

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas izmaiņām, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Priorix un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Priorix ir kombinēta liofilizēta masalu (M), epidēmiskā parotīta (M) un masaliņu (R) (dzīva) vakcīna. Zāļu forma un stiprums ir vienāds visās valstīs. Vakcīna ir liofilizēts preparāts, ko pirms lietošanas šķīdina, izmantojot atsevišķi piegādātu sterilu šķīdināšanas līdzekli (injekciju ūdeni),

Priorix nacionālās procedūras veidā ir reģistrēta 20 valstīs, bet savstarpējās atzīšanas procedūras (MRP) veidā – 9 valstīs. Zāļu apraksti (*SmPC*), kas dalībvalstīs apstiprināti savstarpējās atzīšanas procedūras un valstu procedūras veidā, nedaudz atšķiras. Šis saskaņā ar 30. pantu veiktās pārskatīšanas procedūras mērķis ir saskaņot *Priorix* un sinonīmisku nosaukumu zāļu aprakstus visās Eiropas Savienības dalībvalstīs.

• **Klīniskie aspekti**

Kopumā reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņota teksta projektu, kas veidots, izmantojot galvenokārt savstarpējās atzīšanas procedūras veidā apstiprināto tekstu un veicot tajā dažus grozījumus. Turklāt tika iesniegts atbilstoši jaunākajai QRD veidnes versijai Nr. 2, kas publicēta 2011. gada 12. oktobrī, sagatavots zāļu apraksts.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

Priorix ir indicēta aktīvai imunizācijai pret masalām, epidēmisko parotītu un masaliņām. Konkrētās Eiropas Savienības dalībvalstīs apstiprinātā apakšējā vecuma robeža, kad indicēta *Priorix* lietošana, bija robežās no 9 līdz 15 mēnešiem, kas dažos gadījumos atspoguļo nacionālos ieteikumus ierastajai vakcinācijai pret MMR.

Priorix imunogenitāti vērtēja vairākos klīniskos pētījumos bērniem vecumā no 12 līdz 24 mēnešiem, no 11 līdz 23 mēnešiem un no 9 līdz 12 mēnešiem.

Pamatojoties uz visu datu vērtējumu, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņot *Priorix* lietošanas indikāciju bērniem no deviņu mēnešu vecuma, izmantojot šādu formulējumu: "*PRIORIX ir indicēta bērnu no deviņu mēnešu vecuma, pusaugšu un pieaugušo aktīvai imunizācijai pret masalām, epidēmisko parotītu un masaliņām.*"

CHMP ņēma vērā, ka dati, kas nesen iegūti Francijā notikušā uzliesmojuma laikā, liecina, ka lielākā masalu infekciju sastopamība novērota zīdaiņiem līdz viena gada vecumam, bet nedaudz retāk bērniem no viena līdz divu gadu vecumam. Sastopamības biežums šajās abās vecuma grupās bija attiecīgi vairāk nekā 50 un 45 gadījumi uz 100 000. Salīdzinot ar 2009. gadu, 2010. gadā gadījumu skaits zīdaiņiem līdz viena gada vecumam bija palielinājies vairāk nekā trīs reizes, bet 20–29 gadus veciem pieaugušajiem palielinājies piecas reizes. No 2010. gadā konstatētajiem gadījumiem gandrīz 30 % gadījumu veikta hospitalizācija, un smagāku slimības norisi konstatēja zīdaiņiem līdz viena gada vecumam un pieaugušajiem pēc 20 gadu vecuma, kad hospitalizācijas gadījumu proporcija bija attiecīgi 38 % un 46 %. Tādēļ bērnu vakcinācija no deviņu mēnešu vecuma ir viens no līdzekļiem, ar kura palīdzību novērst šādus uzliesmojumus.

Tomēr imunogenitātes dati skaidri pierāda, ka 9–11 mēnešus veciem bērniem primārās imunizācijas laikā novēro vājāku antivielu atbildes reakciju pret masalām un epidēmisko parotītu nekā vecākiem bērniem, kas ar vislielāko varbūtību saistīts ar cirkulējošām mātes antivielām vai nepilnīgu imūnsistēmas nobriešanu. Tādēļ šajā vecuma grupā obligāti ievadāma otra deva, vēlams

trīs mēnešus pēc pirmās devas, lai nodrošinātu atbilstošu aizsardzību pret masalām, epidēmisko parotītu un masaliņām.

Pamatojoties uz klīniskiem datiem, apstiprināta indikācijas apakšējā vecuma robeža, taču, tā kā imūnā atbildes reakcija pēc vienreizējas *Priorix* devas bērniem līdz 12 mēnešu vecumam ir vājāka, iekļauta atsauce uz 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu. Proti: "*Informāciju par lietošanu bērniem no 9 līdz 12 mēnešu vecumam skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktā.*"

Reģistrācijas apliecības īpašnieks šajā apakšpunktā iekļāva arī šādu teikumu: "*PRIORIX jālieto saskaņā ar apstiprinātiem ieteikumiem*", bet CHMP piekrita pārvietot to uz 4.2. apakšpunkta "Devas un lietošanas veids" sākumu, jo saskaņā ar 2009. gada septembra vadlīniju par zāļu aprakstiem atsauce uz apstiprinātiem ieteikumiem jāiekļauj 4.2. apakšpunktā.

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Visās valstīs izšķīdinātās *Priorix* vakcīnas deva ir 0,5 ml. *Priorix* ievada zemādas injekcijas veidā, lai gan to var ievadīt arī intramuskulāras injekcijas veidā. Intramuskulārs lietošanas veids ir apstiprināts visās dalībvalstīs, izņemot Nīderlandi. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja pievienot arī īpašu sadaļu par pediatriko populāciju saskaņā ar zāļu aprakstu vadlīnijām.

CHMP atzina, ka ierosinājumi par devām ir pieņemami, taču, lai sniegtu skaidrus norādījumus veselības aprūpes speciālistiem, tika ierosināts strukturētāks formulējums (t. i., sadalīt ieteikumus atbilstoši vecuma grupām).

Attiecībā uz intramuskulāru lietošanas veidu informācija atjauninātajā klīniskajā dokumentācijā netika sniegta, bet tā bija iekļauta sākotnējā reģistrācijas pieteikumā. Intramuskulāro lietošanas veidu sākotnēji pētīja nelielam skaitam personu (N=40) ar serokonversijas pakāpi pret masalām, epidēmisko parotītu un masaliņām attiecīgi 96,7 %, 97,5 % un 100 %. Ģeometriski vidējie titri (GMT) personām ar serokonversiju bija 2431,9 mSV/ml, 1010,0 V/ml un 67,1 SV/ml attiecīgi antivielām pret masalām, epidēmisko parotītu un masaliņām, kas bija nedaudz mazāka nekā vērtības, par kurām ziņots pēc subkutānas ievadīšanas (attiecīgi 2958 mSV/ml, 1400 V/ml un 73 SV/ml). Lai gan datu apjoms ir ierobežots, ņēma vērā, ka intramuskulāra ievadīšana ir standarta prakse daudzās dalībvalstīs. Turklāt pieredze, kas iegūta ar citām MMR vai MMRV (masalu, epidēmiskā parotīta, masaliņu, vējbaku) vakcīnām, neliecina par negatīvu ietekmi uz imūno atbildes reakciju vai drošības īpašībām pēc intramuskulāras injekcijas. Pacientiem ar trombocitopēniju vai kādiem asinsreces traucējumiem ieteicama subkutāna ievadīšana, tādēļ zāļu aprakstā iekļāva šo formulējumu.

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Personas ar imūndeficītu

Lielākās atšķirības apstiprinātajos zāļu aprakstos ir saistītas ar *Priorix* lietošanu ar HIV inficētām personām. Veicot sistemātiskus pretmasalu vakcinācijas drošuma, imunogenitātes un efektivitātes pārskatus ar HIV inficētiem bērniem, konstatēja, ka novājinātais masalu vakcīnas sastāvā esošais vīruss var izraisīt smagas komplikācijas vai letālu slimību pacientiem ar smagu imūnsupresiju un HIV infekciju. Turklāt, pieaugot imūnsupresijas pakāpei, antivielu atbildes reakcija pret masalu vakcīnu samazinās. Publicētajos pētījumos (*Moss et al. 2003*) ziņots par saistību starp masalām specifisku antivielu neesamību pēc vakcinācijas un mazu CD4+ T- limfocītu skaitu (<600 šūnas/mm3).

Ar HIV inficētiem bērniem, kuriem nav pierādījumu par imūnsupresiju, masalu vakcīna ir bijusi droša, un vakcīnas ierosinātas vīrusu slimības risks ir ļoti neliels. Ņemot vērā smago dabīga tipa masalu infekcijas norisi pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, Pasaules Veselības organizācija

(PVO) iesaka vienmēr vakcinēt iespējami uzņēmīgus, asimptomātiskus HIV pozitīvus bērnus un pieaugušos.

Nav konstatēts, ka vakcīnas sastāvā esošie epidēmiskā parotīta un masaliņu vīrusi izraisītu nopietnas komplikācijas ar HIV inficētām personām, bet, tā kā personām ar smagu imūnsupresiju nav paredzams ieguvums un var rasties komplikācijas, tās nevajadzētu vakcinēt.

CHMP uzskatīja, ka informācija par personām ar humorālu un celulāru deficītu ir piemērota un atbilst citām MMR vakcīnām apstiprinātai kontrindikācijai. Attiecībā uz HIV nav vienotu Eiropas norādījumu par CD4+ klasifikāciju atbilstoši CD4+ % daudzumam vai šūnu skaitam. PVO 2006. gadā publicētajā ar HIV saistīto slimību klasifikācijā pieaugušajiem un bērniem norādīts:

"Imunoloģiskie kritēriji progresējošas HIV infekcijas diagnosticēšanai bērniem līdz piecu gadu vecumam ar smagu HIV infekciju:

%CD4+ <25 bērniem līdz 12 mēnešu vecumam;

%CD4+ <20 bērniem 12–35 mēnešu vecumā;

%CD4+ <15 bērniem 36–59 mēnešu vecumā."

Turklāt saņemti ziņojumi par masalu ierosinātu encefalītu pēc MMR vakcinācijas bērniem ar primāru imūndeficītu un disgammaglobulinēmiju (skatīt *Bitnun et al. 1999 Clin. Infect Dis*).

CHMP atbalstīja šādu reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu: *"Humorāls vai celulārs imūndeficīts (primārs vai iegūts), arī hipogammaglobulinēmija, disgammaglobulinēmija un AIDS vai simptomātiska HIV infekcija vai vecumam specifiskais CD4+ T-limfocītu procentuālais daudzums <25 %."* Taču tika uzskatīts, ka jānorāda vecumam specifiskais %CD4+ daudzums saskaņā ar PVO vadlīnijām, jo ir indicēta bērnu vakcinācija no deviņu mēnešu vecuma.

CHMP ņēma vērā arī to, ka, veicot jaunus zinātniskus atklājumus un iegūstot nozīmīgu imunoloģisku informāciju, kontrindikācija cilvēkiem ar nomāktu imunitāti varētu būt vispār jāpārformulē visām MMR vakcīnām. Šis jautājums būtu jāpārskata attiecībā uz visiem iesaistītiem preparātiem.

Grūtniecība

Priorix ir kontrindicēta grūtniecēm. CHMP apspriešanas gaitā izskanēja jautājums, vai "grūtniecība" aizvien jānorāda pie kontrindikācijām. Lai gūtu plašāku ieskatu par iespējamo MMR vakcinācijas nelabvēlīgo ietekmi grūtniecības laikā vai pirms apaugļošanās, CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam sniegt pierādījumus no uzlabotiem uzraudzības un kontrolētiem pētījumiem, kuros galvenā uzmanība pievērsta spontāna aborta riskam pret masalām, epidēmisko parotītu un/vai masaliņām uzņēmīgām sievietēm, anomāliju un iedzimta masaliņu sindroma (CRS) riskam šādu sieviešu pēcnācējiem, kā arī novērošanas datus līdz viena gada vecumam bērniem, kuri dzimuši pret masaliņām uzņēmīgām sievietēm.

Tā kā *Priorix* grūtniecēm ir kontrindicēta, ne iejaukšanās, ne aktīvas uzraudzības pasākumi nav veikti. Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtais datu kopums bija izveidots, izmantojot pēc laišanas tirgū iegūtos datus no reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datu bāzes un nesen publicētus zinātnisko publikāciju datus par MMR vakcināciju grūtniecēm. Dati, kas iegūti no spontāniem ziņojumiem un grūtniecības reģistra, neliecināja par drošuma apdraudējumu attiecībā uz spontāniem abortiem vai iedzimtām anomālijām saistībā ar nejaušu *Priorix* lietošanu grūtniecēm. Taču reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka, ņemot vērā pašlaik apstiprināto kontrindikāciju, dati ir ļoti ierobežoti.

Dabīga masaliņu infekcija var postoši ietekmēt grūtniecību, izraisot augļa nāvi, priekšlaicīgas dzemdības un virkni iedzimtu defektu. Ja masaliņu infekcija rodas pirmajā trimestrī, tā negatīvi ietekmē aptuveni 85 % grūtniecību. Novājinātais pašlaik pieejamās masaliņu vakcīnas sastāvā

esošais vīrusu celms reti var izraisīt augļa infekciju, un nav pierādījumu, ka augļa inficēšanās ar vakcīnas sastāvā esošo vīrusu būtu kaitīga. Maksimālais teorētiskais iedzimta masaliņu sindroma risks pēc vakcīnas lietošanas 1,6 % ir daudz zemāks nekā nozīmīgu, ar iedzimtu masaliņu sindromu nesaistītu iedzimtu defektu risks grūtniecības laikā (*Bozzo et al., 2011*).

Lai gan zinātniskajās publikācijās pieejamie dati liecina par vērtīgām izredzēm, novērtējot vispārējo vakcīnas iedarbības radīto risku dažādās grūtniecības stadijās, pastāv teorētisks risks, un tā kā nav iespējams pierādīt, ka šāda riska nav, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja diagnosticētu grūtniecību saglabāt kā kontrindikāciju masaliņu vīrusu saturošas vakcīnas lietošanai.

CHMP ņēma vērā, ka tā kā vakcinācija ar masalu, epidēmiskā parotīta un masaliņu vakcīnu parasti grūtniecēm ir kontrindicēta, pieejams tikai ierobežots datu apjoms par spontāniem abortiem, anomālijām un iedzimtu masaliņu sindromu pēcnācējiem pēc vakcinācijas ar *Priorix*.

Farmakovigilances un publicēto datu pārskatīšana neliecina par iedzimta masaliņu sindroma risku nejauci vakcinētām sievietēm, kurām ir iestājusies grūtniecība vai apaugļošanās notiek neilgi pēc vakcinācijas ar *Priorix*. Dati, kas publicēti par Centrālamerikas un Dienvidamerikas reģionā vakcinētām reproduktīvā vecuma sievietēm, neliecina par iedzimta masaliņu sindroma risku pēc tam, kad sievietes ar nediagnosticētu grūtniecību vakcinētas ar masaliņu vīrusu saturošu vakcīnu, vai arī norāda, ka šis risks ir neliels (0–0,2 %). Aprēķināts, ka teorētiskais teratogenitātes risks pēc masaliņu vakcinācijas ir 0,5 % pirmajā trimestrī un līdz 1,6 %, ja vakcīna tiek ievadīta 1 – 2 nedēļas pirms līdz 4–6 nedēļas pēc apaugļošanās. Šī teorētiskā teratogenitātes riska dēļ PVO 2011. gadā ieteica izvairīties no masaliņu vakcinācijas veikšanas grūtniecēm, un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, pēc masaliņu vakcinācijas vajadzētu ieteikt atlikt apaugļošanos uz vienu mēnesi. Tā kā aizvien pastāv teorētisks teratogenitātes risks saistībā ar masaliņu vīrusu saturošām vakcīnām, vienojās, ka šo ļoti jutīgo grupu nevajadzētu pakļaut riskam.

CHMP uzskatīja, ka "grūtniecības" minēšana pie kontrindikācijām atbilst citām MMR vakcīnām apstiprinātai kontrindikācijai. Pašlaik nav pieejama informācija, lai varētu izdarīt secinājumu, ka pēc vakcinācijas ar MMR vakcīnām ir teratogenitātes risks, taču teorētiskas bažas saglabājas. Norādīts, ka masalu vakcinācijas radītais risks (spontānu abortu biežuma vai nedzīvi dzimušu bērnu skaita palielināšanās), nav zināms.

CHMP ņēma arī vērā, ka šobrīd ir publicēti daži dati, kas varētu pamatot absolūtas kontrindikācijas statusa atcelšanu grūtniecēm attiecībā uz MMR vakcīnām, jo tiek uzskatīts, ka, lai gan grūtnieču vakcinācija nav ieteicama, dažos konkrētos gadījumos grūtnieču vakcinācijas sniegtais ieguvums varētu attaisnot radīto risku. Šis jautājums būtu jāpārskata attiecībā uz visiem iesaistītiem preparātiem.

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Saskaņā ar zāļu aprakstu vadlīnijām uzņēmums ierosināja:

- saīsināt garo rindkopu par epinefrīna lietošanu, iekļaujot vispārīgu informāciju par atbilstošas medikamentozas terapijas pieejamību un uzraudzību pēc vakcīnas ievadīšanas;
- pielāgot tekstu par HIV+ personām un paaugstinātu jutību pret vakcīnas sastāvdaļām, lai tas atbilstu 4.3. apakšpunktā sniegtajai informācijai;
- dzēst informāciju par vecumu, kad veicama vakcinācija (iekļauta 4.2. apakšpunktā).

Uzņēmums arī ierosināja pārformulēt rindkopu par idiopātisku trombocitopēnisko purpuru (ITP).

CHMP ieteica pārveidot dažu rindkopu secību un pievienot apakšvirsrakstus, lai skaidri nodalītu katru piesardzības pasākumu (t. i., trombocitopēnija, pacienti ar nomāktu imunitāti un infekcijas pārnese).

Tā kā nav pieejami imunogenitātes dati par profilaktiskas antipirētisko līdzekļu lietošanas ietekmi, rindkopu par *Priorix* lietošanu cilvēkiem ar centrālās nervu sistēmas (CNS) traucējumiem ieteica pārformulēt šādā veidā: "*PRIORIX* piesardzīgi jālieto cilvēkiem ar centrālās nervu sistēmas (CNS)

traucējumiem, iespējamiem febriliem krampjiem vai krampjiem ģimenes anamnēzē. Vakcinētās personas, kam anamnēzē ir febrili krampji, rūpīgi jānovēro."

CHMP piekrita, ka teikums par fruktozes nepanesību maināms no "Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību." uz "Pacientus, kam ir reti sastopama fruktozes nepanesība, nedrīkst vakcinēt ar PRIORIX, jo tā satur sorbītu".

Tika nolemts dzēst 4.4. apakšpunkta informāciju par grūtniecību, jo saskaņā ar vadlīnijām par zāļu radītā riska novērtēšanu uz cilvēka reprodukcijas spēju un zīdīšanas periodā: no datiem līdz marķējumam (EMA/CHMP/203927/200) atsauce uz grūtniecību jāiekļauj tikai 4.3. un 4.6. apakšpunktā.

Tā kā trombocitopēnijas iespējamība pēc dabīgas infekcijas ir daudz lielāka, vakcinācijas ieguvumi lielākoties pārsniedz risku, ko rada imunizācijas izraisīta smaga simptomātiska trombocitopēnija. Tādēļ CHMP ieteica pievienot nesen veiktās sistemātiskās pārskatīšanas laikā iegūto informāciju, ka *"Ar MMR saistītā trombocitopēnija ir sastopama reti, un parasti tā ir pašierobežojoša". Tāpat, lai padarītu tekstu labāk saprotamu, CHMP piekrita aizstāt uzņēmuma ierosinājumu "Šādos gadījumos rūpīgi jānovērtē imunizācijas ar Priorix radītais ieguvums un risks." ar šādu tekstu: "Pacientiem, kuriem trombocitopēnija ir pašlaik vai bijusi iepriekš pēc vakcinācijas pret masalām, epidēmisko parotītu vai masaliņām, imunizācija jāveic piesardzīgi."*

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nedaudz mainīja ierosināto tekstu, un galīgais formulējums, ko apstiprināja CHMP, ir šāds:

"Pēc vakcinācijas ar dzīvām masalu, epidēmiskā parotīta un masaliņu vakcīnām ziņots par trombocitopēnijas pastiprināšanās un trombocitopēnijas recidīva gadījumiem personām, kam bijusi trombocitopēnija pēc pirmās devas. Ar MMR saistīta trombocitopēnija rodas reti un parasti ir pašierobežojoša. Pacientiem, kuriem trombocitopēnija ir pašlaik vai bijusi iepriekš pēc vakcinācijas pret masalām, epidēmisko parotītu vai masaliņām, rūpīgi jānovērtē PRIORIX lietošanas radītais ieguvums un risks. Šie pacienti jāvakcinē piesardzīgi un, vēlams, subkutāni"

CHMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātā rindkopa ar imūnsupresiju ir novecojusi un ierosināja to pārformulēt. Reģistrācijas apliecības īpašnieks akceptēja jauno tekstu un pievienoja arī CHMP apstiprinātu teikumu par šo pacientu uzraudzību. Galīgais apstiprinātais formulējums ir šāds:

"Tiem pacientiem ar nomāktu imunitāti, kuriem nav kontrindikāciju šīs vakcīnas lietošanai (skatīt 4.3. apakšpunktu), atbildes reakcija var nebūt tik izteikta kā pacientiem ar normālu imunitāti, tādēļ daži no šiem pacientiem saskares gadījumā var saslimt ar masalām, epidēmisko parotītu vai masaliņām, neraugoties uz to, ka veikta atbilstošā vakcinācija. Rūpīgi jānovēro, vai šiem pacientiem nerodas masalu, parotīta un masaliņu pazīmes."

Attiecībā uz rindkopu par infekcijas pārnesi CHMP reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu uzskatīja par principā pieņemamu ar piebildi, ka zināms, ka no rīkles gala var izdalīt ne tikai masaliņu, bet arī masalu ierosinātāju. Reģistrācijas apliecības īpašnieks attiecīgi mainīja atbilstošo daļu un pievienoja vēl vienu teikumu, lai sniegtu informāciju par dokumentēto transplacentāro pārnesi. CHMP to apstiprināja. Galīgais apstiprinātais formulējums ir šāds:

"Masalu un epidēmiskā parotīta vīrusu pārnese no vakcinētām personām uz uzņēmīgām kontaktpersonām nav dokumentēta. Zināms, ka masaliņu un masalu vīrusus no rīkles gala var izdalīt aptuveni 7–18 dienas pēc vakcinācijas, maksimālā ekskrēcija notiek ap 11. dienu. Tomēr nav pierādījumu par šo izdalīto vakcīnas vīrusu pārnesi uz uzņēmīgām kontaktpersonām. Dokumentēta vakcīnas sastāvā esošā masaliņu vīrusa pārnese uz zīdaiņiem ar mātes pienu, kā arī transplacentāra pārnese bez pierādījumiem par klīniskas slimības attīstību."

4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskos pētījumos pierādīts, ka *Priorix* var lietot vienlaikus ar dzīvu novājinātu vējbaku vakcīnu, DTPa-IPV un kombinētu A/B hepatīta vakcīnu (*Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington and Goa, 2003*). Pavisam nesen *Priorix* lietota vienlaikus ar b tipa *Haemophilus influenzae* (Hib) un C grupas meningokoku konjugāta vakcīnām, kā arī vienlaikus ar inaktivētu A hepatīta vakcīnu un 7-valentu pneimokoku konjugāta vakcīnu. Pieejamie dati neliecina par klīniski nozīmīgu ietekmi uz antivielu atbildes reakciju pret katru atsevišķo antigēnu (*Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008*).

Dažas vakcīnas, kuras var lietot vienlaikus ar *Priorix*, ir uzskaitītas zāļu aprakstā Beļģijā, Bulgārijā, Kiprā, Dānijā, Igaunijā, Francijā, Luksemburgā, Maltā, Nīderlandē, Polijā, Rumānijā un Apvienotajā Karalistē. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja izmantot vispārēju teikumu, nevis uzskaitīt dažādas vakcīnas.

CHMP ņēma vērā, ka lielākajai daļai klīnisko pētījumu, kurā pētīta *Priorix* lietošana vienlaikus ar citām vakcīnām, klīniskā pētījuma ziņojumi nav pieejami, bet pieejamas ir tikai zinātnisko publikāciju atsauces. Pieejamie dati neliecina, ka šo vakcīnu vienlaikus lietošana ietekmētu pārbaudīto antigēnu imunogenitāti un drošumu. Tomēr, tā kā tiek izstrādātas jaunas un ļoti sarežģītas bērnībā lietojamās vakcīnas, ieteicams uzskaitīt vienlaikus lietojamās vakcīnas, nevis sniegt vispārēju informāciju par lietošanu vienlaikus ar citām vakcīnām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks veica izmaiņas šajā rindkopā saskaņā ar CHMP ieteikumu, kā arī pievienoja sarakstam vēl vienu vakcīnu (10-valentu pneimokoku konjugāta vakcīnu). CHMP to apstiprināja pēc klīniskā pētījuma ziņojuma pārskatīšanas un novērtēšanas. Šis klīniskā pētījuma ziņojums bija iesniegts, lai atbalstītu *Priorix* lietošanu vienlaikus ar šo vakcīnu. Galīgais apstiprinātais formulējums ir šāds:

"PRIORIX var lietot vienlaikus (bet atsevišķās injekciju vietās) ar kādu no šīm monovalentām vai kombinētām vakcīnām [tostarp heksavalentām vakcīnām (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: difterijas-stingumkrampju-acekulāra garā klepus vakcīna (DTPa), b tipa Haemophilus influenzae vakcīna (Hib), inaktivēta poliomielīta vakcīna (IPV), B hepatīta vakcīna (HBV), A hepatīta vakcīna (HAV), C serotipa meningokoku konjugēta vakcīna (MenC), jostas rozes vakcīna (VZV), perorāla poliomielīta vakcīna (OPV) un 10-valenta pneimokoku konjugāta vakcīna saskaņā ar vietējiem ieteikumiem. Ja vakcīnas netiek lietotas vienlaikus, starp PRIORIX un citu dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanu jābūt vismaz vienu mēnesi ilgam starplaikam. Nav pieejami dati, kas atbalstītu PRIORIX lietošanu vienlaikus ar citām vakcīnām."

Attiecībā uz vakcinācijas atlikšanu personām, kas saņēmušas cilvēka gamma globulīnus vai kam veikta asins pārliešana, CHMP uzskatīja, ka ilgāks starplaiks starp imūnglobulīna vai cita asins preparāta lietošanu un vakcināciju ieteicams gadījumā, kad tiek lietota liela deva, piemēram, tāda, kā pacientiem ar Kavasaki slimību (2 g/kg). Šis rindkopas tekstu izmainīja šādā veidā: *"Personām, kas saņēmušas cilvēka gamma globulīnus vai kam veikta asins pārliešana, vakcinācija jāatliek uz trīs mēnešiem vai ilgāk (līdz 11 mēnešiem) atkarībā no lietotās cilvēka globulīnu devas, jo iespējama vakcīnas neefektivitāte pasīvi iegūtu antivielu pret masalām, epidēmisko parotītu vai masaliņām dēļ."*

4.6. apakšpunkts – Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Fertilitāte

Teikums mainīts atbilstoši QRD ieteikumam *"PRIORIX nav vērtēta auglības pētījumos"*.

Grūtniecība

Priorix ir kontrindicēta grūtniecības laikā, bet, tā kā pašlaik nav pieejama informācija, lai izdarītu secinājumu, ka pēc vakcinācijas ar MMR vakcīnām teratogenitātes risks nav, apstiprināja šādu

formulējumu: *"PRIORIX ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Taču, lietojot masalu, epidēmiskā parotīta un masaliņu vakcīnas sievietēm, ar nedaignosticētu grūtniecību agrīnā stadijā, augļa bojājums nav dokumentēts."*

Sievietes reproduktīvā vecumā

Bulgārijā, Kiprā, Igaunijā, Maltā un Apvienotajā Karalistē apstiprinātajā zāļu aprakstā ir norādīts, ka no grūtniecības jāizsargājas vienu mēnesi pēc vakcinācijas, bet savstarpējās atzīšanas procedūrā iesaistīto un citu valstu zāļu aprakstos ir minēti trīs mēneši. Imunizācijas konsultatīvā komiteja (ACIP) 2001. gadā saīsināja periodu, kurā ieteicams izsargāties no grūtniecības pēc masaliņu vīrusu saturošas vakcīnas saņemšanas, no trim mēnešiem līdz 28 dienām, jo zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras nejausi vakcinētas pret masaliņām trīs mēnešu laikā vai agrīnā grūtniecības stadijā, iedzimtu masaliņu sindromu nekonstatēja (Slimību kontroles un profilakses centrs, 2001). Tomēr, tā kā pētījumi ar *Priorix* grūtniecēm nav veikti, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja izsargāties no grūtniecības trīs mēnešus pēc vakcinācijas.

CHMP ņēma vērā, ka šī teorētiskā teratogenitātes riska dēļ PVO 2011. gadā ieteica principā izvairīties no masaliņu vakcinācijas veikšanas grūtniecēm, un sievietēm, kuras plāno grūtniecību, pēc masaliņu vakcinācijas vajadzētu ieteikt atlikt apaugļošanos uz vienu mēnesi. Lai atbilstu spēkā esošiem PVO ieteikumiem, CHMP uzskatīja, ka izsargāšanās laiks no grūtniecības pēc vakcinācijas jāmaina no trim mēnešiem uz vienu mēnesi.

Galīgais apstiprinātais formulējums ir šāds: *"Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, jāiesaka atlikt apaugļošanos uz vienu mēnesi pēc vakcinācijas ar PRIORIX. Lai gan sievietēm jājautā par agrīnas grūtniecības iespējamību pirms vakcinācijas, izmeklēšana grūtniecības izslēgšanai nav nepieciešama. Ja vakcinācija ar PRIORIX nejausi veikta sievietei, kura vēl nezina par grūtniecības iestāšanos, tam nevajadzētu būt grūtniecības pārtraukšanas iemeslam."*

Barošana ar krūti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja, ka nav pietiekamas pieredzes par *Priorix* lietošanu sievietēm zīdīšanas periodā un ka vakcināciju sievietēm zīdīšanas periodā var apsvērt tikai tad, ja vakcinācijas ieguvumi attaisno risku.

CHMP ņēma vērā, ka vakcinācija zīdīšanas periodā nerada teorētisku risku. Pat ja notiek vakcīnas sastāvā esošā vīrusa pārnese, infekcija ir viegla un pašierobežojoša (ACIP, 2011). Tādēļ ieteica atbilstoši izmainīt rindkopas saturu. Vakcinācija ar masalu, epidēmiskā parotīta vai masaliņu vakcīnām sievietēm zīdīšanas periodā nav bijusi saistīta ar drošuma problēmām pašām sievietēm vai zīdaiņiem, lai gan pieredze par *Priorix* lietošanu zīdīšanas periodā ir ierobežota. Risks un ieguvumi, ko sniedz sievietes vakcinācija zīdīšanas periodā, jānovērtē tikai tad, ja bērnam ir diagnosticēts vai iespējams imūndeficīts. Turklāt, ņemot vērā dažādos ieteikumus par sieviešu vakcināciju, ja bērnam ir imūndeficīts vai tā nav, tika norādīts, ka padomam par zīdīšanu jābūt saprotamākam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ieviesa visus CHMP izteiktos komentārus, un galīgais apstiprinātais formulējums bija šāds: *"Pieredze par PRIORIX lietošanu zīdīšanas periodā ir ierobežota. Pētījumos pierādīts, ka tad, ja ar dzīvām novājinātām masaliņu vakcīnām vakcinētas sievietes pēc dzemdībām baro bērnu ar krūti, vīruss var izdalīties mātes pienā un tikt pārnest uz zīdaiņiem, kas tiek baroti ar mātes pienu, bez simptomātiskas slimības pierādījumiem. Risks un ieguvumi, ko rada mātes vakcinēšana, jānovērtē tikai tad, ja bērnam ir diagnosticēts vai iespējams imūndeficīts (skatīt 4.3. apakšpunktu)."*

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Galvenās atšķirības starp ierosināto saskaņoto zāļu aprakstu un valstīs apstiprinātajiem zāļu aprakstiem ir saistītas ar pēc vakcīnas laišanas tirgū saņemto ziņojumu aprakstu. Lai rīkotos saskaņā ar zāļu aprakstu vadlīnijām, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja blakusparādību sarakstu, kas veidots saskaņā ar *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikāciju. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja dzēst tekstu par salīdzinošiem pētījumiem, kuros pierādīta statistiski nozīmīgi mazāka sāpju, apsārtuma un pietūkuma sastopamība injekcijas vietā, lietojot *Priorix*, salīdzinājumā ar atsaucē preparātu (*Ipp et al.*, 2004; *Ipp et al.*, 2006; *Knutsson et al.*, 2006; *Taddio et al.*, 2009; *Wellington and Goa*, 2003). Saskaņā ar zāļu apraksta vadlīnijām zāļu aprakstā ir sniegta informācija par konkrētu preparātu, tādēļ tam nevajadzētu saturēt atsaucē uz citiem preparātiem.

CHMP apstiprināja, ka klīniskos pētījumos un pēc laišanas tirgū laikā novēroto blakusparādību saraksts ierosinātajā saskaņotajā zāļu aprakstā ir pienācīgi atainots. Tomēr reģistrācijas apliecības īpašnieku lūdza apsvērt 4.8. apakšpunkta pārveidošanu saskaņā ar zāļu apraksta vadlīnijām, lai sniegtu skaidru un viegli lasāmu informāciju (drošības profila apkopojums, blakusparādību saraksts tabulas veidā, atsevišķu blakusparādību apraksts).

Turklāt, tā kā tika konstatēta viena neatbilstība lietošanas instrukcijā, reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza pievienot "atipiskas vieglas vai vāji izteiktas masalas" 4.8. apakšpunktā pie infekcijām un infestācijām. Turklāt atsaucē piezīmē par encefalītu reģistrācijas apliecības īpašnieku lūdza pievienot informāciju par encefalīta risku pēc epidēmiskā parotīta infekcijas, "*epidēmiskais parotīts: 2–4 gadījumi no 1000*". Visbeidzot – saskaņā ar QRD komentāriem – vārdus "*nevēlamās blakusparādības*" aizvietoja ar vārdiem "*blakusparādības*" visā apakšpunktā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks veica visas iepriekš minētās izmaiņas, bet, lai informācija visu GSK vakcīnu zāļu aprakstos būtu izvietota vienādi, reģistrācijas apliecības īpašnieks lūdza arī turpmāk blakusparādības norādīt saraksta veidā, nodalot klīniskos pētījumos novērotās un pēc laišanas tirgū konstatētās blakusparādības. CHMP pieņēma šo pamatojumu.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

Saskaņā ar zāļu aprakstu vadlīnijām tekstā nedrīkst būt iekļauta atsauce uz citām zālēm, tādēļ reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja dzēst atsauci uz salīdzinošo pētījumu rezultātiem, kas bija iekļauta dažu dalībvalstu zāļu aprakstos.

CHMP ņēma vērā, ka pašreizējā klīniskā pieredze ar *Priorix* ir iegūta tikai bērniem, un pētījumi ar pusaudžiem un pieaugušajiem nav veikti. Tādēļ jāpievieno informācija par lietošanu pusaudžiem un pieaugušajiem.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza apsvērt specifiska imunogenitātes novērtējuma pārskata pievienošanu par zīdaiņiem, kas vakcināti līdz 12 mēnešu vecumam, ar katram mēnesim konkrētiem datiem, ja tādi ir pieejami, pirmajai devai, kā arī novērtējuma pārskatu par agrīni lietotu otro devu. Pildot šo ieteikumu, kā arī, lai atspoguļotu jaunāko informāciju, imunogenitātes datus sadalīja divās grupās: "*Imūnā atbildes reakcija bērniem no 12 mēnešu vecuma*" un "*Imūnā atbildes reakcija 9–10 mēnešus veciem bērniem*".

Reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza apsvērt pārskata pievienošanu par vakcīnas imunogenitātes novērtēšanu (klīniskie pētījumi), kā arī pievienot datus par vakcīnas efektivitāti, ja tādi ir pieejami, vai pieminēt to esamību. ELISA konstatēta seropozitīva atbildes reakcija ne vienmēr liecina par aizsardzību, īpaši epidēmiskā parotīta gadījumā. Dati par vakcīnas efektivitāti jāsadala datos, kas iegūti, lietojot vienu devu, un datos, kas iegūti, lietojot divas devas. Pēdējo desmit gadu laikā ziņots par vairākiem epidēmiskā parotīta uzliesmojumiem plaši vakcinētās populācijās (divas devas). Vairākos pētījumos dokumentēts palielināts epidēmiskā parotīta risks,

palielinoties laikam pēc vakcinācijas (*Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009*), un Apvienotajā Karalistē iegūtie dati liecina, ka vakcīnas efektivitāte var mazināties līdz ar vecumu, kas, iespējams, arī atspoguļo pieaugošo laiku pēc vakcinācijas (*Cohen et al., 2007*). Norādīts, ka epidēmiskā parotīta vakcīnas efektivitāte ir mazāka arī apstākļos, kad notiek izteikta vīrusu pārnese (*Brockhoff, 2004*). Reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza pievienot informāciju par šo jautājumu. Taču nevienā no reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtajiem lauka (uzliesmojuma) pētījumiem nebija sniegta informācija konkrēti par *Priorix*. Tādējādi nebija *Priorix* specifisku datu par efektivitāti pret epidēmisko parotītu, un *CHMP* apstiprināja vispārīgos reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātos komentārus.

CHMP lūdza norādītos serokonversijas rādītājus aizstāt ar jaunākiem datiem, kas iegūti ar cilvēka seruma albumīnu nesaturošu (*HSA* nesaturošu) *Priorix* formu, kā arī jautāja reģistrācijas apliecības īpašniekam, vai ir pieejami kādi imunogenitātes dati, lietojot cilvēka seruma albumīnu nesaturošu (*HSA* nesaturošu) zāļu formu bērniem līdz 12 mēnešu vecumam. Reģistrācijas apliecības īpašnieks aizstāja serokonversijas rādītājus un norādīja, ka dati bērniem līdz 12 mēnešu vecumam vēl nav pieejami, jo pētījums pašlaik vēl notiek.

Pamatojums zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju izmaiņu veikšanai

Tā kā

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;
- reģistrācijas apliecības īpašnieka(-u) iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas instrukcijas vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās apspriedes komitejā,

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Priorix* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā.