

2013. június 27.
EMA/136606/2013 rev1
EMA/H/A-31/1333
EMA/H/C/000604/A20/45
EMA/H/C/000622/A20/60
EMA/H/C/000674/A20/52

Kérdések és válaszok a monovalens és multivalens morbilli, mumpsz, rubeola és/vagy varicella védőoltások felülvizsgálatával kapcsolatban

A 726/2004/EK rendelet 20. cikke és a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárások eredménye

2012. december 13-án az Európai Gyógyszerügynökség befejezte a monovalens és multivalens morbilli, mumpsz, rubeola és/vagy varicella védőoltások (MMRV) terhesség alatti, illetve immunhiányos betegségekben szenvedő (gyengült immunrendszerű) betegeknél történő alkalmazására vonatkozó felülvizsgálatot.

Az Ügynökségnél működő, emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) megállapította, hogy ezeket a védőoltásokat továbbra is kerülni kell terhesség alatt, de ha terhes nőknél véletlenül morbilli-, mumpsz- és/vagy rubeolatartalmú védőoltást alkalmaztak, az nem indokolja a terhesség megszakítását.

Továbbá az MMRV oltásokat továbbra is kerülni kell a súlyosan gyengült immunrendszerű betegeknél, de alkalmazásuk megfontolható kevésbé súlyos immunhiányos betegségek esetén. A bizottság javasolta továbbá, hogy a terméktájékoztatót is módosítsák, egyértelműen belefoglalva a kockázatokat és a megteendő óvintézkedéseket.

Milyen típusú gyógyszerek az MMRV-k?

Az MMRV-k morbilli (kanyaró), mumpsz, rubeola (rózsahimlő) és (bárányhimlőt vagy övsömört [zostert] okozó) varicella vírusfertőzések ellen védő vakcinák. Az említett betegségeket okozó vírusok élő, attenuált (legyengített) változatát tartalmazzák. Az MMRV-k az egyes fertőzések elleni egyedi (monovalens) vagy kombinált (multivalens) védőoltások formájában kaphatók.

A multivalens M-M-RVAXPRO és ProQuad védőoltásokat és a monovalens, zoster (övsömör) elleni védőoltást, a Zostavax-ot központosított eljárás keretében engedélyezték az Európai Unió (EU) egész területén. A morbilli, mumpsz, rubeola és varicella elleni egyéb monovalens és multivalens védőoltások évek óta kaphatók és nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezettek az EU-tagállamokban, különböző kereskedelmi elnevezések alatt, mint például: Amunovax, Priorix, Priorix Tetra, Provarivax, R.O.R. Vax, Rouvax, Trivivac, Varilrix, Varivax és kapcsolódó nevek.

Miért került sor az MMRV-k felülvizsgálatára?

Terhes nőknél egyes vírusok képesek áthaladni a placentán és megfertőzni a magzatot. A terhesség korai szakaszában megfertőzött anyák magzatainál főleg a rubeolavírus okozhat (kongenitális



rubeolaszindróma néven ismert) rendellenességeket és különösen a fület, szemet és szívet érintő problémákat, a varicellavírus pedig a végtagokat érintő (kongenitális varicellaszindróma néven ismert) rendellenességeket. Az MMRV védőoltások gyengített, de élő vírusokat tartalmaznak. Bár ezek a vírusok túl gyengék ahhoz, hogy egészséges felnőtteknél egészségügyi problémát okozzanak, a védőoltások alkalmazását terhes nőknél nem engedélyezték a magzatot érintő potenciális kockázat miatt, a beoltott nőknek pedig azt ajánlják, hogy kerüljék a teherbe esést az oltást követő három hónapban.

Az MMRV-k ellenjavalltak az immunhiányos betegségben szenvedő betegek esetében is, mert előfordulhat, hogy náluk a védőoltások nem hatnak megfelelően, és fennáll a veszély, hogy súlyos vagy nagy kiterjedésű betegség alakul ki náluk.

Mivel azonban ezeket a védőoltásokat engedélyezték, a forgalomba hozatal utáni alkalmazásból és a közzétett szakirodalomból származó újabb adatok váltak elérhetővé az oltások biztonságosságára vonatkozóan terhesség alatt, illetve immunhiányos betegségben szenvedő betegek esetében. Ezért a belga gyógyszer-szabályozási ügynökség felkérte a CHMP-t, hogy értékelje az oltás előny-kockázat profilját ezekben a csoportokban, és nyilvánítson véleményt arra vonatkozóan, hogy az MMRV-k forgalomba hozatali engedélyeinek módosítására vagy fenntartására van-e szükség. Ugyanakkor az Európai Bizottság arra kérte a CHMP-t, hogy vizsgálatát terjessze ki a központosított eljárásban engedélyezett készítményekre is, megvizsgálva azt, hogy forgalomba hozatali engedélyük módosítására vagy fenntartására van-e szükség.

Milyen adatokat vizsgált felül a CHMP?

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatal utáni alkalmazásból és a közzétett szakirodalomból származó, az MMRV terhesség alatti alkalmazásával kapcsolatban rendelkezésre álló biztonságossági adatokat, különös tekintettel a spontán abortusz (spontán vetélés), a halvaszületés, a fejlődési rendellenességek, a magzati éretlenség és az alacsony születési testsúly kockázatára. Az áttekintett adatok között szerepelt több mint 3500 olyan nőre vonatkozó jelentés, akiket véletlenül rubeolatartalmú vakcinával oltottak be terhességük korai szakaszában, illetve több mint 1800 olyan nőre vonatkozó jelentés, akik varicellatartalmú oltást kaptak a terhesség alatt. A CHMP figyelembe vette az Egészségügyi Világszervezet által kibocsátott elérhető iránymutatást is.

Az immunhiányos betegségekben szenvedő páciensek esetében a bizottság a klinikai vizsgálatokból származó bizonyítékokat és a forgalomba hozatal utáni alkalmazásról szóló jelentéseket vizsgálta meg.

Milyen következtetéseket vont le a CHMP?

Bár a kockázat nem zárható ki teljesen, a terhesség alatt MMRV védőoltásokkal véletlenül beoltott több mint 5300 nővel kapcsolatos jelentésekben nem számoltak be egyetlen kongenitális rubeola- vagy kongenitális varicellaszindrómás esetről sem. Az MMRV oltásoknak terhesség alatt kitett nők esetében előforduló fejlődési rendellenességek vagy spontán vetélések aránya nem haladta meg az oltást nem kapó nőknél várható arányokat. A bizonyítékok azonban (beleértve egyes esetek utánkövetését is) nem voltak elégségesek a bizottság számára ahhoz, hogy egyértelműen kizárja az oltások és a fenti események közötti összefüggést. A bizonyítékok viszont arra utaltak, hogy az oltás után nem kell egy hónapnál tovább késleltetni a teherbe esést.

Az élő vírust tartalmazó védőoltást kapó, súlyos immunhiányos betegségben szenvedő betegek esetében fennállt a súlyos mellékhatások kockázata, az enyhe immunhiányos betegségben szenvedő betegeknél azonban – ideértve azokat a HIV-fertőzött betegeket, akiknek a vérében a CD4-sejtek (a

fertőzésekkel szembeni küzdelemben fontos szerepet játszó fehérvérsejttípus) száma megfelelő volt – a bizonyítékok arra utaltak, hogy az MMRV biztonsággal alkalmazható és előnyös lehet.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok értékelése és a bizottságon belüli tudományos vita alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az MMRV előnyei nem haladják meg a kockázatokat terhesség alatt, illetve súlyos immunhiányos betegségek esetében, és azt javasolta, hogy az oltás maradjon továbbra is ellenjavallt ezekben a csoportokban. Az oltást követően azonban a terhességet tervező nőknek csak egy hónapig kell késleltetniük a teherbe esést, és a terhes nők rubeolavakcinával való véletlen beoltása nem indokolja a terhesség megszakítását. Az oltás megfontolható egyes enyhe immunhiányos betegségekben szenvedő betegeknél, amennyiben az oltás előnyei meghaladják a kockázatokat. (Ez nem vonatkozik a Zostavax-ra, amely különböző erősségekben és javallatokkal kapható.) A terméktájékoztatót frissíteni kell, hogy tükrözze ezeket a változásokat.

Az orvosoknak és a betegeknek szóló információk összes módosítása az M-M-RVAXPRO-ra vonatkozóan [itt](#), a ProQuad-ra vonatkozóan [itt](#), a Zostavax-ra vonatkozóan [itt](#), a nemzeti szinten engedélyezett készítményekre vonatkozóan pedig [itt](#) olvasható.

Melyek a bizottság ajánlásai a betegek számára?

- Terhesség alatt a nők nem kaphatnak monovalens vagy multivalens MMRV oltásokat. Ha egy nő terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, tájékoztatnia kell erről orvosát vagy a nővért, mielőtt az oltások bármelyikét megkapná.
- A fenti védőoltások közül bármelyikkel beoltott nőknek meg kell tenniük a szükséges óvintézkedéseket, hogy az oltás utáni egy hónapban elkerüljék a teherbe esést.
- Ha egy nő az oltást követő egy hónapon belül esik teherbe, ez nem jelenti azt, hogy magzata egyértelműen kockázatnak van kitéve, és nem indokolja a terhesség megszakítását.
- A súlyosan legyengült immunrendszerű betegeknél tilos alkalmazni ezeket a védőoltásokat. A kevésbé súlyos immungyengeségben szenvedő betegek esetében az oltás megfontolható, bár a vakcina nem mindig nyújt ugyanolyan szintű védelmet, mint egy egészséges immunrendszerű személynél.
- Kérdéseikkel a betegek forduljanak orvosukhoz vagy gyógyszerészükhöz.

Melyek a bizottság ajánlásai a gyógyszer felíró orvosok számára?

- Az MMRV oltások továbbra is ellenjavalltak terhesség esetén, valamint súlyos humorális vagy celluláris immunhiányos betegségben, például súlyos kombinált immunhiányos betegségben, agammaglobulinémiában vagy AIDS-ben szenvedő betegeknél.
- Terhességet tervező nőknek azt kell tanácsolni, hogy az MMRV oltást követően egy hónapig késleltessék a teherbe esést. Nem indokolja a terhesség megszakítását, ha terhes nőknél véletlenül rubeolatartalmú védőoltást alkalmaztak.
- HIV-fertőzött gyermekek esetében az oltás ellenjavallt, ha a CD4+ korszpecifikus százalékos aránya 25%-nál kevesebb 12 hónapos kor alatt, 20%-nál kevesebb 12 és 35 hónapos kor között, illetve 15%-nál kevesebb 36 és 59 hónapos kor között.
- Az oltás megfontolható bizonyos immunhiányos betegségekben szenvedő betegeknél, amennyiben az oltás előnyei meghaladják a kockázatokat (pl. tünetmentes HIV-fertőzött betegeknél, szelektív IgG alosztály hiányban, kongenitális neutropéniában, krónikus granulómás betegségben, illetve komplementhiányos betegségben szenvedő betegeknél).

- A legyengült immunrendszerű beoltott betegek esetében előfordulhat, hogy nem alakul ki megfelelő immunitás, ezért nyomon kell követni, hogy nem alakul-e ki náluk következményes morbilli, mumpsz, rubeola vagy varicella, ha kapcsolatba kerülnek ilyen fertőzésekkel.

Az Európai Bizottság 2013. február 28-án a 31. cikk szerinti határozatot adott ki az MMRV-re vonatkozóan.

Az Európai Bizottság 2013. június 27-én a 31. cikk szerinti helyesbítő határozatot adott ki az MMRV-re vonatkozóan.

Az Európai Bizottság 2013. február 20-án a 20. cikk szerinti határozatot adott ki az M-M-RVAXPRO-ra vonatkozóan.

Az Európai Bizottság 2013. február 18-án a 20. cikk szerinti határozatot adott ki a ProQuad-ra vonatkozóan.

Az Európai Bizottság 2013. február 13-án a 20. cikk szerinti határozatot adott ki a Zostavax-ra vonatkozóan.

Az M-M-RVAXPRO-ra vonatkozó, jelenleg érvényes európai nyilvános értékelő jelentés az Ügynökség weboldalán található: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)

A ProQuad-ra vonatkozó, jelenleg érvényes európai nyilvános értékelő jelentés az Ügynökség weboldalán található: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)

A Zostavax-ra vonatkozó, jelenleg érvényes európai nyilvános értékelő jelentés az Ügynökség weboldalán található: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)