

## **Anexo II**

***Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto presentados por la Agencia Europea de Medicamentos***

## Conclusiones científicas

### ***Resumen general de la evaluación científica de Priorix y denominaciones asociadas (ver Anexo I)***

Priorix es una preparación de vacuna (atenuada) liofilizada, combinada de sarampión (S), parotiditis (P) y rubéola (R). La forma farmacéutica y la potencia son idénticas en todos los países. La vacuna es una preparación liofilizada de vacuna, que se reconstituye antes de usarse con un diluyente estéril (agua inyectable) incluido en un envase distinto.

Priorix ha sido aprobado a nivel nacional en 20 países y mediante el procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM) en 9 países. Los resúmenes de las características del producto (RCP) adoptados en los Estados miembros en el PRM y en los Estados miembros en los procedimientos nacionales presentan leves variaciones. El fin de este procedimiento de arbitraje conforme al Artículo 30 es armonizar el RCP en los Estados miembros de la UE para Priorix y denominaciones asociadas.

- **Aspectos clínicos**

En general, el TAC propuso un texto armonizado redactado empleando como base fundamental el aprobado en el PRM con algunas modificaciones. Además, se presentó la información sobre el producto (IP) con la última versión de la plantilla de CCD, versión 2, publicada el 12 de octubre de 2011.

#### **Sección 4.1 – Indicaciones terapéuticas**

Priorix está indicado para la vacunación activa contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola. El límite inferior de la edad indicada aprobada para el uso de Priorix estaba entre los 9 y los 15 meses en los distintos Estados miembros de la UE, lo que refleja, en algunos casos, las recomendaciones nacionales para la vacunación contra SPR.

Se evaluó la capacidad inmunógena de Priorix en diversos ensayos clínicos en niños con edades comprendidas entre los 12 y los 24 meses, los 11 y los 23 meses, y los 9 y los 12 meses.

Basándose en la evaluación de todos los datos, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) propuso unificar la indicación de Priorix para niños con edades a partir de los 9 meses empleando la siguiente redacción: «*PRIORIX está indicado para la inmunización activa de niños a partir de 9 meses, adolescentes y adultos contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.*»

El CHMP observó que los datos recientes de un brote en Francia indicaban que la mayor incidencia de las infecciones por sarampión se producía en lactantes menores de 1 año de edad y, después, en niños de entre uno y dos años. Las tasas de incidencia de casos en estos dos grupos de edad fueron superiores a 50 y 45 casos por cada 100.000, respectivamente. Comparado con 2009, el número de casos en 2010 se multiplicó por más de tres en los lactantes menores de un año y por cinco en los adultos de 20-29 años. De los casos notificados en 2010, casi el 30% fue hospitalizado y se observó que la enfermedad era más grave en lactantes menores de un año y en adultos de más de 20 años, siendo las respectivas proporciones de casos de hospitalización del 38 % y el 46 %. Por tanto, la vacunación de los niños a partir de los 9 meses es una herramienta para contener estos brotes.

Sin embargo, los datos sobre la capacidad inmunógena demuestran claramente que se observa una menor respuesta de anticuerpos contra el sarampión y la parotiditis en los niños con edades comprendidas entre 9 y 11 meses en la primovacunación que en niños más mayores, lo que

probablemente se deba a la presencia de anticuerpos maternos en su sangre o a la inmadurez del sistema inmunitario. Por consiguiente, en este grupo de edad se hace obligatoria la administración de una segunda dosis, preferentemente 3 meses después de la primera, para garantizar la protección adecuada contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

En conclusión, basándose en los datos clínicos, queda avalado el límite inferior de la indicación, sin embargo, dado que la respuesta inmunitaria tras una única dosis de Priorix es inferior en los niños menores de 12 meses, se ha incluido una referencia en las secciones 4.2, 4.4 y 5.1.

Concretamente: «*Para el uso en niños de entre 9 y 12 meses de edad, ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1.*»

El TAC también había incluido en esta sección la frase «*La utilización de PRIORIX se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.*» pero el CHMP acordó reubicarla al inicio de la sección 4.2 Posología y forma de administración porque, según las directrices para los RCP de septiembre de 2009, la referencia a las recomendaciones oficiales debe incluirse en la sección 4.2.

### **Sección 4.2 - Posología y forma de administración**

Para todos los países, la dosis de vacuna Priorix reconstituida es de 0,5 ml. La forma de administración de Priorix es por vía subcutánea, aunque también puede administrarse por vía intramuscular. La vía de administración intramuscular está aprobada en todos los Estados miembros excepto en los Países Bajos. El TAC también propuso añadir una subsección específica sobre la población pediátrica según las directrices para los RCP.

El CHMP admitió que las recomendaciones son aceptables, sin embargo, para que las instrucciones sean claras para los profesionales sanitarios, propuso una redacción más estructurada (es decir, dividir las recomendaciones por grupos de edad).

En lo que respecta a la vía de administración intramuscular, no se facilitó información en el dossier clínico actualizado, pero sí en la solicitud inicial para la autorización de comercialización. Inicialmente se investigó la vía de administración intramuscular en un número reducido de personas (N = 40) con tasas de seroconversión de 96,7 %, 97,5 % y 100 % contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola, respectivamente. La media geométrica de los títulos (MGT) de los pacientes que desarrollaron seroconversión fue de 2431,9 mUI/ml, 1010,0 U/ml y 67,1 UI/ml para los anticuerpos contra el sarampión, contra la parotiditis y contra la rubéola, respectivamente, que fueron ligeramente inferiores a los valores documentados tras la administración por vía subcutánea (2958 mUI/ml, 1400 U/ml y 73 UI/ml, respectivamente). Aunque solo existen datos limitados, se observó que la administración por vía intramuscular es la práctica habitual en muchos Estados miembros. Además, la experiencia con otras vacunas contra SPR o contra SPRV (sarampión, parotiditis, rubéola, varicela) no indica ninguna repercusión negativa sobre la respuesta inmunitaria ni sobre el perfil de seguridad tras la inyección intramuscular. Para los pacientes con trombocitopenia o con cualquier trastorno de la coagulación, se recomienda la administración subcutánea y por ello se ha incluido una frase.

### **Sección 4.3 - Contraindicaciones**

#### **Personas inmunodeficientes**

La principal divergencia entre los RCP aprobados radica en la administración de Priorix a personas infectadas por el VIH. La revisión sistemática de la seguridad, la capacidad inmunógena y la eficacia de la vacunación contra el sarampión en niños infectados por el VIH reveló que el virus atenuado de la vacuna contra el sarampión puede provocar complicaciones graves o una enfermedad mortal en los pacientes infectados por el VIH con inmunosupresión grave. Además, la

respuesta de anticuerpos a la vacuna del sarampión es menor cuanto mayor es el nivel de inmunosupresión. Se ha documentado una asociación entre la falta de anticuerpos específicos contra el sarampión después de la vacunación y un recuento bajo de linfocitos T CD4+ (< 600 linfocitos/m<sup>3</sup>) en estudios publicados (Moss et al. 2003).

En niños infectados por el VIH sin signos de inmunosupresión, la vacuna del sarampión ha sido segura y el riesgo de enfermedad vírica inducida por la vacuna es muy bajo. Dado la grave evolución de la infección por sarampión silvestre en los pacientes con infección por VIH en estadio avanzado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación rutinaria de niños y adultos positivos para VIH asintomáticos potencialmente expuestos.

No se ha observado que los virus de la parotiditis y la rubéola provoquen complicaciones graves en las personas infectadas por el VIH pero, como es poco probable que se beneficien de la vacunación y podrían producirse complicaciones, las personas con inmunodeficiencias graves no deben ser vacunadas.

El CHMP consideró que la frase sobre las personas con deficiencia humoral y celular era adecuada y acorde a la contraindicación aprobada para otras vacunas contra SPR. En lo que respecta al VIH, no existen directrices europeas comunes sobre la clasificación de los linfocitos CD4+ para el % de CD4+ ni para el número de linfocitos. La clasificación de la OMS de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños publicada en 2006 recoge lo siguiente:

*«Criterios inmunológicos para el diagnóstico de la enfermedad por VIH avanzada en niños menores de cinco años con infección por VIH grave:*

*% CD4+ <25 entre los menores de 12 meses*

*% CD4+ <20 entre los de edades de entre 12 y 35 meses*

*% CD4+ <15 entre los de edades de entre 36 y 59 meses»*

Además se han documentado casos de encefalitis con cuerpos de inclusión del sarampión tras la vacunación contra SPR en niños con inmunodeficiencia primaria y disgammaglobulinemia (ver Bitnun et al. 1999 Clin. Infect Dis).

En resumen, el CHMP apoyó la propuesta del TAC que era *«Inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida, como hipogammaglobulinemia y SIDA o infección por VIH sintomática o un porcentaje de linfocitos T CD4+ según la edad < 25 %»*. Sin embargo, se consideró necesario incluir un % de CD4+ específico acorde a las directrices de la OMS ya que está indicada la vacunación de niños a partir de los 9 meses.

El CHMP también observó que la contraindicación para personas inmunodeprimidas podría necesitar una nueva redacción general para todas las vacunas contra SPR tras los avances de la ciencia y los abundantes conocimientos sobre inmunología. Esto podría tener que revisarse en todos los productos afectados.

### Embarazo

Priorix está contraindicado en las mujeres embarazadas. Durante el debate en el seno del CHMP, se cuestionó si el «embarazo» debería seguir incluido en las contraindicaciones. Para comprender mejor los posibles peligros de la vacunación contra SPR durante el embarazo o antes de la concepción, el CHMP solicitó al TAC que presentara datos de farmacovigilancia y de estudios controlados actualizados sobre el riesgo de aborto espontáneo en mujeres expuestas a infección por sarampión, parotiditis y/o rubéola, riesgo de malformación y síndrome de rubéola congénita (SRC) en los bebés de estas mujeres, datos de seguimiento de hasta 1 año de edad de los niños nacidos en mujeres expuestas a la rubéola.

Como Priorix está contraindicado en las mujeres embarazadas, no se han desarrollado actividades ni de intervención ni de vigilancia activa. Los datos proporcionados por el TAC se generaron a partir de datos posteriores a la comercialización provenientes de la base de datos de seguridad del TAC y de los datos de artículos publicados recientemente sobre la vacunación contra SPR en mujeres embarazadas. Los datos de informes espontáneos y de los registros de embarazos no han indicado problemas de seguridad con respecto a abortos espontáneos ni a malformaciones congénitas relacionadas con la administración inadvertida de Priorix en mujeres embarazadas. Sin embargo, el TAC observó que los datos son muy limitados debido a la actual contraindicación en la ficha técnica.

La infección natural por rubéola puede tener un efecto devastador sobre el embarazo, provocar muerte fetal, parto prematuro y diversos defectos congénitos. La infección por rubéola durante el primer trimestre afecta negativamente aproximadamente al 85 % de los embarazos. La cepa de virus atenuado presente en la actual vacuna de la rubéola raramente puede infectar al feto y no existen datos de que la infección fetal por el virus de la vacuna sea dañina. El riesgo máximo teórico de padecer SRC después de la administración de la vacuna es de un 1,6 %, es mucho menor que el riesgo de padecer defectos congénitos importantes no inducidos por la vacuna contra SRC durante el embarazo (Bozzo et al., 2011).

Aunque los datos disponibles en la bibliografía subrayan el valor con respecto al riesgo global de la exposición a la vacuna durante las distintas etapas del embarazo, el riesgo teórico, como es imposible demostrar que el riesgo sea nulo, el TAC propuso que el embarazo confirmado siga siendo una contraindicación para la administración de la vacuna que contiene la rubéola.

El CHMP observó que dado que la vacunación contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola generalmente está contraindicada en mujeres embarazadas, se dispone de pocos datos sobre abortos espontáneos, malformaciones y síndrome de rubéola congénita en bebés nacidos tras la vacunación con Priorix. La revisión de los datos de farmacovigilancia y de los datos publicados no indica que exista riesgo de SRC en mujeres vacunadas inadvertidamente durante el embarazo o que conciben poco después de la vacunación con Priorix. Los datos publicados de mujeres en edad fértil que fueron vacunadas en la región de América Central y América del Sur demuestran que el riesgo de padecer SRC tras la vacunación inadvertida de mujeres embarazadas con una vacuna que contiene virus de la rubéola es nulo o insignificante (0-0,2%). Se ha estimado que el riesgo teratógeno teórico tras la vacunación contra la rubéola es del 0,5% durante el primer trimestre y de hasta del 1,6 % si la vacuna se administra entre 1-2 semanas antes y 4-6 semanas después de la concepción. Debido a este teórico riesgo teratógeno, la OMS recomendó en 2011 que, en principio, debía evitarse la vacunación contra la rubéola en las mujeres embarazadas y que debe aconsejarse a las mujeres que pretenden quedarse embarazadas posponerlo 1 mes después de la vacunación contra la rubéola. Dado que sigue existiendo un teórico riesgo teratógeno asociado a las vacunas que contienen rubéola, se acordó que este grupo tan vulnerable no debe ponerse en riesgo.

En conclusión, el CHMP acordó que el término «embarazo» como contraindicación era acorde a la contraindicación aprobada para otras vacunas contra SPR. Actualmente no existe información que permita concluir que existe riesgo teratógeno tras la vacunación con vacunas contra SPR, sin embargo, sigue existiendo una reserva teórica. Se indica que se desconoce el riesgo de la vacunación contra el sarampión (incremento de abortos espontáneos y mortinatos).

El CHMP también observó que algunos datos publicados actualmente podrían justificar el levantamiento de la contraindicación absoluta de las vacunas contra SPR en mujeres embarazadas, ya que se cree que, aunque no es recomendable su vacunación, en algunos casos individuales, el beneficio de la vacunación de una mujer embarazada podría superar el riesgo. Esto podría tener que revisarse en todos los productos afectados.

#### **Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo**

De acuerdo con las directrices para los RCP, la empresa propuso:

- condensar un párrafo extenso sobre el uso de epinefrina en una frase general sobre la disponibilidad de tratamiento y supervisión médicos adecuados tras la administración de la vacuna.
- adaptar la redacción sobre las personas VIH+ y la hipersensibilidad a los componentes de la vacuna de acuerdo con la sección 4.3.
- eliminar el texto sobre la edad de vacunación (que se aborda en la sección 4.2)

La empresa también indicó que se debía volver a redactar el párrafo sobre la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

El CHMP recomendó reorganizar algunas de las frases y añadir subtítulos para diferenciar claramente cada precaución (es decir trombocitopenia, pacientes inmunocomprometidos y transmisión).

Como no existen datos sobre la capacidad inmunógena y la influencia del uso profiláctico de antipiréticos, se recomendó volver a redactar el párrafo sobre la administración de Priorix a pacientes con trastornos del sistema nervioso central (SNC) de este modo *«Deben tomarse las precauciones debidas en la administración de PRIORIX a las personas con trastornos del sistema nervioso central (SNC), con propensión a convulsiones febriles o con antecedentes familiares de convulsiones. Las personas con antecedentes de convulsiones febriles que reciban una vacuna deben someterse a seguimiento estrecho.»*

El CHMP acordó que la frase relativa a la intolerancia a la fructosa debía modificarse de *«Los pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.»* a *«Los pacientes con problemas hereditarios infrecuentes de intolerancia a la fructosa no deben vacunarse con PRIORIX, ya que contiene sorbitol.»*

Se decidió eliminar la frase sobre el embarazo de la sección 4.4 porque, de acuerdo con la directriz sobre la evaluación del riesgo de los medicamentos para la reproducción y la lactancia en seres humanos: de los datos al etiquetado (EMA/CHMP/203927/200), solo debe tratarse el embarazo en las secciones 4.3 y 4.6.

Debido a la gran probabilidad de sufrir trombocitopenia después de una infección natural, el beneficio de la vacunación suele ser mayor que los riesgos de la trombocitopenia sintomática grave provocada por la vacunación. El CHMP, por consiguiente, indicó que debía añadirse la información proveniente de una revisión sistemática reciente de que *«La trombocitopenia asociada a la vacuna contra SPR es infrecuente y generalmente de resolución espontánea»*. Asimismo, para mayor claridad, el CHMP acordó sustituir la propuesta de la empresa *«En tales casos, debe valorarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio de la vacunación con Priorix»* por *«La vacunación de los pacientes con trombocitopenia activa o con historial de trombocitopenia después de la vacunación contra el sarampión, la parotiditis o la rubéola debe realizarse con precaución»*

El TAC modificó levemente el texto propuesto y la redacción final acordada por el CHMP es:

*«Se han documentado casos de empeoramiento de la trombocitopenia y casos de recidiva de la trombocitopenia en personas que padecieron trombocitopenia después de la primera dosis tras la administración de vacunas atenuadas de sarampión, parotiditis y rubéola. La trombocitopenia asociada a las vacunas contra SPR es infrecuente y generalmente de resolución espontánea. En los pacientes con trombocitopenia activa o con historial de trombocitopenia después de la vacunación contra el sarampión, la parotiditis o la rubéola debe valorarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio de la administración de PRIORIX. Estos pacientes deben vacunarse con precaución y, preferentemente, por vía subcutánea.»*

El CHMP consideró que el párrafo sobre la inmunosupresión propuesto por el TAC estaba desfasado y propuso una nueva redacción. El TAC aceptó el nuevo texto y también añadió una frase sobre el control de los pacientes que avaló el CHMP. La redacción final acordada es:

*«Los pacientes inmunocomprometidos que no presentan contraindicaciones para esta vacunación (ver sección 4.3) pueden no responder igual que los pacientes inmunocompetentes, por consiguiente, algunos de estos pacientes pueden contraer sarampión, parotiditis o rubéola en caso de contacto, a pesar de haber recibido una administración adecuada de la vacuna. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar signos de sarampión, parotiditis y rubéola.»*

Con respecto al párrafo sobre la transmisión, en principio el CHMP consideró aceptable la propuesta del TAC añadiendo que no solo se produce la excreción faríngea de la rubéola sino también del sarampión. El TAC modificó la parte correspondiente en consonancia y también añadió otra frase que reflejaba la transmisión transplacentaria documentada. Esto fue avalado por el CHMP. La redacción final acordada es:

*«Nunca se ha documentado la transmisión del virus del sarampión y la parotiditis de las personas vacunadas a sus contactos expuestos. Se sabe que se produce excreción faríngea del virus de la rubéola y del sarampión entre los 7 y los 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima sobre el día 11. Sin embargo, no hay signos de la transmisión de estos virus de la vacuna a sus contactos expuestos. Se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de la rubéola a lactantes a través de la leche materna, así como la transmisión transplacentaria sin signos de enfermedad clínica.»*

#### **Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios clínicos han demostrado que se puede administrar Priorix junto con la vacuna de la varicela atenuada, DTPa-IPV y la vacuna combinada contra la hepatitis A/B (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington y Goa, 2003). Más recientemente, se ha coadministrado Priorix con vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) y contra el meningococo C, así como con la vacuna inactivada contra la hepatitis A y con la vacuna conjugada neumocócica heptavalente. Los datos de que se dispone no indican interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales (Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008).

En los RCP de Bélgica, Bulgaria, Chipre, Dinamarca, Estonia, Francia, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Rumanía y Reino Unido aparecen algunas de las vacunas que pueden administrarse conjuntamente con Priorix. El TAC propuso emplear una frase general y no enumerar las distintas vacunas.

El CHMP observó que, para la mayoría de los ensayos clínicos en los que se ha investigado la coadministración de Priorix con otras vacunas, no existen informes de los estudios clínicos sino solo referencias bibliográficas. Los datos disponibles no indican que la coadministración de estas vacunas afecte a la capacidad inmunógena ni a la seguridad de los antígenos analizados. Sin embargo, como se están desarrollando vacunas nuevas y muy complejas para la población pediátrica, se recomendó enumerar las vacunas que pueden coadministrarse en lugar de incluir una frase general sobre la coadministración con otras vacunas.

El TAC modificó este párrafo según la recomendación del CHMP y también añadió a la lista una vacuna adicional (vacuna conjugada neumocócica decavalente). Esto fue avalado por el CHMP tras la revisión y la evaluación del informe del estudio clínico que se presentó para apoyar la coadministración de Priorix con esta vacuna. La redacción final acordada es:

*«PRIORIX puede administrarse de forma simultánea (pero en un lugar de inyección distinto) con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [inclusive las vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacuna contra difteria-tétanos-tos ferina acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), vacuna inactivada contra la polio (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna contra la hepatitis A (HAV), vacuna conjugada*

*meningocócica de serotipo C (MenC), vacuna contra varicela zoster (VZV), vacuna oral contra la polio (OPV) y vacuna conjugada neumocócica decavalente de acuerdo con las recomendaciones locales. Si no se administra al mismo tiempo, se recomienda esperar un intervalo de al menos un mes entre la administración de PRIORIX y otras vacunas atenuadas. No hay datos que apoyen el uso de PRIORIX con ninguna otra vacuna.»*

Con respecto al retraso en la vacunación en personas que han recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión de sangre, el CHMP consideró que era recomendable esperar un tiempo más prolongado entre la administración de la inmunoglobulina u otro producto hemático y la posterior vacunación en caso de la administración de dosis elevadas, como en los pacientes con enfermedad de Kawasaki (2 g/kg). Se modificó la redacción de este párrafo de la forma siguiente: *«En las personas que han recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión de sangre, la vacunación debe retrasarse durante tres meses o más (hasta 11 meses) dependiendo de la dosis de globulinas humanas administrada por la probabilidad de que fracase la vacuna debido a la adquisición pasiva de anticuerpos contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.»*

#### **Sección 4.6 – Fecundidad, embarazo y lactancia**

##### **Fecundidad**

La frase se modificó según la recomendación del CCD para que dijera *«PRIORIX no ha sido evaluado en estudios de fecundidad»*.

##### **Embarazo**

Priorix está contraindicado en el embarazo pero, dado que actualmente no existe información que permita concluir que existe riesgo teratógeno tras la vacunación con vacunas contra SPR, se acordó el siguiente texto: *«PRIORIX está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Sin embargo, no se ha documentado que se produzcan daños en el feto cuando se ha administrado la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola a mujeres que desconocían estar en las primeras semanas del embarazo.»*

##### **Mujeres en edad fértil**

En el RCP de Bulgaria, Chipre, Estonia, Malta y Reino Unido, se indica que debe evitarse el embarazo durante un mes después de la vacunación en lugar de los tres meses que se indican en el RCP de los países incluidos en el PRM y otros países. El Comité Asesor sobre las Prácticas de Inmunización (ACIP) redujo el periodo recomendado en 2001 entre la vacunación contra la rubéola y el embarazo de los 3 meses a los 28 días porque no se había documentado ningún caso de SRC entre los lactantes nacidos de mujeres vacunadas inadvertidamente contra la rubéola en los 3 meses previos al embarazo o en las primeras semanas de este (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2001). Sin embargo, como no se han realizado estudios con Priorix en mujeres embarazadas, el TAC propuso que debe evitarse el embarazo 3 meses después de la vacunación.

El CHMP observó que debido a este teórico riesgo teratógeno, la OMS recomendó en 2011 que debe evitarse la vacunación contra la rubéola en mujeres embarazadas en principio y que debe aconsejarse a las mujeres que pretenden quedarse embarazadas posponerlo 1 mes después de la vacunación contra la rubéola. Para ajustarse a las actuales recomendaciones de la OMS, el CHMP consideró que debía cambiarse el plazo para el embarazo de 3 meses a 1 mes después de la vacunación.

La redacción final acordada es: *«Las mujeres que quieran quedarse embarazadas deben ser advertidas de retrasarlo 1 mes después de la vacunación con PRIORIX. Aunque debe preguntarse a las mujeres sobre la posibilidad de un embarazo de pocas semanas antes de la vacunación, no es necesario realizar pruebas para excluir el embarazo. La vacunación inadvertida con PRIORIX de mujeres que desconocían estar embarazadas no debe ser motivo de la terminación del embarazo.»*

## Lactancia

El TAC indicó que la experiencia sobre el uso de Priorix en mujeres en periodo de lactancia era insuficiente y que puede considerarse su vacunación en caso de que los beneficios de ésta superen los riesgos.

El CHMP observó que no existen riesgos teóricos para la vacunación durante la lactancia. Incluso aunque se transmita el virus de la vacuna, la infección es leve y de resolución espontánea (ACIP 2011). Por consiguiente, se aconsejó cambiar el contenido del párrafo en consonancia. La vacunación de mujeres lactantes con la vacuna contra el sarampión, la parotiditis o la rubéola no se ha relacionado con ningún problema de seguridad ni para las mujeres ni para sus hijos lactantes, aunque la experiencia con Priorix durante lactancia es limitada. Solo si se confirma o se sospecha que el bebé es inmunodeficiente, deben valorarse los riesgos y beneficios de vacunar a la madre en periodo de lactancia. Además, se indicó que la advertencia sobre la lactancia debe ser más clara con respecto a las distintas recomendaciones de vacunar a las madres con niños con o sin inmunodeficiencia.

El TAC aplicó todos los comentarios realizados por el CHMP y el texto final acordado fue: *«La experiencia con PRIORIX durante lactancia es limitada. Los estudios han demostrado que las mujeres lactantes posparto vacunadas con vacunas de la rubéola atenuada pueden segregar el virus en la leche materna y transmitirlo a los lactantes sin signos de enfermedad sintomática. Solo en caso de que se confirme o se sospeche que el bebé es inmunodeficiente, deben valorarse los riesgos y beneficios de vacunar a la madre (ver sección 4.3)»*.

## Sección 4.8 - Reacciones adversas

Las principales divergencias entre el RCP armonizado propuesto y las informaciones sobre el producto nacionales se encuentran en la descripción de los informes posteriores a la comercialización. Para ajustarse a las directrices para los RCP, el TAC propuso un listado de las reacciones adversas conforme a la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA. Además, el TAC propuso eliminar el texto sobre los estudios comparativos en los que se demostraba una menor incidencia, estadísticamente significativa, de dolor, enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección con Priorix frente al producto de referencia (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington y Goa, 2003). En consonancia con las directrices para los RCP, estos informan sobre un medicamento concreto; por consiguiente, no deberían incluir referencias a otros medicamentos.

El CHMP convino en que la lista de reacciones adversas documentadas en ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización estaba reflejada adecuadamente en el RCP armonizado propuesto. El TAC, no obstante, solicitó reestructurar la sección 4.8 conforme a las directrices para los RCP de forma que la información fuera clara y fácil de localizar (resumen del perfil de seguridad, lista tabulada de reacciones adversas, descripción de algunas reacciones adversas).

Además, dado que existía una incoherencia con el prospecto, se solicitó al TAC que añadiera *«sarampión atípico leve o atenuado»* en la sección 4.8 de infecciones e infestaciones. Asimismo, en la nota referida a la encefalitis, se solicitó al TAC que añadiera el riesgo de encefalitis secundaria a parotiditis, *«parotiditis: 2-4 en 1000 casos»*. Finalmente, la expresión *«acontecimientos adversos»* se sustituyó por *«reacciones adversas»* en toda la sección según los comentarios del CCD.

El TAC introdujo todos los cambios anteriores pero, para ser coherente con los RCP de todas las vacunas de GSK, el TAC solicitó seguir presentando las reacciones adversas en forma de listado, separando las reacciones adversas documentadas en los ensayos clínicos de las reacciones adversas documentadas después de la comercialización. El CHMP aceptó esta justificación.

## **Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas**

De conformidad con las directrices para los RCP, el texto no debe incluir referencias a otros medicamentos, así que el TAC propuso eliminar la referencia al resultado de los estudios comparativos que aparecían en los RCP de algunos Estados miembros.

El CHMP observó que la actual experiencia clínica con Priorix está restringida a niños y que no se han realizado ensayos en adolescentes ni adultos. Por consiguiente, debe añadirse una frase sobre el uso en adolescentes y adultos.

Se solicitó al TAC que considerara añadir un resumen específico sobre la evaluación de la capacidad inmunógena en lactantes vacunados antes de los 12 meses de edad, con cifras específicas para cada mes, si las hubiera, para la primera dosis, además de un resumen de la evaluación de una segunda dosis temprana. Por este motivo, y para reflejar la información más reciente, se separaron los datos sobre la capacidad inmunógena en dos grupos: «*Respuesta inmunitaria en niños a partir de los 12 meses de edad*» y «*Respuesta inmunitaria en niños con edades de 9 a 10 meses*».

Se solicitó al TAC que considerara añadir un resumen de la evaluación de la capacidad inmunógena de la vacuna (ensayos clínicos) y que añadiera las cifras sobre la eficacia de la vacuna también, si las hubiera, o que mencionara su inexistencia. Una respuesta seropositiva en un ELISA no necesariamente supone protección, especialmente contra la parotiditis. Los datos sobre la eficacia de la vacuna deben diferenciar entre una o dos dosis. En la última década, se han documentado varios brotes de parotiditis en poblaciones muy vacunadas (dos dosis). Diversos estudios han documentado un mayor riesgo de sufrir parotiditis con el paso del tiempo después de la vacunación (Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009) y los datos provenientes del Reino Unido indican que la eficacia de la vacuna pueden disminuir con la edad, lo que probablemente también refleja el mayor tiempo transcurrido desde la vacunación (Cohen et al., 2007). También se ha postulado que la eficacia de la vacuna contra la parotiditis es menor en entornos de transmisión alta (Brockhoff 2004). Se solicitó al TAC que añadiera información sobre este aspecto. Sin embargo, ninguno de los estudios de campo (brotes) que entregó el TAC aportaba datos específicos para Priorix. Así que, como no existían datos específicos para Priorix sobre la eficacia contra la parotiditis, el CHMP avaló los comentarios generales propuestos por el TAC.

Finalmente, el CHMP solicitó que las tasas de seroconversión incluidas fueran sustituidas por datos más recientes documentados para la formulación sin albúmina sérica humana (sin HSA) de Priorix y también preguntó al TAC si existían datos sobre la capacidad inmunógena de la formulación sin albúmina sérica humana (sin HSA) en niños menores de 12 meses. El TAC sustituyó las tasas de seroconversión e indicó que los datos de niños menores de 12 meses están al llegar ya que actualmente se está realizando un estudio.

### ***Motivos para la modificación del resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto***

Considerando que:

- el objetivo del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, del etiquetado y del prospecto
- se han estudiado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por el/los titular(es) de la autorización de comercialización basándose en la documentación presentada y el debate científico en el seno del Comité

el CHMP ha recomendado modificar las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Priorix y denominaciones asociadas (ver Anexo I).