

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Priorix en verwante namen (zie bijlage I)

Priorix is een gevriesdroogd gecombineerd preparaat van een (levend) vaccin tegen mazelen (M), bof (B) en rodehond (R). De farmaceutische vorm en sterkte is hetzelfde in alle landen. Het vaccin is een gelyofiliseerd vaccinpreparaat, dat vóór gebruik wordt gereconstitueerd met afzonderlijk geleverd steriel oplosmiddel (water voor injectie).

Priorix is nationaal goedgekeurd in twintig landen en is in negen landen goedgekeurd via de wederzijdse erkenningsprocedure. De samenvatting van de productkenmerken (SPC) in de lidstaten waar deze via de procedure van wederzijdse erkenning is goedgekeurd, wijkt enigszins af van de SPC in de lidstaten waar deze via de nationale procedure is goedgekeurd. Deze verwijzing krachtens artikel 30 heeft als doel de SPC voor Priorix en verwante namen in alle EU-lidstaten te harmoniseren.

• Klinische aspecten

In het algemeen heeft de houder van een vergunning voor het in de handel brengen een geharmoniseerde tekst opgesteld waarin, afgezien van enkele wijzigingen, voornamelijk wordt uitgegaan van de tekst die in de procedure van wederzijdse erkenning is goedgekeurd. Bovendien werd de productinformatie (PI) gepresenteerd volgens de meest recente versie van het QRD-model, versie 2, gepubliceerd op 12 oktober 2011.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Priorix is geïndiceerd voor actieve immunisatie tegen mazelen, bof en rodehond. De goedgekeurde minimumleeftijd die voor het gebruik van Priorix was geïndiceerd, varieerde tussen de EU-lidstaten onderling van 9 tot 15 maanden, wat in enkele gevallen te maken had met de nationale aanbevelingen voor standaard-BMR-vaccinatie.

De immunogeniciteit van Priorix werd in verschillende klinische proeven onderzocht bij kinderen van 12 tot 24 maanden, 11 tot 23 maanden en 9 tot 12 maanden.

Op basis van de beoordeling van alle gegevens stelde de vergunninghouder voor de indicatie van Priorix af te stemmen op kinderen vanaf 9 maanden op basis van de volgende formulering:

"PRIORIX is geïndiceerd voor actieve immunisatie van kinderen vanaf 9 maanden, adolescenten en volwassenen tegen mazelen, bof en rodehond."

Het CHMP wees erop dat uit recente gegevens over een uitbraak in Frankrijk bleek dat de hoogste incidentie van mazeleninfecties werd waargenomen bij kinderen jonger dan 1 jaar, gevolgd door kinderen tussen 1 en 2 jaar. De incidentie van ziektegevallen in deze twee leeftijdscategorieën was respectievelijk hoger dan 50 en 45 op de 100 000 gevallen. Ten opzichte van 2009 was het aantal gevallen in 2010 bij kinderen jonger dan 1 jaar meer dan verdrievoudigd en bij volwassenen tussen 20 en 29 jaar vervijfvoudigd. Van de gemelde gevallen in 2010 werd bijna 30% in het ziekenhuis opgenomen en de ziekte nam een ernstiger vorm aan bij kinderen jonger dan één jaar en volwassenen ouder dan 20, met respectieve percentages ziekenhuisopnamen van 38% en 46%. Vaccinatie van kinderen vanaf 9 maanden is derhalve een instrument om dergelijke uitbraken onder controle te houden.

Uit de immunogeniciteitsgegevens blijkt echter duidelijk dat op het moment van de primaire immunisatie een lagere antilichaamrespons op mazelen en bof wordt waargenomen bij kinderen van 9 tot 11 maanden dan bij oudere kinderen, wat zeer waarschijnlijk het gevolg is van circulerende maternale antilichamen of de onrijpheid van het immuunsysteem. Daarom is toediening van een tweede dosis, bij voorkeur 3 maanden na de eerste dosis, voor deze leeftijdsgroep vereist om behoorlijke bescherming tegen mazelen, bof en rodehond te garanderen.

Tot slot wordt op basis van de klinische gegevens de lagere leeftijdsgrens voor de indicatie gesteund, maar aangezien de immuunrespons na één enkele dosis Priorix bij kinderen jonger dan 12 maanden lager is, is een verwijzing naar de rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1 opgenomen. Om precies te zijn: *“Voor gebruik bij kinderen tussen 9 en 12 maanden, zie de rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1”*.

De vergunninghouder had in deze rubriek ook de zin *“Het gebruik van PRIORIX moet gebaseerd zijn op officiële aanbevelingen.”* opgenomen, maar het CHMP stemde ermee in dat de zin werd verplaatst naar het begin van rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening, omdat op grond van het SPC-richtsnoer van september 2009 de verwijzing naar officiële aanbevelingen moet worden opgenomen in rubriek 4.2.

Rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening

De dosering van gereconstitueerd Priorix-vaccin is voor alle landen 0,5 ml. Priorix wordt toegediend via een subcutane injectie, hoewel het ook kan worden toegediend via intramusculaire injectie. De intramusculaire toedieningsweg is in alle lidstaten behalve Nederland goedgekeurd. De vergunninghouder stelde ook voor om overeenkomstig het SPC-richtsnoer een specifieke sub-rubriek over de pediatrische populatie toe te voegen.

Het CHMP was het ermee eens dat de aanbevelingen voor dosering aanvaardbaar zijn, maar om te voorzien in duidelijke instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg werd een meer gestructureerde formulering voorgesteld (d.w.z. om de aanbevelingen uit te splitsen naar leeftijdscategorie).

Met betrekking tot de intramusculaire toedieningsweg werd geen informatie in het geactualiseerde klinisch dossier opgenomen, maar wel in de oorspronkelijke aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen. De intramusculaire toedieningsweg werd aanvankelijk onderzocht bij een klein aantal personen (N=40) met seroconversiepercentages van 96,7%, 97,5% en 100% voor respectievelijk mazelen, bof en rodehond. De geometrische gemiddelde titers (GMT's) voor seroconverters waren 2431,9 mIU/ml, 1010,0 U/ml en 67,1 IU/ml voor de antilichamen tegen respectievelijk mazelen, bof en rodehond, wat enigszins lager was dan de gerapporteerde waarden na subcutane toediening (respectievelijk 2958 mIU/ml, 1400 U/ml en 73 IU/ml). Hoewel er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, werd opgemerkt dat intramusculaire toediening in veel lidstaten een gangbare praktijk is. Bovendien wijzen ervaringen met andere BMR- of BMRW-vaccins (vaccins tegen bof, mazelen, rodehond, waterpokken) niet op een negatief effect van intramusculaire injectie op de immuunrespons of het veiligheidsprofiel. Voor patiënten met trombocytopenie of een coagulatiestoornis wordt subcutane toediening geadviseerd en daarover is derhalve een opmerking opgenomen.

Rubriek 4.3 - Contra-indicaties

Patiënten met immunodeficiëntie

Het grootste verschil tussen de goedgekeurde SPC's heeft betrekking op de toediening van Priorix bij patiënten die met hiv zijn besmet. Uit systematische beoordelingen van de veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid van mazelenvaccinaties bij kinderen die besmet zijn met hiv

kwam naar voren dat het verzwakte mazelenvaccinavirus ernstige complicaties of een dodelijke ziekte tot gevolg kan hebben bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten met een hiv-infectie. *Bovendien neemt de respons op het mazelenvaccin af naarmate het niveau van de immunosuppressie toeneemt. Er werd in gepubliceerde onderzoeken (Moss e.a., 2003) verband gelegd tussen het ontbreken van mazelen-specifieke antilichamen na vaccinatie en een laag aantal CD4+-T-lymfocyten (<600 cellen/mm³).*

Bij kinderen die met hiv zijn besmet en bij wie geen immunosuppressie werd aangetoond, was het mazelenvaccin veilig en het risico op door vaccinatie geïnduceerde virusziekte zeer laag. Gezien het ernstige verloop van infecties met een wild-type mazelen bij patiënten met gevorderde hiv-besmetting, adviseert de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) om potentieel vatbare, asymptomatische hiv-positieve kinderen en volwassenen standaard te vaccineren.

Van bof- en rodehondvaccinavirussen is niet erkend dat zij ernstige complicaties veroorzaken bij patiënten die met hiv zijn besmet, maar aangezien ze er waarschijnlijk geen baat bij hebben en er mogelijk complicaties optreden, mogen ernstig immuungecompromitteerde personen niet worden gevaccineerd.

Het CHMP was van mening dat de opmerking over patiënten met humorale en cellulaire deficiëntie passend was en overeenkomstig de goedgekeurde contra-indicatie van andere BMR-vaccins. Met betrekking tot hiv zijn er geen gemeenschappelijke Europese richtsnoeren inzake de CD4+-classificatie voor het percentage CD4+-cellen of het aantal cellen. In de WHO-classificatie van hiv-gerelateerde ziekten bij volwassen en kinderen uit 2006 wordt het volgende vermeld:

"Immunologische criteria voor het diagnosticeren van gevorderde hiv bij kinderen jonger dan vijf jaar met ernstige hiv-infectie:

%CD4+ <25 bij kinderen jonger dan 12 maanden

%CD4+ <20 bij kinderen tussen 12 en 35 maanden

%CD4+ <15 bij kinderen tussen 36 en 59 maanden"

Bovendien zijn er meldingen van "measles inclusion-body"-encefalitis na BMR-vaccinatie bij kinderen met primaire immunodeficiëntie en dysgammaglobulinemie (zie Bitnun e.a., 1999, Clin. Infect. Dis.)

Kortom, het CHMP steunde het voorstel van de vergunninghouder, namelijk *"Humorale of cellulaire immunodeficiëntie (primair of verkregen), waaronder hypogammaglobulinemie, dysgammaglobulinemie en aids of symptomatische hiv-infectie of een leeftijdsspecifiek percentage CD4+-T-lymfocyten <25%".* Het werd echter noodzakelijk geacht om het leeftijdsspecifieke %CD4+ overeenkomstig de WHO-richtsnoeren op te nemen aangezien vaccinatie van kinderen vanaf 9 maanden geïndiceerd is.

Het CHMP wees er ook op dat de contra-indicatie voor immuungecompromitteerde patiënten voor alle BMR-vaccins mogelijk opnieuw moet worden geformuleerd naar aanleiding van nieuwe wetenschappelijke inzichten en belangrijke ontwikkelingen in de immunologie. Een en ander moet mogelijk voor alle betrokken producten opnieuw worden beoordeeld.

Zwangerschap

Priorix is gecontra-indiceerd voor zwangere vrouwen. Tijdens de discussie binnen het CHMP werd in twijfel getrokken of "zwangerschap" als contra-indicatie moet blijven worden genoemd. Om beter inzicht te krijgen in het mogelijke risico van BMR-vaccinatie tijdens de zwangerschap of preconceptie vroeg het CHMP de vergunninghouder om bewijs te overleggen ontleend aan verbeterde surveillance en gecontroleerde onderzoeken gericht op het risico op spontane abortus bij vrouwen die vatbaar zijn voor mazelen, bof en/of rodehond, het risico op misvorming en

congenitaal rubellasyndroom (CRS) bij kinderen van dergelijke vrouwen en follow-upgegevens over kinderen tot de leeftijd van 1 jaar van vrouwen die vatbaar zijn voor rodehond.

Aangezien Priorix is gecontra-indiceerd voor zwangere vrouwen, zijn er geen interventionele of actieve controleactiviteiten opgezet. De door de vergunninghouder overgelegde reeks gegevens werd gegenereerd op basis van gegevens verkregen na het in de handel brengen afkomstig uit de veiligheidsdatabank van de vergunninghouder en gegevens uit recente publicaties over BMR-vaccinatie bij zwangere vrouwen. De gegevens afkomstig van spontane meldingen en het zwangerschapsregister wijzen niet op een veiligheidsrisico met betrekking tot spontane abortus of congenitale misvormingen in verband met de abusievelijke toediening van Priorix bij zwangere vrouwen. De vergunninghouder wees er echter op dat de gegevens zeer beperkt zijn, gezien de contra-indicatie die momenteel op het etiket staat.

Een natuurlijke infectie met rodehond kan een verwoestend effect hebben op de zwangerschap en leiden tot foetale dood, vroeggeboorte en een reeks congenitale aandoeningen. Wanneer infectie met rodehond tijdens het eerste trimester optreedt, leidt dit in ongeveer 85% van de zwangerschappen tot kwalijke gevolgen. De verzwakte virusstam in het huidige rodehondvaccin kan de foetus zelden besmetten; er is geen bewijs dat foetale infectie met het vaccivirus schadelijk is. Het theoretische maximale risico op CRS na toediening van het vaccin (1,6%) is veel kleiner dan het risico op ernstige niet-CRS-geïndiceerde congenitale aandoeningen tijdens de zwangerschap (Bozzo e.a., 2011).

Hoewel beschikbare gegevens in de literatuur een waardevol perspectief ten aanzien van het algehele risico van vaccinblootstelling in diverse stadia van de zwangerschap, het theoretische risico, benadrukken en omdat het onmogelijk is te bewijzen dat het risico nihil is, stelde de vergunninghouder voor om bekende zwangerschap als contra-indicatie voor de toediening van vaccin dat rodehondvirus bevat, te behouden.

Het CHMP wees erop dat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn over spontane abortus, misvorming en congenitaal rubellasyndroom bij kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap met Priorix gevaccineerd werden, aangezien vaccinatie met het mazelen-, bof- en rodehondvaccin in het algemeen gecontra-indiceerd is voor zwangere vrouwen. Een beoordeling van de geneesmiddelenbewaking en gepubliceerde gegevens wijst niet op een risico op CRS bij abusievelijk gevaccineerde vrouwen, die zwanger zijn of kort na vaccinatie met Priorix zwanger raakten. Uit gepubliceerde gegevens over vrouwen in de vruchtbare leeftijd die werden gevaccineerd in de regio Centraal- en Zuid-Amerika, blijkt dat er geen of een verwaarloosbaar risico (0-0,2%) op CRS bestaat na vaccinatie van vrouwen die zwanger waren zonder het te weten met een vaccin dat rodehondvirus bevat. Het theoretische teratogene risico na toediening van het rodehondvaccin is naar schatting 0,5% tijdens het eerste trimester en tot 1,6% indien het vaccin wordt toegediend tussen 1-2 weken vóór en 4-6 weken na conceptie. Vanwege dit theoretische teratogene risico deed de WHO in 2011 de aanbeveling om rodehondvaccinatie bij zwangere vrouwen in principe te vermijden en om vrouwen die van plan zijn zwanger te raken, te adviseren hiermee te wachten tot 1 maand na de rodehondvaccinatie. Aangezien er nog steeds sprake is van een theoretisch teratogeen risico in verband met vaccins die het rodehondvirus bevatten, werd afgesproken deze zeer kwetsbare groep niet aan risico's bloot te stellen.

Tot slot was het CHMP van oordeel dat de opmerking "zwangerschap" als contra-indicatie in overeenstemming met de goedgekeurde contra-indicatie voor andere BMR-vaccins was. Hoewel er momenteel geen informatie beschikbaar is op grond waarvan kan worden geconcludeerd dat er sprake is van een teratogeen risico na vaccinatie met BMR-vaccins, bestaan er nog steeds theoretische bedenkingen. Het risico van mazelenvaccinatie (vergrote kans op spontane abortus of een doodgeboren kind) wordt aangemerkt als onbekend.

Het CHMP wees er ook op dat er momenteel enkele gepubliceerde gegevens beschikbaar zijn op grond waarvan het schrappen van de absolute contra-indicatie voor BMR-vaccins voor zwangere

vrouwen kan worden gerechtvaardigd, aangezien wordt verondersteld dat het voordeel van vaccinatie van zwangere vrouwen in enkele individuele gevallen opweegt tegen het risico, hoewel de vaccinatie van zwangere vrouwen niet wordt aanbevolen. Een en ander moet mogelijk voor alle betrokken producten opnieuw worden beoordeeld.

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om overeenkomstig het SPC-richtsnoer te handelen stelde de firma voor om:

- een lange alinea over het gebruik van epinefrine terug te brengen tot een algemene opmerking over de beschikbaarheid van passende medische behandeling en controle na toediening van het vaccin;
- de formulering in verband met hiv+-patiënten en overgevoeligheid voor vaccincomponenten af te stemmen op rubriek 4.3;
- de formulering in verband met de vaccinatieleeftijd te schrappen (vermeld in rubriek 4.2).

De firma stelde ook voor de alinea over de idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) opnieuw te formuleren.

Het CHMP adviseerde enkele opmerkingen opnieuw te rangschikken en onderschriften toe te voegen om duidelijk onderscheid te maken tussen de verschillende waarschuwingen (d.w.z. trombocytopenie, immuungecompromitteerde patiënten en overdracht).

Aangezien er geen immunogeniciteitsgegevens beschikbaar zijn over de invloed van het profylactische gebruik van antipyretica, werd aanbevolen om de alinea over de toediening van Priorix aan personen met een aandoening van het centrale zenuwstelsel als volgt te herformuleren: *“Er dient zorgvuldigheid te worden betracht bij de toediening van PRIORIX aan personen met een aandoening van het centrale zenuwstelsel, vatbaarheid voor febrile convulsies of een familiäre voorgeschiedenis van convulsies. Gevaccineerde personen met een voorgeschiedenis van febrile convulsies moeten nauwlettend worden gevolgd.”*

Het CHMP was het ermee eens dat de zin met betrekking tot fructose-intolerantie moet worden gewijzigd van *“Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.”* in *“Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met fructose-intolerantie mogen niet worden gevaccineerd met PRIORIX, aangezien het sorbitol bevat”*.

Er werd besloten om de opmerking over zwangerschap in rubriek 4.4 te schrappen omdat de verwijzing naar zwangerschap volgens de “guideline on risk assessment on medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labeling (EMA/CHMP/203927/2005)” alleen mag worden opgenomen in rubriek 4.3 en 4.6.

Vanwege de veel grotere kans op trombocytopenie na natuurlijke infectie zijn de voordelen van vaccinatie in de meeste gevallen groter dan de risico's op ernstige symptomatische trombocytopenie als gevolg van immunisatie. Het CHMP stelde derhalve voor de informatie *“BMR-gerelateerde trombocytopenie is zeldzaam en verdwijnt in het algemeen vanzelf weer”*, afkomstig van een recente systematische beoordeling, toe te voegen. Voor de duidelijkheid heeft het CHMP er ook mee ingestemd het voorstel van de firma *“In dergelijke gevallen dienen de baten/risico's van immunisatie met Priorix zorgvuldig te worden beoordeeld”* te vervangen door *“Bij de immunisatie van patiënten met bestaande trombocytopenie of een voorgeschiedenis van trombocytopenie na vaccinatie tegen mazelen, bof of rodehond moet zorgvuldigheid worden betracht”*.

De vergunninghouder heeft de voorgestelde tekst enigszins aangepast en de definitieve formulering waarmee het CHMP instemde, luidt als volgt:

“Er zijn gevallen gemeld van verergerde trombocytopenie en gevallen van opnieuw optredende trombocytopenie bij patiënten die na de eerste dosis aan trombocytopenie leden, na vaccinatie met levende mazelen-, bof- en rodehondvaccins. BMR-gerelateerde trombocytopenie is zeldzaam en verdwijnt in het algemeen vanzelf weer. Bij patiënten met bestaande trombocytopenie of een

voorgeschiedenis van trombocytopenie na vaccinatie tegen mazelen, bof of rodehond dienen de baten/risico's van toediening van PRIORIX zorgvuldig te worden beoordeeld. Bij de vaccinatie van deze patiënten moet zorgvuldigheid worden betracht en dient bij voorkeur de subcutane toedieningsweg worden gevolgd”.

Het CHMP achtte de door de vergunninghouder voorgestelde alinea over immunosuppressie achterhaald en stelde herformulering voor. De vergunninghouder aanvaardde de nieuwe tekst en voegde ook een zin toe over de controle van deze patiënten die door het CHMP werd gesteund. De definitieve formulering luidt als volgt:

“Immuungecompromitteerde patiënten zonder contra-indicatie voor deze vaccinatie (zie rubriek 4.3) reageren mogelijk minder goed dan immunocompetente patiënten en enkele van deze patiënten kunnen derhalve mazelen, bof of rodehond krijgen als zij ermee in contact komen, ook al is het vaccin op de juiste wijze toegediend. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op symptomen van mazelen, parotitis en rodehond.”

Met betrekking tot de alinea over overdracht achtte het CHMP het voorstel van de vergunninghouder in principe aanvaardbaar met de toevoeging dat niet alleen faryngeale uitscheiding van het rodehondvirus maar ook van het mazelenvirus kan optreden. De vergunninghouder heeft het corresponderende deel dienovereenkomstig gewijzigd en ook een zin toegevoegd waarin wordt verwezen naar de gedocumenteerde transplacentale overdracht. Dit werd door het CHMP gesteund. De definitieve formulering luidt als volgt:

“De overdracht van het mazelen- en bofvirus van gevaccineerde personen op vatbare contacten is nooit gedocumenteerd. Het is bekend dat faryngeale uitscheiding van het mazelen- en rodehondvirus ongeveer 7 tot 28 dagen na vaccinatie optreedt met een piekuitstoeiding rond de elfde dag. Het is echter niet bewezen dat deze uitgescheiden vaccinvirussen worden overgebracht op vatbare contacten. De overdracht van het rodehondvaccin op zuigelingen via moedermelk alsook transplacentale overdracht zijn gedocumenteerd zonder bewijs van klinische ziekte.”

Rubriek 4.5 - Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit klinische onderzoeken is gebleken dat Priorix gelijktijdig met het levende verzwakte varicellavaccin, DTPa-IPV en het gecombineerde hepatitis A/B-vaccin (Marshall e.a., 2006; Stuck e.a., 2002; Usonis e.a., 2005; Wellington en Goa, 2003) kan worden toegediend. Meer recentelijk is Priorix toegediend in combinatie met geconjugeerde vaccins tegen Haemophilus influenzae type b (Hib) en meningokokken C alsook gelijktijdig met het geïnactiveerde hepatitis A-vaccin en het 7-valent geconjugeerde vaccin tegen pneumokokken. De beschikbare gegevens wijzen niet op een klinisch relevante verstoring van de antilichaamsrespons op elk van de afzonderlijke antigenen (Carmona e.a., 2010; Pace e.a., 2008).

Enkele vaccins die gelijktijdig met Priorix kunnen worden toegediend, worden vermeld in de SPC van België, Bulgarije, Cyprus, Denemarken, Estland, Frankrijk, Luxemburg, Malta, Nederland, Polen, Roemenië en het Verenigd Koninkrijk. De vergunninghouder stelde voor een algemene opmerking op te nemen en de verschillende vaccins niet te noemen.

Het CHMP wees erop dat voor het grootste deel van de klinische proeven waarbij de gelijktijdige toediening van Priorix met andere vaccins werd onderzocht, geen CSR's beschikbaar zijn maar uitsluitend verwijzingen in de literatuur. Uit de beschikbare gegevens komt niet naar voren dat gelijktijdige toediening van deze vaccins van invloed is op de immunogeniciteit en veiligheid van de onderzochte antigenen. Aangezien nieuwe en zeer complexe kindervaccins in ontwikkeling zijn, werd echter geadviseerd vaccins die gelijktijdig kunnen worden toegediend te vermelden in plaats van een algemene opmerking op te nemen over gelijktijdige toediening met andere vaccins.

De vergunninghouder heeft deze alinea overeenkomstig de aanbeveling van het CHMP gewijzigd en heeft ook nog een extra vaccin in de lijst opgenomen (het 10-valent geconjugeerde vaccin tegen pneumokokken). Dit werd gesteund door het CHMP na de beoordeling van het klinische onderzoeksverslag dat werd overgelegd ter ondersteuning van de gelijktijdige toediening van Priorix en dit vaccin. De definitieve formulering luidt als volgt:

"PRIORIX kan overeenkomstig lokale aanbevelingen gelijktijdig (maar op verschillende injectieplaatsen) worden toegediend met een van de volgende monovalente of combinatievaccins [waaronder hexavalente vaccins (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: difterie-tetanus-acellulaire pertussisvaccin (DTPa), Haemophilus influenzae type b-vaccin (Hib), geïnactiveerd poliovaccin (IPV), hepatitis B-vaccin (HBV), hepatitis A-vaccin (HAV), geconjugerd vaccin tegen Meningokokken serotype C (MenC), varicellazoster-vaccin (VZV), oraal poliovaccin (OPV) en 10-valent geconjugerd vaccin tegen pneumokokken. Indien het niet gelijktijdig wordt toegediend, wordt een tussenpoos van ten minste één maand tussen de toediening van PRIORIX en andere levende verzwakte vaccins aanbevolen. Er zijn geen gegevens beschikbaar ter ondersteuning van het gebruik van PRIORIX in combinatie met andere vaccins."

Met betrekking tot uitstel van de vaccinatie bij personen die menselijke gammaglobulinen of een bloedtransfusie hebben ontvangen was het CHMP van oordeel dat een langere periode tussen de toediening van immunoglobuline of andere bloedproducten en de achtereenvolgende vaccinatie moet worden geadviseerd in geval van de toediening van een hoge dosis zoals het geval is bij patiënten met de ziekte van Kawasaki (2g/kg). De formulering werd als volgt gewijzigd: *"Bij personen die menselijke gammaglobulinen of een bloedtransfusie hebben ontvangen, dient vaccinatie afhankelijk van de toegediende dosis menselijke globulinen drie maanden of langer (tot 11 maanden) te worden uitgesteld vanwege het grote risico op vaccinfalen als gevolg van passief opgelopen antilichamen tegen mazelen, bof of rodehond"*.

Rubriek 4.6 - Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

De zin werd overeenkomstig de QRD-aanbeveling als volgt aangepast: *"PRIORIX is niet beoordeeld in vruchtbaarheidsonderzoeken"*.

Zwangerschap

Priorix wordt gecontra-indiceerd bij zwangerschap maar aangezien er momenteel geen informatie beschikbaar is op basis waarvan kan worden geconcludeerd dat er sprake is van een teratogeen risico na vaccinatie met BMR-vaccins, werd de volgende formulering overeengekomen: *"PRIORIX wordt gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). De foetale schade na toediening van mazelen-, bof- en rodehondvaccins bij vrouwen die zich zonder het te weten in vroege stadia van zwangerschap bevonden, is echter niet gedocumenteerd"*.

Vruchtbare vrouwen

In de SPC's in Bulgarije, Cyprus, Estland, Malta en het Verenigd Koninkrijk wordt vermeld dat zwangerschap tot één maand na vaccinatie moet worden vermeden terwijl dat in de SPC's van de landen die bij de wederzijdse erkenningsprocedure betrokken waren en andere landen drie maanden is. Het ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) bracht de aanbevolen periode om zwangerschap na toediening van vaccin dat rodehondvirus bevat, te vermijden, in 2001 terug van 3 maanden tot 28 dagen omdat er geen gevallen van CRS werden vastgesteld bij kinderen van vrouwen die binnen 3 maanden of eerder tijdens de zwangerschap abusievelijk tegen rodehond waren gevaccineerd (Center for Disease Control and Prevention, 2001). Aangezien er geen onderzoeken met Priorix bij zwangere vrouwen zijn uitgevoerd, stelde de vergunninghouder voor dat zwangerschap tot 3 maanden na vaccinatie dient te worden vermeden.

Het CHMP wees erop dat de WHO vanwege dit theoretische teratogene risico in 2011 de aanbeveling deed om rodehondvaccinatie in principe te vermijden en om vrouwen die van plan zijn zwanger te raken, te adviseren hiermee te wachten tot 1 maand na de rodehondvaccinatie. Om overeenkomstig de huidige WHO-aanbevelingen te handelen was het CHMP van oordeel dat uitstel van zwangerschap moet worden gewijzigd van 3 maanden in 1 maand na vaccinatie.

De definitieve formulering luidt als volgt: *"Vrouwen die van plan zijn zwanger te raken, moet worden geadviseerd hiermee te wachten tot 1 maand na vaccinatie met PRIORIX. Hoewel vrouwen voorafgaand aan vaccinatie moet worden gevraagd naar de mogelijkheid van vroege zwangerschap, zijn screeningtests om zwangerschap uit te sluiten niet vereist. Abusievelijke vaccinatie met PRIORIX van vrouwen die zonder het te weten zwanger waren, mag geen reden zijn om de zwangerschap te beëindigen"*.

Borstvoeding

De vergunninghouder stelde dat er onvoldoende ervaring is met het gebruik van Priorix bij vrouwen die borstvoeding geven en dat vaccinatie van vrouwen die borstvoeding geven, kan worden overwogen indien het voordeel van vaccinatie groter is dan de risico's ervan.

Het CHMP wees erop dat er geen sprake is van theoretische risico's van vaccinatie tijdens het geven van borstvoeding. Zelfs als een vaccinvirus wordt overgebracht, is de infectie mild en verdwijnt deze weer vanzelf (ACIP 2011). Er werd derhalve voorgesteld om de inhoud van de alinea dienovereenkomstig te wijzigen. Vaccinatie van vrouwen die borstvoeding geven, met mazelen-, bof- of rodehondvaccinatie is niet in verband gelegd met veiligheidsrisico's voor de vrouwen of hun kinderen, hoewel er beperkte ervaring is met Priorix tijdens het geven van borstvoeding. Alleen als bevestigd is of vermoed wordt dat het kind immunodeficiënt is, moeten de baten en risico's van vaccinatie van de moeder die borstvoeding geeft, worden afgewogen. Bovendien werd erop gewezen dat het advies over borstvoeding duidelijker moet zijn als het gaat om de verschillende aanbevelingen voor de vaccinatie van moeders met kinderen met of zonder immunodeficiëntie.

De vergunninghouder heeft gevolg gegeven aan alle opmerkingen van het CHMP en de definitieve formulering luidt als volgt: *"Er is beperkte ervaring met PRIORIX tijdens het geven van borstvoeding. Uit onderzoeken is gebleken dat vrouwen die na de bevalling borstvoeding geven en die worden gevaccineerd met levende verzwakte rodehondvaccins, het virus mogelijk afscheiden in de moedermelk en het overdragen op de kinderen die borstvoeding krijgen, waarbij niet is aangetoond dat er symptomatische ziekten optreden. Alleen in het geval dat is bevestigd of wordt vermoed dat het kind immunodeficiënt is, moeten de baten en risico's van vaccinatie van de moeder worden beoordeeld (zie rubriek 4.3)"*.

Rubriek 4.8 - Bijwerkingen

De belangrijkste verschillen tussen de voorgestelde geharmoniseerde SPC en nationale productinformatie hebben betrekking op de beschrijving van de gegevens verkregen na het in de handel brengen. Om te voldoen aan het SPC-richtsnoer stelde de vergunninghouder een lijst van de bijwerkingen voor overeenkomstig de MedDRA-systeemorgaanclassificatie. Bovendien stelde de vergunninghouder voor om de formulering over de vergelijkende onderzoeken waarin werd aangetoond dat er bij toediening van Priorix sprake was van een statistisch significant lagere incidentie van pijn, roodheid en zwelling op de injectieplaats dan bij het referentiegeneesmiddel (Ipp e.a., 2004; Ipp e.a., 2006; Knutsson e.a., 2006; Taddio e.a., 2009; Wellington en Goa, 2003) te schrappen. *Overeenkomstig het SPC-richtsnoer bevat de SPC informatie over een bepaald geneesmiddel; er mag derhalve geen verwijzing naar andere geneesmiddelen in worden opgenomen.*

Het CHMP was het ermee eens dat de lijst met bijwerkingen op basis van klinische proeven en ervaringen na het in de handel brengen op passende wijze in de voorgestelde geharmoniseerde SPC werd weergegeven. De vergunninghouder werd echter gevraagd herformulering van rubriek 4.8 overeenkomstig het SPC-richtsnoer in overweging te nemen teneinde duidelijke en eenvoudig toegankelijke informatie (samenvatting van het veiligheidsprofiel, getabelleerde lijst van bijwerkingen, beschrijving van geselecteerde bijwerkingen) te verschaffen.

Aangezien er sprake was van één verschil ten opzichte van de bijsluiter, werd de vergunninghouder bovendien gevraagd om in rubriek 4.8 onder infecties en parasitaire aandoeningen "*atypische milde of verzwakte mazelen*" toe te voegen. Bovendien werd de vergunninghouder gevraagd om in de verwijzing naar encefalitis het risico op encefalitis na bofinfectie, "*bof: 2-4 van de 1000 gevallen*", op te nemen. Tot slot werd de formulering "*complicaties*" in alle rubrieken overeenkomstig de opmerkingen van de QRD vervangen door "*bijwerkingen*".

De vergunninghouder voerde alle bovengenoemde wijzigingen uit, maar om de consistentie met de SPC's van alle GSK-vaccins te garanderen, vroeg de vergunninghouder toestemming om de bijwerkingen te blijven weergeven in een lijst waarin onderscheid wordt gemaakt tussen de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische proeven en de bijwerkingen die zijn gemeld na het in de handel brengen. Deze motivering werd door het CHMP aanvaard.

Rubriek 5.1 - Farmacodynamische eigenschappen

Volgens het SPC-richtsnoer mag de tekst geen verwijzing naar andere geneesmiddelen bevatten, dus stelde de vergunninghouder voor om de verwijzing naar de resultaten van vergelijkende onderzoeken die in de SPC's van enkele lidstaten waren opgenomen, te schrappen.

Het CHMP wees erop dat de huidige klinische ervaring met Priorix beperkt blijft tot kinderen en dat er geen proeven zijn uitgevoerd met adolescenten en volwassenen. Er dient derhalve een opmerking te worden opgenomen over het gebruik bij adolescenten en volwassenen.

De vergunninghouder werd gevraagd te overwegen een specifiek overzicht van de immunogeniciteitsbeoordeling bij kinderen die werden gevaccineerd op een leeftijd jonger dan 12 maanden, op te nemen met, indien beschikbaar, maandspecifieke cijfers voor een eerste dosis, alsook een overzicht van de beoordeling van een vroege tweede dosis. Om deze reden en ook om de meest recente informatie te kunnen weergeven, werd bij de immunogeniciteitsgegevens onderscheid gemaakt tussen twee groepen: "*Immunorespons bij kinderen van 12 maanden en ouder*" en "*Immunorespons bij kinderen van 9 tot 10 maanden*".

De vergunninghouder werd gevraagd te overwegen een overzicht op te nemen van de vaccinimmunogeniciteitsbeoordeling (klinische proeven), en, indien beschikbaar, ook cijfers over de vaccinwerkzaamheid toe te voegen of het bestaan ervan aan te geven. Een seropositieve respons in een ELISA-test wijst niet per se op bescherming, zeker niet bij bof. In de gegevens over de vaccinwerkzaamheid moet onderscheid worden gemaakt tussen één dosis en twee doses. De afgelopen tien jaar zijn er verschillende uitbraken van bof gemeld bij populaties met een hoge vaccinatiedichtheid (twee doses). In een aantal onderzoeken werd een verhoogd risico om langere tijd na vaccinatie bof te ontwikkelen gedocumenteerd (Vandermeulen e.a., 2004; Cortese e.a., 2008; Castilla e.a., 2009), en uit gegevens afkomstig uit het Verenigd Koninkrijk blijkt dat de vaccinwerkzaamheid mogelijk afneemt naarmate de leeftijd stijgt, wat waarschijnlijk ook verband houdt met de langere tijd na vaccinatie (Cohen e.a., 2007). Er zijn ook aanwijzingen dat de werkzaamheid van het bofvaccin lager is onder omstandigheden waarbij de kans op overdracht groter is (Brockhoff, 2004). De vergunninghouder werd gevraagd informatie over deze kwestie toe te voegen. Geen van de door de vergunninghouder overgelegde veldonderzoeken (uitbraakonderzoeken) bevatte specifieke gegevens over Priorix. Er waren dus geen Priorix-

specifieke gegevens over de werkzaamheid bij bof en de algemene opmerkingen die de vergunninghouder voorstelde, werden door het CHMP gesteund.

Tot slot vroeg het CHMP of de gegeven seroconversiepercentages konden worden vervangen door meer recente gegevens over de menselijk serumalbumine-vrije (HSA-vrije) formulering van Priorix en vroeg het CHMP de vergunninghouder ook of er immunogeniciteitsgegevens beschikbaar zijn over de menselijk serumalbumine-vrije (HSA-vrije) formulering bij kinderen jonger dan 12 maanden. De vergunninghouder heeft de seroconversiepercentages vervangen en gaf aan dat gegevens over kinderen jonger dan 12 maanden nog volgen aangezien er momenteel een onderzoek wordt uitgevoerd.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Overwegende dat

- de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende;
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die de vergunninghouder(s) voorstelde(n), zijn beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP;

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Priorix en verwante namen (zie bijlage I).