

Anexa II

***Concluzii științifice și motive pentru modificarea Rezumatului
caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului prezentate de
Agenția Europeană pentru Medicamente***

Concluzii științifice

Rezumatul general al evaluării științifice pentru Priorix și denumirile asociate (vezi anexa I)

Priorix este un vaccin (viu) liofilizat combinat împotriva rujeolei (R), oreionului (O) și rubeolei (R). Forma farmaceutică și concentrația sunt identice în toate țările. Vaccinul este un vaccin preparat liofilizat, care este reconstituit cu un diluant steril furnizat separat (apă distilată de uz injectabil) înainte de utilizare.

Priorix este aprobat la nivel național în 20 de țări și este aprobat prin procedura de recunoaștere mutuală (MRP) în 9 țări. Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) adoptat în statele membre în cadrul MRP și cel adoptat de statele membre în cadrul procedurilor naționale sunt puțin diferite. Scopul prezentei sesizări în temeiul articolului 30 este de a armoniza RCP în toate statele membre ale UE pentru Priorix și denumirile asociate.

• Aspecte clinice

În general, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a propus un text armonizat, redactat, în principal, pe baza celui aprobat în cadrul procedurii MRP, cu câteva modificări. În plus, informațiile referitoare la produs au fost prezentate în conformitate cu ultima versiune a modelului RCD, versiunea 2, publicată la 12 octombrie 2011.

Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice

Priorix este indicat pentru imunizarea activă împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei. Limita de vârstă inferioară aprobată indicată pentru utilizarea Priorix varia între 9 și 15 luni în diferitele state membre ale UE, reflectând în unele cazuri recomandările naționale pentru vaccinarea ROR de rutină.

Imunogenicitatea Priorix a fost evaluată în câteva studii clinice pe copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 24 de luni, între 11 și 23 de luni și între 9 și 12 luni.

Pe baza evaluării tuturor datelor, DAPP a propus să alinieze indicațiile pentru Priorix la copiii cu vârsta de cel puțin 9 luni, utilizând următoarea formulare: „*PRIORIX este indicat pentru imunizarea activă a copiilor cu vârsta de cel puțin 9 luni, adolescenților și adulților împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei*”.

CHMP a remarcat că datele recente referitoare la o epidemie în Franța indică faptul că cea mai mare incidență a infecției cu rujeolă a fost observată la copiii cu vârsta mai mică de un an, urmați de copiii cu vârsta cuprinsă între un an și doi ani. Ratele de incidență a cazurilor pentru ambele categorii de vârstă menționate erau mai mari de 50 și, respectiv, 45 de cazuri la 100 000. În comparație cu 2009, în 2010 numărul de cazuri a fost de cel puțin trei ori mai mare la copiii cu vârsta mai mică de un an și a crescut de cinci ori la adulții cu vârsta cuprinsă între 20 și 29 de ani. Dintre cazurile notificate în 2010, aproape 30% au fost spitalizate și s-a observat o gravitate mai mare a bolii la copiii cu vârsta mai mică de un an și la adulții peste 20 de ani, cu proporții respective de cazuri spitalizate de 38% și de 46%. Vaccinarea copiilor cu vârsta de cel puțin 9 luni este, prin urmare, un instrument de prevenire a acestor epidemii.

Totuși, datele de imunogenicitate demonstrează în mod clar că, la momentul primei imunizări, sunt observate reacții mai scăzute în ceea ce privește producerea de anticorpi împotriva rujeolei și oreionului la copiii cu vârsta cuprinsă între 9 și 11 luni în comparație cu copiii mai mari, aceasta

datorându-se probabil circulației anticorpilor materni sau imaturității sistemului imunitar. Prin urmare, a doua doză, administrată de preferat la 3 luni de la prima doză este obligatorie pentru această categorie de vârstă, cu scopul de a asigura protecție adecvată împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei

În concluzie, pe baza datelor clinice, limita de vârstă inferioară a indicației este aprobată; totuși, din moment ce răspunsul imunitar în urma unei singure doze de Priorix este mai slab la copiii cu vârsta mai mică de 12 luni, a fost inclusă o trimitere la secțiunile 4.2, 4.4 și 5.1. Mai explicit: „Pentru utilizarea la copiii cu vârsta cuprinsă între 9 și 12 luni, vezi secțiunile 4.2, 4.4 și 5.1”.

DAPP a inclus, de asemenea, în această secțiune, propoziția „Utilizarea PRIORIX trebuie să se bazeze pe recomandări oficiale.”, dar CHMP a acceptat să o plaseze la începutul secțiunii 4.2 Posologie și mod de administrare, deoarece conform ghidului privind RCP din septembrie 2009 trimiterea la recomandările oficiale trebuie făcută la secțiunea 4.2.

Secțiunea 4.2 – Posologie și mod de administrare

Pentru toate țările, doza de vaccin Priorix reconstituit este de 0,5 ml. Modul de administrare a Priorix este prin injecție subcutanată, deși se poate administra și prin injecție intramusculară. Calea de administrare intramusculară este aprobată în toate statele membre, cu excepția Țărilor de Jos. DAPP a propus, de asemenea, adăugarea unei subsecțiuni specifice despre populația pediatrică în conformitate cu ghidul privind RCP.

CHMP a fost de acord că recomandările pentru dozare sunt acceptabile; totuși, pentru a oferi instrucțiuni clare personalului medical, s-a propus o formulare mai structurată (de exemplu, divizarea recomandărilor pe categorii de vârstă).

În ceea ce privește calea de administrare intramusculară, nu au fost furnizate informații în dosarul clinic actualizat, dar au fost furnizate în cererea inițială pentru autorizația de punere pe piață. Calea de administrare intramusculară a fost investigată inițial la un număr mic de subiecți (N=40) cu rate de seroconversie de 96,7%, 97,5% și 100% împotriva rujeolei, oreionului și, respectiv, rubeolei. Mediile geometrice ale titrelor (MGT) pentru seroconversie erau de 2431,9 mUI/ml, 1010,0 U/ml și 67,1 UI/ml pentru anticorpii împotriva rujeolei, oreionului și, respectiv, rubeolei, puțin mai mici decât valorile raportate în urma administrării subcutanate (2958 mUI/ml, 1400 U/ml și, respectiv, 73 UI/ml). Deși datele sunt limitate, s-a remarcat că administrarea intramusculară este o practică standard în multe state membre. În plus, experiențele cu alte vaccinuri ROR sau RORV (rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă) nu indică niciun impact negativ asupra răspunsului imunitar sau a profilului de siguranță în urma injecției intramusculare. Pentru pacienții cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare, este recomandată administrarea subcutanată și, prin urmare, a fost inclusă o propoziție în acest sens.

Secțiunea 4.3 – Contraindicații

Subiecți cu imunodeficiențe

Divergența majoră în RCP aprobate se referă la administrarea Priorix în cazul subiecților infectați cu HIV. Revizii sistematice ale siguranței, imunogenității și eficacității vaccinării împotriva rujeolei la copiii infectați cu HIV au arătat că virusul atenuat al vaccinului împotriva rujeolei poate cauza complicații severe sau o boală letală la pacienții infectați cu HIV care prezintă o imunosupresie severă. În plus, răspunsul în ceea ce privește anticorpii la vaccinul împotriva rujeolei scade pe măsură ce crește nivelul imunosupresiei. O asociere între lipsa anticorpilor specifici împotriva rujeolei după vaccinare și nivelurile scăzute de limfocite T CD+ (<600 de celule/mm³) a fost raportată în studii publicate (Moss et al, 2003).

La copiii infectați cu HIV care nu prezintă semne de imunosupresie, vaccinul împotriva rujeolei este sigur, iar riscul de boală virală indusă de vaccin este foarte mic. Din cauza evoluției grave a infecției cu virusul de tip sălbatic al rujeolei la pacienții cu infecție HIV în stadiu avansat, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă vaccinarea sistematică a copiilor și adulților HIV pozitivi asimptomatici, potențial vulnerabili.

Virusurile de oreion și rubeolă din vaccin nu au fost recunoscute ca provocând complicații grave la persoanele infectate cu HIV, dar deoarece este puțin probabil ca acestea să beneficieze de pe urma vaccinului și deoarece pot apărea complicații, persoanele imunocompromise sever nu trebuie vaccinate.

CHMP a fost de părere că formularea despre subiecții care prezintă o deficiență a imunității umorale și celulare era adecvată și în conformitate cu contraindicația aprobată pentru alte vaccinuri ROR. În ceea ce privește HIV, nu există niciun ghid european comun pentru clasificarea CD4+ în funcție de procentaj sau de numărul de celule CD4+. Clasificarea OMS a bolii asociate cu HIV la adulți și la copii, publicată în 2006, stabilește următoarele:

„Criterii imunologice pentru diagnosticarea infecției avansate cu HIV la copii cu vârsta mai mică de cinci ani cu infecție HIV severă:

%CD4+ <25 la copii cu vârsta mai mică de 12 luni

%CD4+ <20 la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni

%CD4+ <15 la copii cu vârsta cuprinsă între 36 și 59 de luni”

În plus, există rapoarte de encefalită indusă de rujeolă ca urmare a vaccinării ROR la copii cu imunodeficiență primară și disgamaglobulinemie (vezi Bitnun et al., 1999, Clin. Infect Dis).

În rezumat, CHMP a susținut propunerea DAPP a cărei formulare era *„Deficiență a imunității umorale sau celulare (primare sau dobândite), incluzând hipogamaglobulinemia, disgamaglobulinemia și SIDA sau infecția simptomatică cu HIV sau un procentaj specific vârstei de limfocite T CD4+ <25%”*. Totuși, s-a considerat necesar să se includă un procentaj specific vârstei de limfocite T CD4+ în conformitate cu ghidul OMS din moment ce este indicată vaccinarea copiilor cu vârsta de cel puțin 9 luni.

CHMP a remarcat, de asemenea, că contraindicația pentru persoanele imunodeprimate ar putea necesita o reformulare generală pentru toate vaccinurile ROR, ca urmare a progresului științei și a cunoștințelor importante de imunologie. Aceasta ar putea necesita o revizuire pentru toate produsele în cauză.

Sarcina

Priorix este contraindicat la femeile însărcinate. În timpul discuției inițiate de CHMP, s-a ridicat întrebarea dacă „sarcina” trebuia să fie menționată în continuare la contraindicații. Pentru a avea o imagine mai clară cu privire la posibilele efecte negative ale vaccinării ROR în timpul sarcinii sau preconcepției, CHMP a solicitat de la DAPP să prezinte dovezi de monitorizări extinse și studii controlate care să fie focalizate pe riscul de avort spontan la femeile vulnerabile la rujeolă, oreion și/sau rubeolă, pe riscul de malformație și de sindrom rubeolic congenital (SRC) la fătul acestor femei, date de monitorizare până la vârsta de un an a copiilor născuți de femei vulnerabile la rubeolă.

Deoarece Priorix este contraindicat la femeile însărcinate, nu au fost stabilite activități de supraveghere intervențională sau activă. Setul de date furnizat de DAPP a fost generat de date colectate ulterior punerii pe piață din baza de date a DAPP referitoare la siguranță și de date din literatura publicată recentă despre vaccinarea ROR la femeile însărcinate. Datele din rapoartele spontane și din registrul de sarcini nu au indicat motive de îngrijorare privind siguranța referitoare la avortul spontan sau la malformații congenitale în legătură cu administrarea inadecvată de Priorix

la femeile însărcinate. Totuși, DAPP a remarcat că datele sunt foarte limitate, având în vedere contraindicația menționată în prezent pe etichetă.

Infecția cu rubeolă pe cale naturală poate avea un impact devastator asupra sarcinii, conducând la moarte fetală, la naștere prematură și la o serie de malformații congenitale. Aproximativ 85% dintre sarcini vor fi afectate negativ atunci când infecția cu rubeolă apare în timpul primului trimestru. Tulpina de virus atenuat din vaccinul actual împotriva rubeolei poate rareori să infecteze fătul și nu există nicio dovadă că infecția fetală cu virusul din vaccin este dăunătoare. Riscul maxim teoretic pentru SRC după administrarea vaccinului de 1,6% este mult mai mic decât riscul de malformații congenitale majore non-SRC induse în timpul sarcinii (Bozzo et al., 2011).

Deși datele disponibile în literatură evidențiază o perspectivă valoroasă cu privire la riscul general de expunere la vaccin în diferite stadii ale sarcinii, riscul teoretic și imposibilitatea de a demonstra că riscul este zero l-au determinat pe DAPP să propună ca sarcina cunoscută să rămână o contraindicație pentru administrarea vaccinului care conține virusul rubeolei.

CHMP a remarcat că, din moment ce vaccinarea cu vaccin împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei, este contraindicată, în general, la femeile însărcinate, sunt disponibile doar date limitate despre avortul spontan, malformații și sindromul rubeolic congenital la făt ca urmare a vaccinării cu Priorix. Revizuirea farmacovigilenței și a datelor publicate nu indică un risc de SRC pentru femeile vaccinate în mod inadecvat, care sunt însărcinate sau au conceput la scurt timp după vaccinarea cu Priorix. Date publicate despre femei la vârsta fertilă care au fost vaccinate în regiunea Americii Centrale și de Sud demonstrează un risc zero sau neglijabil (0-0,2%) de SRC ca urmare a vaccinării femeilor însărcinate, a căror sarcină nu era cunoscută, cu vaccin care conține virusul rubeolei. Riscul teratogen teoretic ca urmare a vaccinării împotriva rubeolei a fost estimat la 0,5% în timpul primului trimestru și este de până la 1,6%, dacă vaccinarea este efectuată cu 1-2 săptămâni înainte și la 4-6 săptămâni după concepere. Din cauza acestui risc teratogen teoretic, OMS a recomandat, în 2011, ca vaccinarea împotriva rubeolei la femeile însărcinate să fie în principiu evitată și ca femeile care intenționează să rămână însărcinate să aștepte 1 lună după vaccinarea împotriva rubeolei. Deoarece există în continuare un risc teratogen teoretic asociat cu vaccinurile care conțin virusul rubeolei, s-a convenit ca acest grup foarte vulnerabil să nu fie expus riscului.

În concluzie, CHMP a considerat că menționarea „sarcinii” ca o contraindicație era în conformitate cu contraindicația aprobată pentru alte vaccinuri ROR. Nu există, în prezent, nicio informație pentru a concluziona că există un risc teratogen ca urmare a vaccinării cu vaccinuri ROR, deși la nivel teoretic există încă motive de îngrijorare. Riscul ca urmare a vaccinării împotriva rujeolei (creșterea numărului de avorturi spontane datorate morții fetale) este indicat ca fiind necunoscut.

CHMP a remarcat, de asemenea, că există câteva date publicate în prezent care ar putea justifica ridicarea contraindicației absolute pentru vaccinurile ROR la femeile însărcinate, deoarece se consideră că, deși vaccinarea femeilor însărcinate nu este recomandată, în anumite cazuri individuale beneficiul vaccinării unei femei însărcinate ar putea fi mai mare decât riscul. Aceasta ar putea necesita o revizuire pentru toate produsele în cauză.

Secțiunea 4.4 – Avertismente și precauții speciale pentru utilizare

Pentru a fi în conformitate cu ghidul privind RCP, compania a propus:

- să reducă un paragraf lung despre utilizarea epinefrinei și să îl înlocuiască cu o formulare generală despre disponibilitatea unui tratament medical adecvat și a supravegherii după administrarea vaccinului;
- să adapteze formularea despre subiecții HIV pozitivi și hipersensibilitatea la componentele vaccinului pentru a fi în conformitate cu secțiunea 4.3;
- să elimine formularea despre vârsta de vaccinare (prezentată în secțiunea 4.2).

Compania a sugerat, de asemenea, reformularea paragrafului despre purpura trombocitopenică idiopatică (PTI).

CHMP a recomandat reordonarea unor propoziții și adăugarea de subtitluri pentru a distinge în mod clar fiecare precauție (de exemplu, trombocitopenie, pacienți imunodeprimați și transmitere).

Din moment ce nu sunt disponibile date imunogenice despre influența utilizării profilactice a antipireticelor s-a recomandat ca paragraful despre administrarea de Priorix la pacienții cu tulburări ale sistemului nervos central (SNC) să fie reformulat după cum urmează: *„O atenție sporită trebuie acordată în cazul administrării de PRIORIX la persoanele care prezintă tulburări ale sistemului nervos central (SNC), o sensibilitate la convulsii febrile sau istoric familial de convulsii. Persoanele vaccinate cu istoric de convulsii febrile trebuie urmărite îndeaproape”*.

CHMP a fost de acord că propoziția referitoare la intoleranța la fructoză trebuie modificată din *„Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.”* în *„Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să fie vaccinați cu PRIORIX deoarece conține sorbitol”*.

S-a decis eliminarea propoziției referitoare la sarcină din secțiunea 4.4, deoarece, conform ghidului privind evaluarea riscurilor pe care le prezintă medicamentele pentru reproducerea umană și lactație, intitulat *„De la date la etichetă”* (EMA/CHMP/203927/200), trebuie să se facă referire la sarcină doar în secțiunile 4.3 și 4.6.

Din cauza unei mai mari probabilități de trombocitopenie după infecția naturală, beneficiile vaccinării sunt, cel mai adesea, mai mari decât riscurile de trombocitopenie simptomatică severă cauzată de imunizare. Prin urmare, CHMP a sugerat adăugarea informațiilor de la o revizie sistematică recentă conform căreia *„trombocitopenia asociată cu ROR este rară și, în general, autolimitată”*. De asemenea, din motive de claritate, CHMP a fost de acord să înlocuiască propunerea companiei *„În aceste cazuri, raportul beneficiu-risc al imunizării cu Priorix trebuie să fie evaluat cu atenție”* cu *„Pacienții cu trombocitopenie existentă sau cu istoric de trombocitopenie după vaccinarea împotriva rujeolei, oreionului sau rubeolei trebuie să fie imunizați cu precauție”*.

DAPP a modificat ușor textul propus, iar formularea finală convenită de CHMP este:

„Cazuri de agravare a trombocitopeniei și cazurile de reapariție a trombocitopeniei la subiecții care au suferit de trombocitopenie după prima doză au fost raportate ca urmare a vaccinării cu vaccinuri vii împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei. Trombocitopenia asociată cu ROR este rară și, în general, autolimitată. La pacienții cu trombocitopenie existentă sau istoric de trombocitopenie după vaccinare împotriva rujeolei, oreionului sau rubeolei, raportul beneficiu-risc al administrării PRIORIX trebuie evaluat cu atenție. Acești pacienți trebuie vaccinați cu precauție și, de preferat, utilizând calea de administrare subcutanată”.

Paragraful despre imunosupresie propus de DAPP a fost considerat depășit de CHMP și s-a propus o reformulare. DAPP a acceptat noul text și a adăugat, de asemenea, o propoziție despre monitorizarea acestor pacienți care a fost aprobată de CHMP. Formularea finală convenită este:

„Pacienții imunodeprimați pentru a căror vaccinare nu există contraindicații (vezi secțiunea 4.3) pot să nu răspundă la fel de bine ca pacienții imunocompetenți; prin urmare, unii dintre acești pacienți pot lua rujeolă, oreion sau rubeolă în caz de contact, în ciuda administrării corecte a vaccinului. Acești pacienți trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru depistarea oricărui semn de rujeolă, parotidită și rubeolă”.

Cu privire la paragraful despre transmitere, CHMP a considerat propunerea DAPP ca fiind în principiu acceptabilă cu adăugarea faptului că apariția unei excreții faringiene este cunoscută nu doar în cazul rubeolei, ci și al rujeolei. DAPP a modificat partea respectivă în mod corespunzător și, de asemenea, a adăugat o altă propoziție pentru a reflecta transmiterea transplacentară documentată. CHMP a aprobat această modificare. Formularea finală convenită este:

„Transmiterea virusului rujeolei și al oreionului prin contact de la persoanele vaccinate la persoanele vulnerabile nu a fost niciodată documentată. Se cunoaște că excreția faringiană a

virusului rubeolei și al rujeolei se produce la 7-28 de zile după vaccinare, cu un maxim al excreției în jurul zilei 11. Totuși, nu există nicio dovadă a transmiterii prin contact a acestor virusuri de vaccin excretați la persoane vulnerabile. Transmiterea virusului vaccinului rubeolic la sugari prin alăptare, precum și transmiterea transplacentară au fost documentate fără nicio dovadă de boală clinică.”

Sectiunea 4.5 – Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii clinice au demonstrat că Priorix poate fi administrat concomitent cu vaccinul viu atenuat împotriva varicelei, cu vaccinul DTPa-IPV și cu vaccinul combinat împotriva hepatitei A și B (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington și Goa, 2003). Mai recent, Priorix a fost administrat în mod concomitent cu vaccinul *Haemophilus influenzae* de tip b (Hib) și cu vaccinul conjugat antimeningococic C; de asemenea, a fost administrat concomitent cu vaccinul inactivat împotriva hepatitei A și cu vaccinul pneumococic conjugat 7-valent. Datele disponibile nu sugerează nicio interferență relevantă din punct de vedere clinic pentru răspunsul în ceea ce privește producerea de anticorpi la fiecare din antigenelor individuale (Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008).

Unele vaccinuri care pot fi administrate concomitent cu Priorix sunt enumerate în RCP în Belgia, Bulgaria, Cipru, Danemarca, Estonia, Franța, Luxemburg, Malta, Țările de Jos, Polonia, România și Regatul Unit. DAPP a propus să se utilizeze o formulare generală, și nu o enumerare a diferitelor vaccinuri.

CHMP a remarcat că, pentru majoritatea studiilor clinice care investighează administrarea concomitentă a Priorix cu alte vaccinuri, nu este disponibil nici un raport de studiu clinic, ci numai referințe bibliografice. Datele disponibile nu sugerează că administrarea concomitentă a acestor vaccinuri are impact asupra imunogenității și siguranței antigenelor testate. Totuși, din moment ce vaccinuri noi și foarte complexe pentru copii sunt în curs de elaborare, s-a recomandat să se enumereze vaccinurile care pot fi utilizate în administrare concomitentă, mai degrabă decât să se prezinte o formulare generală despre administrarea concomitentă cu alte vaccinuri.

DAPP a modificat acest paragraf în conformitate cu recomandarea CHMP și a adăugat, de asemenea, în listă un vaccin suplimentar (vaccin pneumococic conjugat 10-valent). CHMP a aprobat această modificare ca urmare a revizuirii și evaluării raportului de studiu clinic care a fost prezentat pentru a justifica administrarea concomitentă a Priorix cu acest vaccin. Formularea finală convenită este:

„PRIORIX poate fi administrat simultan (dar în locuri de injectare separate) cu oricare dintre următoarele vaccinuri monovalente sau combinate [inclusiv vaccinuri hexavalente (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccin antidifteric-antitetanos-antipertussis (DTPa), vaccin împotriva Haemophilus influenzae de tip b (Hib), vaccin împotriva poliomielitei inactivat (IPV), vaccin împotriva hepatitei B (HBV), vaccin împotriva hepatitei A (HVA), vaccin conjugat antimeningococic serotip C (MenC), vaccin împotriva virusului varicelo-zosterian (VZV), vaccin împotriva poliomielitei oral (OPV) și vaccin pneumococic conjugat 10-valent, în conformitate cu recomandările locale. Dacă nu se administrează în același timp, este recomandat să se respecte un interval de cel puțin o lună între administrarea PRIORIX și cea a altor vaccinuri vii atenuate. Nu există date care să justifice utilizarea PRIORIX cu oricare alte vaccinuri”.

Cu privire la termenul de așteptare pentru vaccinare al unui subiect care a primit gamaglobuline umane sau transfuzie de sânge, CHMP a considerat că se recomandă un interval mai lung între imunoglobulină sau alt produs sanguin și vaccinarea ulterioară în caz de administrare a unei doze mari, cum este cea administrată pacienților cu boala Kawasaki (2g/kg). Formularea acestui paragraf a fost modificată după cum urmează: *„La subiecții cărora le-au fost administrate gamaglobuline umane sau transfuzie de sânge, vaccinarea trebuie amânată pentru trei luni sau mai*

mult (până la 11 luni) în funcție de doza de globuline umane administrate, deoarece există posibilitatea de eșec al vaccinului ca urmare a dobândirii pasive a anticorpilor împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei”.

Secțiunea 4.6 –Fertilitate, sarcină și alăptare

Fertilitate

Propoziția a fost modificată în conformitate cu recomandarea RCD pentru a se citi „*PRIORIX nu a fost evaluat în studii de fertilitate*”.

Sarcină

Priorix este contraindicat în sarcină, dar, din moment ce nu există în prezent informații pentru a concluziona ca există un risc teratogen ca urmare a vaccinării cu vaccinuri ROR, următoarea formulare a fost acceptată: „*PRIORIX este contraindicat în timpul sarcinii (vezi secțiunea 4.3). Totuși, nu au fost documentate afecțiuni fetale când vaccinuri împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei au fost administrate la femei în stadii incipiente ale unei sarcini de care nu aveau cunoștință*”.

Femei cu potențial fertil

În RCP din Bulgaria, Cipru, Estonia, Malta și Regatul Unit, se prevede că trebuie evitată sarcina timp de o lună după vaccinare, în comparație cu trei luni în RCP din țările implicate în MRP și din alte țări. Comitetul Consultativ pentru Practici de Imunizare (ACIP) a scurtat perioada recomandată în 2001 de evitare a sarcinii după administrarea vaccinului care conține virusul rubeolei de la 3 luni la 28 de zile, deoarece nu a fost identificat niciun caz de SRC la copiii născuți de femei care au fost vaccinate în mod inadecvat împotriva rubeolei în primele trei luni sau într-un stadiu precoce al sarcinii (Centrul de Prevenire și Control al Bolilor, 2001). Totuși, din moment ce nu au fost efectuate studii cu Priorix la femeile însărcinate, DAPP a propus ca sarcina să fie evitată timp de 3 luni după vaccinare.

CHMP a remarcat că, din cauza acestui risc teratogen teoretic, OMS a recomandat în 2011 ca vaccinarea împotriva rubeolei să fie evitată în principiu la femeile însărcinate și ca femeile care intenționează să rămână însărcinate să aștepte 1 lună după vaccinarea împotriva rubeolei. Pentru a respecta recomandările actuale ale OMS, CHMP a considerat că amânarea sarcinii trebuie modificată de la 3 luni la 1 lună după vaccinare.

Formularea finală convenită este: „*Femeile care intenționează să rămână însărcinate trebuie să fie sfătuite să aștepte 1 lună după vacinarea cu PRIORIX. Deși femeile trebuie întrebate despre posibilitatea de sarcină incipientă înainte de vaccinare, nu sunt necesare testele de screening pentru a exclude sarcina. Vaccinarea inadecvată cu PRIORIX a femeilor care nu știu că sunt însărcinate nu trebuie să fie un motiv de întrerupere a sarcinii*”.

Alăptare

DAPP a declarat că experiența în utilizarea Priorix la femeile care alăptează este insuficientă și că vaccinarea femeilor care alăptează poate fi luată în considerare dacă beneficiul vaccinării este mai mare decât riscul.

CHMP a remarcat că nu există riscuri teoretice pentru vaccinarea în timpul alăptării. Chiar dacă virusul vaccinului se transmite, infecția este moderată și autolimitată (ACIP 2011). Prin urmare, s-a sugerat să se modifice în mod corespunzător conținutul paragrafului. Vaccinarea femeilor care alăptează cu vaccinuri împotriva rujeolei, oreionului sau rubeolei nu a fost asociată cu nicio problemă de siguranță pentru femei și copiii acestora, deși există o experiență limitată cu Priorix în timpul alăptării. Doar dacă se confirmă sau se suspectează imunodeficiența copilului, trebuie

evaluate riscurile și beneficiile pentru vaccinarea mamei care alăptează. În plus, s-a stabilit că atenționarea pentru alăptare trebuie să fie mai clară cu privire la diferitele recomandări de vaccinare a mamelor ai căror copii prezintă sau nu imunodeficiență.

DAPP a pus în aplicare toate comentariile făcute de CHMP, iar formularea finală convenită a fost: „Există o experiență limitată cu PRIORIX în timpul alăptării. Studiile au indicat că femeile care alăptează în perioada postpartum, vaccinate cu virusuri vii atenuate de rubeolă, pot secreta virusul în laptele matern și îl pot transmite prin alăptare copiilor, fără dovada vreunei boli simptomatice. Doar în cazul în care se confirmă sau se suspectează imunodeficiența copilului, trebuie evaluate riscurile și beneficiile vaccinării mamei (vezi secțiunea 4.3)”.

Secțiunea 4.8 - Reacții adverse

Principala divergență între RCP armonizat propus și informațiile naționale referitoare la produs se referă la descrierea din rapoartele ulterioare punerii pe piață. Pentru a respecta ghidul privind RCP, DAPP a propus o listă de reacții adverse în conformitate cu clasificarea MedDRA a organelor sistemului. În plus DAPP a propus să se elimine formularea despre studii comparative care au demonstrat o incidență statistică semnificativ mai mică pentru durere, roșeață și umflătură la locul de injectare cu Priorix comparativ cu produsul de referință (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington și Goa, 2003). Conform ghidului privind RCP, RCP oferă informații despre un anumit medicament; prin urmare, nu trebuie să includă referințe la alte medicamente.

CHMP a fost de acord că lista de reacții adverse raportate din studii clinice și experiența ulterioară punerii pe piață a fost reflectată adecvat în RCP armonizat propus. Totuși, i s-a solicitat DAPP să ia în considerare restructurarea secțiunii 4.8 în conformitate cu ghidul privind RCP pentru a furniza informații clare și ușor accesibile (rezumat al profilului de siguranță, listă tabelară a reacțiilor adverse, descriere de reacții adverse selectate).

În plus, deoarece exista o contradicție cu prospectul, i s-a solicitat DAPP să adauge „rubeolă atipică ușoară sau atenuată” la secțiunea 4.8 la infecții și infestări. Mai mult, la nota de referință pentru encefalită, i s-a solicitat DAPP să adauge riscul de encefalită după infecția cu oreion, „oreion: 2-4 din 1000 de cazuri”. În final, formularea „evenimente adverse” a fost înlocuită cu „reacții adverse” în toate secțiunile, în conformitate cu comentariile RCD.

DAPP a efectuat toate modificările de mai sus, dar pentru a fi consecvent cu RCP pentru toate vaccinurile GSK, DAPP a solicitat să continue prezentarea reacțiilor adverse sub formă de listă care păstrează o separare între reacțiile adverse raportate în studiile clinice și reacțiile adverse raportate ulterior punerii pe piață. CHMP a acceptat această justificare.

Secțiunea 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

Conform ghidului privind RCP, textul nu trebuie să includă referințe la alte medicamente. Astfel, DAPP a propus să elimine referința la rezultatul studiilor comparative care erau prezentate în RCP al unor state membre.

DAPP a remarcat că experiența clinică actuală cu Priorix este limitată la copii și că nu au fost efectuate studii pe adolescenți și adulți. Prin urmare, trebuie introdusă o formulare despre utilizarea la adolescenți și adulți.

I s-a solicitat DAPP să ia în considerare adăugarea unei evaluări generale specifice de imunogenicitate la copiii vaccinați cu vârsta mai mică de 12 luni, cu cifre specifice fiecărei luni dacă

sunt disponibile, pentru prima doză, precum și a unei evaluări generale pentru o a doua doză precoce. Din acest motiv și pentru a reflecta cele mai recente informații, datele de imunogenicitate au fost împărțite în două grupe: „*răspuns imun la copiii cu vârsta de cel puțin 12 luni*” și „*răspuns imun la copiii cu vârsta cuprinsă între 9 și 10 luni*”.

I s-a solicitat DAPP să ia în considerare adăugarea unei evaluări generale specifice de imunogenicitate a vaccinului (studii clinice) și să adauge cifre despre eficacitatea vaccinului, dacă sunt disponibile, sau să menționeze absența lor. Un răspuns seropozitiv obținut prin metoda ELISA poate să nu reprezinte neapărat protecție, în special pentru oreion. Datele despre eficacitatea vaccinului trebuie diferențiate între una sau două doze. În ultimii zece ani, au fost raportate câteva epidemii de oreion la populații puternic vaccinate (cu două doze). Un număr de studii au documentat riscul mare de apariție a oreionului cu creșterea perioadei de timp după vaccinare (Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009), iar datele din Regatul Unit indică faptul că eficacitatea vaccinului poate scădea odată cu vârsta, ceea ce, probabil, reflectă, de asemenea, creșterea perioadei de timp de la vaccinare (Cohen et al., 2007). S-a sugerat, de asemenea, că eficacitatea vaccinului împotriva oreionului a fost scăzută în contexte de transmitere puternică (Brockhoff 2004). I s-a solicitat DAPP să adauge unele informații despre această chestiune. Totuși, niciunul din studiile de teren (de epidemie) prezentate de DAPP nu a furnizat date specifice pentru Priorix. Astfel, nu existau date specifice pentru eficacitatea Priorix în cazul oreionului, iar comentariile generale propuse de DAPP au fost aprobate de CHMP.

În final, CHMP a solicitat ca ratele de seroconversie prezentate să fie înlocuite cu date mai recente raportate pentru compoziția fără albumină serică umană (fără ASU) a Priorix și, de asemenea, a întrebat DAPP dacă mai există date disponibile despre imunogenicitate pentru compoziția fără albumină serică umană (fără ASU) la copiii cu vârsta mai mică de 12 luni. DAPP a înlocuit ratele de seroconversie și a declarat că urmează să apară date pentru copii cu vârsta mai mică de 12 luni, deoarece un studiu este, în prezent, în derulare.

Motive pentru modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului

Având în vedere că

- scopul sesizării a fost armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului;
- Rezumatul caracteristicilor produselor, eticheta și prospectul propuse de către deținătorul sau deținătorii autorizației de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației transmise și a discuțiilor științifice din cadrul comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produselor, eticheta și prospectul sunt prevăzute în anexa III pentru Priorix și denumirile asociate (vezi anexa I).