' disa' sa 10 xhur*".

Il-MAH intalab jikkunsidra li jżid ħarsa ġenerali tal-valutazzjoni tal-immunogeniċità tal-vaċċin (provi kliniċi), u li jżid iċ-ċifri tal-effikaċja tal-vaċċin ukoll, jekk huma disponibbli, jew li jsemmi n-nuqqas tagħhom. Rispons seropożittiv minn ELISA ma jirrapprezentax neċessarjament protezzjoni, b'mod

speċjali għall-gattone. Id-dejta dwar l-effikaċja tal-vaċċin għandha tagħmel distinzjoni bejn doża waħda jew tnejn. F'dawn l-aħħar għaxar snin, ġew irrappurtati bosta tifqigħat ta' gattone f'popolazzjonijiet imlaqqma ħafna (żewġ doži). Għadd ta' studji ddokumentaw riskju akbar li wieħed jiżviluppa l-gattone aktar ma jgħaddi żmien wara t-tilqima (Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009), u dejta mir-Renju Unit tindika li l-effikaċja tal-vaċċin tista' tonqos aktar ma wieħed jikber fl-età, li aktarx jirrifletti t-tul ta' żmien minn meta wieħed ikun ha t-tilqima (Cohen et al., 2007). Ġie ssuġġerit ukoll li l-effikaċja tal-vaċċin tal-gattone hija aktar baxxa f'ambjenti fejn hemm trażmissjoni għolja (Brockhoff 2004). Il-MAH intalab iżid xi ftit informazzjoni dwar din il-kwistjoni. Madankollu, l-ebda wieħed mill-istudji fuq il-post (ta' tifqigħat) ipprezentati mill-MAH ma ta dejta speċifika għal Priorix. Għalhekk, ma kienx hemm dejta speċifika għal Priorix dwar l-effikaċja fil-każ tal-gattone u s-CHMP approva l-kummenti ġenerali proposti mill-MAH.

Fl-aħħar nett, is-CHMP talab li r-rati ta' serokonverżjoni mogħtija jiġu sostitwiti b'dejta aktar reċenti rrappurtata għall-formulazzjoni mingħajr Albumina tas-Serum Umana (Human Serum Albumin-free - HSA-free) ta' Priorix u staqsa wkoll lill-MAH jekk hemmx xi dejta dwar l-immunogeniċità disponibbli għall-formulazzjoni mingħajr Albumina tas-Serum Umana (HSA-free) fit-tfal ta' taħt it-12-il xahar. Il-MAH bidel ir-rati ta' serokonverżjoni u qal li d-dejta dwar tfal ta' taħt it-12-il xahar għadha ġejja minħabba li bħalissa qed isir xi studju.

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif

Billi

- l-għan tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-Detentur(i) tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ġew ivvalutati skont id-dokumentazzjoni pprezentata u d-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat

is-CHMP irrakkomanda l-emendar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Priorix u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).