

Príloha II

***Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne
charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii
pre používateľov predložené Európskou agentúrou pre lieky***

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia vakcíny Priorix a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Priorix je kombinovaná vakcína vysušená zmrazením (živá) proti osýpkam (*measles*, M), mumpsu (M) a rubeole (R). Lieková forma a sila je rovnaká vo všetkých krajinách. Vakcína je lyofilizovaný vakcínový prípravok, ktorý sa pred použitím rozpúšťa v osobitne dodávanom sterilnom rozpúšťadle (voda na injekcie).

Vakcína Priorix je vnútroštátne povolená v 20 krajinách a pomocou postupu vzájomného uznávania je povolená v 9 krajinách. Súhrn charakteristických vlastností lieku prijatý v členských štátoch pomocou postupu vzájomného uznávania a v členských štátoch prostredníctvom vnútroštátnych postupov je trochu odlišný. Účelom tohto postúpenia veci podľa článku 30 je harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku v rámci členských štátov EÚ pre vakcínu Priorix a súvisiace názvy.

• **Klinické aspekty**

Celkovo držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizovaný text zostavený predovšetkým na základe jedného textu schváleného v postupe vzájomného uznávania s určitými zmenami a doplneniami. Navyše, informácie o lieku boli predložené pomocou najnovšej verzie vzorového dokumentu QRD, verzia 2, publikovanej dňa 12. októbra 2011.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

Vakcína Priorix je indikovaná na aktívnu imunizáciu proti osýpkam, mumpsu a rubeole. Schválená dolná veková hranica indikovaná na použitie vakcíny Priorix sa v rámci jednotlivých členských štátoch EÚ pohybovala od 9 mesiacov do 15 mesiacov, odrážajúc v niektorých prípadoch vnútroštátne odporúčania na bežnú vakcináciu proti MMR.

Imunogenita vakcíny Priorix sa hodnotila v niekoľkých klinických skúšaníach u detí vo veku 12 až 24 mesiacov, 11 až 23 mesiacov a 9 až 12 mesiacov.

Na základe hodnotenia všetkých údajov držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol zjednotiť indikáciu vakcíny Priorix pre deti vo veku od 9 mesiacov veku s použitím tohto textu: „Vakcína *PRIORIX* je indikovaná na aktívnu imunizáciu detí od veku 9 mesiacov alebo starších, dospievajúcich a dospelých proti osýpkam, mumpsu a rubeole.“

Výbor CHMP vzal na vedomie, že nedávne údaje z vypuknutia ochorenia vo Francúzsku indikujú, že najvyšší výskyt infekcií osýpok bol pozorovaný u dojčiat mladších ako 1 rok, nasledovaných deťmi vo veku medzi jedným a dvoma rokmi. Miery výskytu medzi prípadmi v oboch týchto vekových kategóriách boli vyššie ako 50, resp. 45 prípadov na 100 000. V porovnaní s rokom 2009 bol u dojčiat mladších ako jeden rok počet prípadov v roku 2010 viac ako trojnásobný a zvýšil sa päťnásobne u dospelých vo veku 20 – 29 rokov. Z prípadov oznámených v roku 2010 bolo skoro 30 % hospitalizovaných a vyššia závažnosť tohto ochorenia bola pozorovaná u dojčiat mladších ako jeden rok a dospelých starších ako 20 rokov s príslušnými podielmi hospitalizovaných prípadov 38 %, resp. 46 %. Vakcinácia detí od veku 9 mesiacov vyššie je preto jedným z nástrojov, ako také vypuknutia epidémie kontrolovať.

Údaje o imunogenite však jasne ukazujú, že nižšie odpovede protilátok proti osýpkam a mumpsu sa pozorujú u detí vo veku 9 až 11 mesiacov v čase základnej (primárnej) imunizácie než u starších detí, čo je pravdepodobne spôsobené cirkulujúcimi materskými protilátkami alebo

nezrelosťou imunitného systému. Preto je druhá dávka, ideálne podávaná 3 mesiace po prvej dávke, v tejto vekovej skupine povinná, aby sa zaistila primeraná ochrana proti osýpkam, mumpsu a rubeole.

Na záver možno konštatovať, že na základe týchto klinických údajov je potvrdená dolná hranica veku tejto indikácie, no keďže imunitná odpoveď po jednej dávke vakcíny Priorix je nižšia u detí mladších ako 12 mesiacov, bol vložený odkaz na časti 4.2, 4.4 a 5.1. Konkrétne: „*O použití u dětí vo věku 9 až 12 měsíců se dozvíte v částech 4.2, 4.4 a 5.1.*“

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež zaradil do tejto časti vetu: „*Použitie vakcíny PRIORIX má byť založené na oficiálnych odporúčaníach.*“, ale výbor CHMP sa dohodol na jej presune na začiatok časti 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania, lebo podľa usmernenia o súhrne charakteristických vlastností lieku zo septembra 2009 spadajú odkazy na oficiálne odporúčania do časti 4.2.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Pre všetky krajiny je dávka rozpustenej vakcíny Priorix 0,5 ml. Vakcína Priorix sa podáva subkutánnou injekciou, hoci sa môže podávať aj intramuskulárnou injekciou. Intramuskulárny spôsob podávania je povolený vo všetkých členských štátoch okrem Holandska. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tiež navrhol pridať osobitnú podčasť o pediatrickej populácii podľa usmernenia o súhrne charakteristických vlastností lieku.

Výbor CHMP odsúhlasil, že odporúčania na dávkovanie sú prijateľné, no s cieľom poskytnúť zdravotníckym pracovníkom jasné pokyny bol navrhnutý text s výraznejšou štruktúrou (t. j. rozčlenenie odporúčaní podľa vekových skupín).

Čo sa týka intramuskulárnej cesty podania, aktualizovaná klinická dokumentácia neposkytla žiadne informácie, tie však boli poskytnuté v pôvodnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh.

Intramuskulárna cesta podania sa pôvodne skúmala u malého počtu osôb (N = 40) s mierami sérokonverzie proti osýpkam, mumpsu a rubeole 96,7 %, 97,5 %, resp. 100 %. Geometrické priemerné titry (GMT) pre osoby so sérokonverziou boli 2431,9 mIU/ml, 1010,0 U/ml a 67,1 IU/ml pre protilátky proti osýpkam, mumpsu, resp. rubeole, ktoré boli o trochu nižšie než hodnoty nahlásené po podkožnom podávaní (2958 mIU/ml, 1400 U/ml, resp. 73 IU/ml). Hoci o tom existujú len obmedzené údaje, vzalo sa na vedomie, že intramuskulárna cesta podania je štandardným spôsobom v mnohých členských štátoch. Navyše, skúsenosti s inými vakcínami proti osýpkam, mumpsu a rubeole (MMR) alebo proti osýpkam, mumpsu, rubeole a ovčím kiahňam (MMRV) nenaznačujú negatívny vplyv na imunitnú odpoveď alebo bezpečnostný profil po intramuskulárnej injekcii. U pacientov s trombocytopéniou alebo inou poruchou zrážania krvi sa odporúča podkožné podávanie, a teda bolo vložené vyjadrenie k tejto problematike.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Osoby s nedostatočnou imunitou

Veľké rozdiely v schválených súhrnoch charakteristických vlastností lieku sa týkajú podávania vakcíny Priorix osobám infikovaným vírusom HIV. Systematické posudky bezpečnosti, imunogenity a účinnosti vakcinácie proti osýpkam u detí nakazených vírusom HIV odhalili, že oslabený vírus očkovacej látky proti osýpkam môže spôsobiť závažné komplikácie alebo fatálne ochorenie u pacientov infikovaných HIV so závažne oslabenou imunitou. Navyše, odpoveď protilátok na vakcínu proti osýpkam klesá so zvýšenou úrovňou imunosupresie. Súvislosť medzi chýbajúcimi špecifickými protilátkami proti vírusu osýpok po očkovaní a nízkym počtom CD⁺ T-lymfocytov (< 600 buniek/mm³) sa uviedla v publikovaných štúdiách (Moss a kol. 2003).

U detí infikovaných vírusom HIV, u ktorých nie sú dôkazy o imunopresii, bola vakcína proti osýpkam bezpečná a riziko ochorenia vyvolaného vírusom vakcíny je veľmi nízke. Vzhľadom na ťažký priebeh infekcie vírusom osýpok divokého typu u pacientov s pokročilou infekciou HIV Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odporúča bežne vakcinovať potenciálne citlivé, asymptomatické HIV-pozitívne deti a dospelých.

V prípade vírusov vakcín proti mumpsu a rubeole sa nezistilo, že by u osôb infikovaných HIV spôsobovali vážne komplikácie, ale keďže je u nich prínos nepravdepodobný a mohli by sa vyskytnúť komplikácie, osoby so závažne zníženou imunitou sa očkovať nemajú.

Výbor CHMP bol toho názoru, že vyjadrenie o osobách s humorálnym a celulárnym deficitom bolo primerané a v súlade so schválenými kontraindikáciami iných vakcín proti MMR. Pokiaľ ide o HIV, neexistuje spoločné európske usmernenie ku klasifikácii CD4+ pre % CD4+ alebo počet buniek. Klasifikácia WHO ochorení súvisiacich s HIV u dospelých a detí publikovaná v roku 2006 uvádza toto:

„Imunologické kritériá na diagnostikovanie pokročilej choroby spôsobenej HIV u detí mladších ako päť rokov so závažnou infekciou HIV:

%CD4+ <25 u detí mladších ako 12 mesiacov,

%CD4+ <20 u detí vo veku 12 – 35 mesiacov,

%CD4+ <15 u detí vo veku 36 – 59 mesiacov.”

Okrem toho existujú hlásenia encefalitídy spôsobenej vírusom osýpok po očkovaní vakcínou MMR u detí s vrodenou (primárnou) imunodeficienciou a dysgamaglobulinémiou (pozri Bitnun a kol. 1999 Clin. Infect Dis).

Celkove možno uviesť, výbor CHMP podporil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, ktorý znel: *„Humorálny alebo celulárny imunodeficit (vrodený alebo získaný) vrátane hypogamaglobulinémie, dysgamaglobulinémie a AIDS alebo symptomatickej infekcie HIV alebo vekovo špecifický percentuálny podiel CD4+ T-lymfocytov <25 %”*. Usúdilo sa však, že je potrebné zahrnúť vekovo špecifické %CD4+ podľa usmernenia WHO, keďže vakcinácia detí od veku 9 mesiacov je indikovaná.

Výbor CHMP tiež usúdil, že na základe vedeckého pokroku a dôležitých poznatkov z imunológie vyžaduje kontraindikácia pre ľudí so zníženou imunitou celkovú zmenu znenia pri všetkých vakcínach proti MMR. Mohlo by byť potrebné preskúmať to v prípade všetkých vakcín, ktorých sa to týka.

Gravidita

Vakcína Priorix je u gravidných žien kontraindikovaná. Počas diskusie výboru CHMP sa vyskytla otázka, prečo by sa „gravidita“ mala naďalej uvádzať ako kontraindikácia. S cieľom získať dôkladnejší pohľad na možné poškodenie vakcináciou proti MMR počas gravidity alebo pred graviditou požiadal výbor CHMP držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby poskytol dôkazy z rozvinutých štúdií dohľadu a kontrolovaných štúdií, ktoré boli zamerané na spontánny potrat u žien citlivých na osýpky, mumps alebo rubeolu, riziko vrodených chýb a syndróm vrodenej rubeoly (CRS) u potomstva takých žien, údaje z ďalšieho sledovania u detí do 1 roka, ktoré sa narodili matkám citlivým na rubeolu.

Keďže vakcína Priorix je kontraindikovaná u gravidných žien, neboli pripravené žiadne intervenčné ani aktívne dohľadové aktivity. Databáza, ktorú poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sa vytvorila z údajov po uvedení vakcíny na trh z bezpečnostnej databázy držiteľa povolenia na uvedenie na trh a údajov z najnovšej publikovanej literatúry o vakcinácii gravidných žien vakcínou proti MMR. Údaje zo spontánnych hlásení a registra gravidít nenaznačovali obavy týkajúce sa bezpečnosti v spojitosti so samovoľným potratom alebo vrodenými chybami v súvislosti s nezámerným podávaním vakcíny Priorix gravidným ženám. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh

však poznamenal, že údaje sú veľmi obmedzené vzhľadom na kontraindikáciu uvádzanú v súčasnosti na označení obalu lieku.

Prirodzená infekcia vírusom rubeoly môže mať na graviditu ničivý vplyv a môže viesť k úmrtiu plodu, predčasnému pôrodu a radu vrodených chýb. Asi 85 % gravidít bude negatívne postihnutých, ak sa infekcia vírusom rubeoly vyskytne počas prvého trimestra. Oslabený kmeň vírusu v súčasnej vakcíne proti rubeole môže plod infikovať zriedkavo a neexistujú žiadne dôkazy o škodlivosti infekcie plodu vírusom vakcíny. Teoretické maximálne riziko CRS po podávaní vakcíny 1,6 % počas gravidity je omnoho nižšie než riziko väčších vrodených chýb nespôsobených CRS (Bozzo a kol., 2011).

Hoci dostupné údaje z literatúry zdôrazňujú cennú perspektívu vzhľadom na celkové riziko expozície vakcíny v rôznych štádiách gravidity, ide o teoretické riziko, a preto nie je možné dokázať, že toto riziko je nulové. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto navrhol, aby diagnostikovaná gravidita zostala kontraindikáciou pre podávanie vakcíny obsahujúcej vírus rubeoly.

Výbor CHMP usúdil, že keďže vakcinácia vakcínou proti osýpkam, mumpsu a rubeole je vo všeobecnosti kontraindikovaná u gravidných žien, k dispozícii sú len obmedzené údaje o samovoľnom potrate, chybách a vrodenom syndróme rubeoly u potomstva po vakcinácii vakcínou Priorix. Posúdenie farmakovigilancie (dohľadu nad liekmi) a publikovaných údajov nenaznačuje riziko CRS u nezámerne vakcinovaných žien, ktoré sú gravidné alebo otehotneli krátko po vakcinácii vakcínou Priorix. Publikované údaje o ženách v plodnom veku, ktoré boli vakcinované v oblasti Strednej a Južnej Ameriky, neukazujú žiadne alebo ukazujú len zanedbateľné riziko (0 – 0,2 %) CRS po vakcinácii žien, ktoré nevedeli, že sú gravidné, vakcínou obsahujúcou vírus rubeoly. Odhad teoretického rizika teratogenity po vakcinácii vakcínou proti rubeole bol 0,5 % počas prvého trimestra a do 1,6 %, ak sa vakcína podáva 1–2 týždne pred otehotnením a 4–6 týždňov po otehotnení. Vzhľadom na toto teoretické riziko teratogenity WHO v roku 2011 odporučila, aby sa vakcinácii gravidných žien vakcínou obsahujúcou vírus rubeoly principiálne zabránilo, a ženám, ktoré chcú otehotnieť, sa odporúča počkať s otehotnením 1 mesiac po vakcinácii proti rubeole. Keďže tu stále existuje teoretické riziko teratogenity v súvislosti s vakcínou obsahujúcou vírus rubeoly, došlo k zhode, že táto veľmi zraniteľná skupina nemá byť vystavená riziku.

Na záver dospel výbor CHMP k názoru, že uvedenie „gravidity“ ako kontraindikácie je v súlade so schválenou kontraindikáciou iných vakcín proti MMR. V súčasnosti neexistujú žiadne informácie, na základe ktorých by sa dalo usúdiť, že po vakcinácii vakcínou proti MMR vzniká riziko teratogenity, no teoretická obava zostáva. Riziko vakcinácie proti osýpkam (zvýšenie samovoľného potratu mŕtveho plodu) sa udáva ako neznáme.

Výbor CHMP tiež vzal na vedomie, že v súčasnosti existujú určité publikované údaje, ktoré by mohli odôvodniť zrušenie absolútnej kontraindikácie vakcín proti MMR u gravidných žien, keďže sa predpokladá, že napriek neodporúčanej vakcinácii gravidných žien by v určitých jednotlivých prípadoch prínos tejto vakcinácie gravidných žien mohol vyvážiť riziko. Mohlo by byť potrebné preskúmať to v prípade všetkých vakcín, ktorých sa to týka.

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

S cieľom zosúladiť s usmernením pre súhrny charakteristických vlastností lieku spoločnosť navrhla:

- skrátiť dlhý odsek o použití epinefrínu na všeobecné vyjadrenie o dostupnosti vhodnej liečby a dohľade po podaní vakcíny,
- upraviť text o HIV+ osobách a precitlivenosti na zložky vakcíny tak, aby bol v súlade s časťou 4.3,
- vypustiť text o veku pri vakcinácii (ktorý obsahuje časť 4.2).

Spoločnosť tiež navrhla zmenu znenia odseku o idiopatickej trombocytopenickej purpore (ITP, trombocytopénii).

Výbor CHMP odporučil zmenu poradia niektorých vyjadrení a pridanie hlavičiek, aby sa každé opatrenie jasne odlíšilo (t. j. trombocytopénia, imunokompromitovaní pacienti a prenos).

Keďže údaje o imunogenite týkajúce sa vplyvu profylaktického použitia antipyretík nie sú dostupné, odporúča sa, aby sa odsek o podávaní vakcíny Priorix osobám s ochorením centrálného nervového systému (CNS) zmenil takto: *„Primeranú pozornosť treba venovať podávaniu vakcíny PRIORIX osobám s ochorením centrálného nervového systému (CNS), citlivosťou na febrilné kŕče alebo anamnézou výskytu kŕčov v rodine. Vakcinované osoby s febrilnými kŕčmi v anamnéze sa majú pozorne sledovať.“*

Výbor CHMP odsúhlasil, že veta týkajúca sa intolerancie fruktózy sa má zmeniť z verzie: *„Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy tento liek nemajú užívať.“* na verziu: *„Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nemajú byť vakcinovaní vakcínou PRIORIX, keďže obsahuje sorbitol.“*

Bolo rozhodnuté o vypustení vyjadrenia o gravidite z časti 4.4, keďže podľa usmernenia o hodnotení rizika liekov na ľudskú reprodukciu a laktáciu: z údajov na označení obalu (EMA/CHMP/203927/200) má byť odkaz na graviditu uvedený len v častiach 4.3 a 4.6.

Vzhľadom na oveľa vyššiu pravdepodobnosť trombocytopénie po prirodzenej infekcii prínosy vakcinácie najčastejšie prevyšujú riziká závažnej symptomatickej trombocytopénie spôsobenej imunizáciou. Výbor CHMP preto navrhol pridať informácie z nedávneho systematického hodnotenia, že *„trombocytopénia súvisiaca s MMR je zriedkavá a vo všeobecnosti si s ňou organizmus sám poradí“*. Tiež z dôvodov vyjasnenia výbor CHMP súhlasil s preformulovaním návrhu spoločnosti *„V takých prípadoch sa pomer rizika a prínosu imunizácie vakcínou Priorix má starostlivo vyhodnotiť“* na znenie *„Pacienti s existujúcou trombocytopéniou alebo anamnézou trombocytopénie po vakcinácii proti osýpkam, mumpsu alebo rubeole majú byť imunizovaní opatrne“*.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhnutý text trochu upravil a výsledné znenie odsúhlasené výborom CHMP je:

„Po vakcinácii živými vakcínami proti osýpkam, mumpsu a rubeole boli hlásené prípady zhoršenia trombocytopénie a prípady recidívy trombocytopénie u osôb, ktoré trpeli na trombocytopéniu po prvej dávke . Trombocytopénia súvisiaca s MMR je zriedkavá a vo všeobecnosti si s ňou organizmus sám poradí. U pacientov s existujúcou trombocytopéniou alebo trombocytopéniou po vakcinácii proti osýpkam, mumpsu alebo rubeole v anamnéze sa má pomer rizika a prínosu podávania vakcíny PRIORIX starostlivo zhodnotiť. Títo pacienti majú byť vakcinovaní opatrne a najlepšie podkožnou cestou podávania.“

Odsek o imunosupresii navrhovaný držiteľom povolenia na uvedenie na trh výbor CHMP považoval za neaktuálny a navrhol nové znenie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tento nový text prijal a tiež pridal vetu o sledovaní tých pacientov, ktorú výbor CHMP odsúhlasil. Záverečné schválené znenie je:

„Imunokompromitovaní pacienti, ktorí nemajú žiadne kontraindikácie pre túto vakcináciu (pozri časť 4.3), nemusia odpovedať tak, ako imunokompetentní pacienti, preto niektorí z týchto pacientov môžu v prípade kontaktu dostať osýpky, mumps alebo rubeolu aj napriek podaniu vhodnej vakcíny. Títo pacienti majú byť starostlivo sledovaní, či nemajú znaky osýpok, parotitídy a rubeoly.“

Pokiaľ ide o odsek o prenose, návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh výbor CHMP v princípe považoval za prijateľný s doplnením, že je známe, že exkréciou z hltana sa môže objaviť nielen vírus rubeoly, ale aj osýpok. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh podľa toho zmenil a doplnil príslušnú časť a tiež pridal ďalšiu vetu tak, aby odzrkadľovala dokumentovaný prenos placentou. Toto výbor CHMP schválil. Záverečné schválené znenie je:

„Prenos vírusu osýpok a mumpsu z vakcíny na citlivých jednotlivcov nebol nikdy dokumentovaný. Je známe, že exkréciou z hltana sa môže objaviť vírus rubeoly a osýpok asi 7 až 28 dní po

vakcinácii s maximálnou exkréciou okolo 11. dňa. Nie sú však žiadne dôkazy o prenose týchto vylúčených vírusov vakcíny na citlivých jednotlivcov. Prenos vakcíny rubeoly na dojčatá materským mliekom, ako aj prenos placentou bol dokumentovaný bez dôkazov o klinickom ochorení."

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Klinické štúdie ukázali, že vakcínu Priorix možno podávať súbežne so živou oslabenou vakcínou ovčích kiahní, DTPa-IPV a kombinovanou vakcínou proti hepatitíde A/B (Marshall a kol., 2006; Stuck a kol., 2002; Usonis a kol., 2005; Wellington a Goa, 2003). Neskôr sa vakcína Priorix podávala spoločne s vakcínou proti Haemophilus influenzae typ b (Hib) a konjugovanou vakcínou proti meningokokom skupiny C, ako aj súbežne s inaktivovanou vakcínou proti hepatitíde A a 7-valentnou konjugovanou vakcínou proti pneumokokom. Dostupné údaje nenaznačujú žiadne klinicky dôležité rušenie odpovede protilátok ku každému z jednotlivých antigénov (Carmona a kol., 2010; Pace a kol., 2008).

Niektoré vakcíny, ktoré sa môžu podávať spolu s vakcínou Priorix, sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku Belgicka, Bulharska, Cypru, Dánska, Estónska, Francúzska, Holandska, Luxemburska, Maly, Poľska, Rumunska a Spojeného Kráľovstva. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol použiť všeobecnú vetu a neuvádzať rôzne vakcíny.

Výbor CHMP vzal na vedomie, že na väčšinu klinických skúšaní skúmajúcich spoločné podávanie vakcíny Priorix s inými vakcínami nie sú k dispozícii žiadne prípady CRS, ale len odkazy na literatúru. Dostupné údaje nenaznačujú, že by spoločné podávanie týchto vakcín malo vplyv na imunogenitu a bezpečnosť testovaných antigénov. Keďže však sa vyvíjajú nové a veľmi komplexné vakcíny pre deti, odporúča sa radšej uviesť vakcíny, ktoré sa môžu podávať spoločne, než len všeobecné vyjadrenie o spoločnom podávaní s inými vakcínami.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh upravil tento odsek podľa odporúčania výboru CHMP a tiež pridal do zoznamu jednu ďalšiu vakcínu (10-valentnú konjugovanú vakcínu proti pneumokokom). Toto schválil výbor CHMP po posúdení a zhodnotení správy z klinickej štúdie, ktorá bola predložená na podporu súbežného podávania vakcíny Priorix s touto vakcínou. Záverečné schválené znenie je:

„Vakcínu PRIORIX možno podávať súčasne (ale na iné miesta vpichu) s akoukoľvek nasledujúcou monovalentnou alebo kombinovanou vakcínou [vrátane hexavalentných vakcín (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vakcínou proti záškrtu-tetanu-acelulárnu vakcínou proti čiernemu kašľu (DTPa), vakcínou proti Haemophilus influenzae typ b (Hib), inaktivovanou vakcínou proti detskej obrne (IPV), vakcínou proti hepatitíde B (HBV), vakcínou proti hepatitíde A (HAV), konjugovanou vakcínou proti pneumokokom sérotypu C (MenC), vakcínou proti pásovému oparu (varicella zoster) (VZV), perorálnou vakcínou proti detskej obrne (OPV) a 10-valentnou konjugovanou vakcínou proti pneumokokom v súlade s lokálnymi odporúčaniami. Ak sa vakcína PRIORIX nepodáva súčasne s inými živými oslabenými vakcínami, odporúča sa podávať ich v časovom rozpätí najmenej jeden mesiac. Neexistujú žiadne údaje, ktoré by podporili použitie vakcíny PRIORIX s inými vakcínami."

Pokiaľ ide o odloženie vakcinácie u osoby, ktorá dostala ľudské gamaglobulíny alebo transfúziu krvi, bol výbor CHMP toho názoru, že sa odporúča dlhší odstup medzi imunoglobulínmi a iným krvným produktom, a následná vakcinácia sa odporúča v prípade podania vysokej dávky, napr. takej, aká sa podáva pacientom s Kawasakiho chorobou (2g/kg). Znenie tohto odseku bolo upravené takto: *„U osôb, ktoré dostali ľudské gamaglobulíny alebo transfúziu krvi, sa vakcinácia má odložiť o tri mesiace alebo dlhšie (až 11 mesiacov) podľa dávky podaných ľudských globulínov, lebo je pravdepodobnosť neúčinnosti vakcíny pre pasívne získané protilátky proti osýpkam, mumpsu a rubeole."*

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Veta bola upravená podľa odporúčania dokumentov QRD na toto znenie: „*Vakcína PRIORIX nebola hodnotená v štúdiách fertility.*“

Gravidita

Vakcína Priorix je kontraindikovaná v gravidite, ale keďže v súčasnosti neexistujú informácie na to, aby sa mohlo usúdiť, že vakcinácia vakcínami MMR je spojená s rizikom teratogenity, dohodlo sa nasledujúce znenie: „*Vakcína PRIORIX je počas gravidity kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Poškodenie plodu však nebolo dokumentované, ak boli vakcíny proti osýpkam, mumpsu a rubeole podávané ženám, ktoré nevedeli, že sú v skorých štádiách gravidity.*“

Ženy v plodnom veku

V súhrne charakteristických vlastností lieku Bulharska, Cypru, Estónska, Malty a Spojeného Kráľovstva je uvedené, že gravidite treba zabrániť jeden mesiac po vakcinácii, v porovnaní s tromi mesiacmi v súhrne charakteristických vlastností lieku krajín zaradených do postupu vzájomného uznávania a iných krajín. Poradenský výbor o metódach imunizácie (ACIP) skrátil odporúčanú lehotu v roku 2001, aby sa zabránilo gravidite po podaní vakcíny s obsahom vírusu rubeoly z 3 mesiacov na 28 dní, lebo neboli zistené žiadne prípady CRS medzi deťmi narodenými ženám, ktoré boli vakcinované nezámerné proti rubeole v gravidite do 3 mesiacov alebo skôr (Centrum pre kontrolu a prevenciu chorôb, 2001). Keďže však štúdie s vakcínou Priorix u gravidných žien vykonané neboli, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol, aby sa gravidite predchádzalo po dobu 3 mesiacov po vakcinácii.

Výbor CHMP usúdil, že vzhľadom na toto teoretické riziko teratogenity, WHO v roku 2011 odporučila, aby sa vakcinácii gravidných žien vakcínou obsahujúcou vírus rubeoly principiálne zabránilo, a ženám, ktoré chcú otehotnieť, sa s otehotnením odporúča počkať 1 mesiac po vakcinácii proti rubeole. V súlade s aktuálnymi odporúčaniami WHO bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh toho názoru, že odloženie gravidity sa má zmeniť z 3 mesiacov na 1 mesiac po vakcinácii.

Záverečné schválené znenie je: „*Ženám, ktoré sú rozhodnuté otehotnieť, treba odporučiť, aby s tým počkali 1 mesiac po vakcinácii vakcínou PRIORIX. Hoci sa žien pred vakcináciou treba opýtať na možnosť skoršej gravidity, skriningové testy na vylúčenie gravidity nie sú potrebné. Nezámerná vakcinácia žien, ktoré o gravidite nevedia, vakcínou PRIORIX nemá byť dôvodom na ukončenie gravidity.*“

Laktácia

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol, že nie je dostatok skúseností s použitím vakcíny Priorix u žien, ktoré dojčia svoje dieťa, a že vakcinácia žien, ktoré dojčia, sa môže zväziť, ak prínos vakcinácie vyváži riziko.

Výbor CHMP usúdil, že teoretické riziká vakcinácie počas laktácie neexistujú. Aj v prípade, že sa vírus vakcíny preniesie, je infekcia slabá a organizmus si s ňou sám poradí (ACIP 2011). Preto sa odporúča zmeniť obsah tohto odseku podľa toho. Vakcinácia dojčiacich žien vakcínami proti osýpkam, mumpsu alebo rubeole nebola spojená so žiadnym problémom bezpečnosti pre ženy alebo ich deti, hoci s použitím vakcíny Priorix u žien, ktoré dojčia svoje dieťa, sú obmedzené skúsenosti. Ak sa u dieťaťa potvrdí znížená imunita alebo existuje podozrenie na ňu, riziká a prínosy vakcinácie dojčiacej matky by mali byť vyvážené. Okrem toho bolo uvedené, že odporúčenie o laktácii má byť jasnejšie s ohľadom na iné odporúčania na vakcináciu matiek s deťmi bez zníženej imunity alebo s ňou.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zapracoval všetky poznámky, ktoré urobil výbor CHMP, a záverečné schválené znenie je: „*Sú len obmedzené skúsenosti s vakcínou PRIORIX počas laktácie. Štúdie ukázali, že dojčiace matky po pôrode vakcinované vakcínami so živým oslabeným vírusom*

rubeoly môžu vírus vylučovať v materskom mlieku a prenášať ho na dojčené deti bez dôkazov o symptomatickom ochorení. Len v prípade potvrdenej zníženej imunity dieťaťa alebo podozrenia na ňu majú byť hodnotené riziká a prínosy vakcinácie dojčiacej matky (pozri časť 4.3)."

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Hlavné rozdiely medzi navrhovaným harmonizovaným súhrnom charakteristických vlastností lieku a vnútroštátnymi informáciami o lieku sa týkajú popisu správ z obdobia po uvedení lieku na trh. S cieľom vyhovieť usmerneniu o súhrne charakteristických vlastností lieku držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol zoznam nežiaducich účinkov lieku v súlade s klasifikáciou *tried* orgánových systémov MEDRA. Okrem toho držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol odstrániť text o komparatívnych štúdiách, ktoré ukázali štatisticky významne nižší výskyt bolesti, začervenanie a opuch v mieste vpichu pri vakcína Priorix v porovnaní s referenčným liekom (Ipp a kol., 2004; Ipp a kol., 2006; Knutsson a kol., 2006; Taddio a kol., 2009; Wellington a Goa, 2003). Podľa usmernenia o súhrne charakteristických vlastností lieku poskytuje súhrn charakteristických vlastností lieku informácie o konkrétnom lieku, preto by sa nemal odvolávať na iné lieky.

Výbor CHMP súhlasil s tým, že zoznam nežiaducich účinkov hlásených z klinických skúšaní a skúseností po uvedení lieku na trh sa náležite odrazil v navrhovanom harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol však požiadaný o zváženie zmeny štruktúry časti 4.8 v súlade s usmernením o súhrne charakteristických vlastností lieku, tak aby poskytol jasné a ľahko dostupné informácie (zhrnutie bezpečnostného profilu, tabelovaný zoznam nežiaducich účinkov, opis vybratých nežiaducich účinkov).

Popri jednom rozdiely v písomnej informácii pre používateľov bol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh požiadaný, aby do časti 4.8 v odseku Infekcie a nákazy pridal „*atypické slabé alebo oslabené osýpky*“. Okrem toho bol v referenčnej poznámke pre encefalitídu držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný, aby pridal riziko encefalitídy po infekcii mumpsu, „*mumps: 2-4 z 1000 prípadov*“. Nakoniec bol v celej časti nahradený text „nežiaduce udalosti“ textom „nežiaduce účinky“ podľa poznámok v QRD.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vykonal všetky uvedené zmeny, ale aby došlo k zjednoteniu so súhrnmi charakteristických vlastností lieku všetkých vakcín GSK, bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný, aby ďalej uvádzal nežiaduce účinky ako zoznam s uchovaním oddelenia nežiaducich účinkov hlásených v klinických skúšaní a nežiaducich účinkov hlásených po uvedení lieku na trh. Toto odôvodnenie výbor CHMP prijal.

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Podľa usmernenia o súhrne charakteristických vlastností lieku sa text nemá odvolávať na iné lieky, a teda držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol odstrániť odkaz o výsledku komparatívnych štúdií, ktoré boli predložené v súhrne charakteristických vlastností lieku niektorých členských štátov.

Výbor CHMP usúdil, že súčasné klinické skúsenosti s vakcínou Priorix sú obmedzené na deti a u dospievajúcich a dospelých neboli vykonané žiadne skúšania. Preto sa má pridať vyjadrenie k použitiu u dospievajúcich a dospelých osôb.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný o zváženie pridania osobitného prehľadu hodnotenia imunogenity u dojčiat vakcinovaných vo veku menej ako 12 mesiacov, s uvedením údajov pre jednotlivé mesiace, pokiaľ sú dostupné, pre prvú dávku, ako aj prehľad hodnotenia skorej druhej dávky. Z tohto dôvodu a z dôvodu, aby odrážali najnovšie informácie, boli údaje o imunogenite odlíšené medzi dvoma skupinami: „*Imunitná odpoveď u detí vo veku 12 mesiacov a starších*“ a „*Imunitná odpoveď u detí vo veku 9 až 10 mesiacov*“.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný o zváženie pridania prehľadu hodnotenia imunogenity vakcíny (klinické skúšania) a pridania údajov o účinnosti vakcín, pokiaľ sú dostupné, alebo o uvedenie informácie, že neexistujú. Séropozitívna odpoveď stanovená testom ELISA nemusí nutne predstavovať ochranu, najmä pri mumpse. Údaje o účinnosti vakcíny sa majú odlišiť medzi jednou a dvoma dávkami. V poslednom desaťročí bolo vo vysoko vakcinovaných populáciách (dvoma dávkami) hlásených niekoľko vypuknutí epidémií mumpsu. Viacero štúdií dokumentovalo zvýšené riziko vzniku mumpsu s nárastom času po vakcinácii (Vandermeulen a kol., 2004; Cortese a kol., 2008; Castilla a kol., 2009) a údaje z Veľkej Británie naznačujú, že účinnosť vakcíny môže klesať s vekom, čo pravdepodobne tiež odráža nárast času od vakcinácie (Cohen a kol., 2007). Bolo tiež naznačené, že účinnosť vakcíny proti mumpsu môže klesať v podmienkach s vysokým prenosom (Brockhoff 2004). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný o pridanie ďalších informácií o tomto probléme. Žiadna z terénnych štúdií (vypuknutia epidémií), ktoré poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, však neuviedla údaje špecifické pre vakcínu Priorix. Neexistovali teda žiadne údaje o účinnosti v prípade mumpsu špecifické pre liek Priorix a všeobecné poznámky, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, výbor CHMP schválil.

Nakoniec výbor CHMP požiadal, aby sa uvedené údaje o mierach sérokonverzie nahradili novšími pre liekovú formu ľudského séra bez obsahu albumínu (HSA-free) vakcíny Priorix, a tiež sa držiteľa povolenia na uvedenie na trh spýtal, či sú k dispozícii údaje o imunogenite pre liekovú formu ľudského séra bez obsahu albumínu (HSA-free) u detí mladších ako 12 mesiacov. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nahradil údaje o mierach sérokonverzie a na uvedené údaje u detí mladších ako 12 mesiacov sa zatiaľ čaká, keďže štúdia práve prebieha.

Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Kedže

- dôvodom postúpenia veci bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácie pre používateľov,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov navrhnuté držiteľmi povolenia na uvedenie na trh boli posúdené na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeniť a doplniť povolenia na uvedenie na trh pre vakcínu Priorix a súvisiace názvy (pozri prílohu I), pre ktoré sa v prílohe III nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov.