

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Priorix in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Cepivo Priorix je kombinirano (živo) cepivo proti ošpicam (M), mumpsu (M) in rdečkam (R), sušeno z zamrzovanjem. Farmacevtska oblika in jakost sta v vseh državah enaki. Cepivo je liofilizirano in se pred uporabo rekonstituira s posebej dobavljenim sterilnim vehiklom (vodo za injekcije).

Cepivo Priorix je v 20 državah odobreno po nacionalnem postopku, v 9 državah pa je odobreno v okviru postopka z medsebojnim priznavanjem. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je bil sprejet v državah članicah v postopku z medsebojnim priznavanjem, se nekoliko razlikuje od nacionalno odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila v državah članicah. Napotitev v skladu s členom 30 je namenjena uskladitvi povzetkov glavnih značilnosti zdravila Priorix in povezanih imen v državah članicah EU.

• Klinični vidiki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom na splošno predlaga usklajeno besedilo, ki temelji na besedilu, odobrenem v postopku z medsebojnim priznavanjem, z nekaterimi spremembami. Predložene so bile tudi informacije o zdravilu v obliki zadnje različice predloge QRD, različice 2, objavljene 12. oktobra 2011.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Cepivo Priorix je indicirano za aktivno imunizacijo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam. Odobrena spodnja starostna meja, indicirana za uporabo cepiva Priorix, se razlikuje po posameznih državah članicah EU, in sicer znaša od 9 do 15 mesecev, kar v nekaterih primerih odraža nacionalna priporočila za rutinska cepljenja proti MMR.

Imunogenost cepiva Priorix je bila ocenjena v več kliničnih preskušanjih pri otrocih, starih od 12 do 24 mesecev, od 11 do 23 mesecev in od 9 do 12 mesecev.

Na podlagi ocene vseh podatkov je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal uskladitev indikacije za cepivo Priorix za otroke, stare 9 mesecev in več, z uporabo naslednjega besedila: „Cepivo *PRIORIX* je indicirano za aktivno imunizacijo otrok, starih 9 mesecev ali več, mladostnikov in odraslih proti ošpicam, mumpsu in rdečkam.“

Odbor CHMP je ugotovil, da novejši podatki o izbruhu bolezni v Franciji kažejo na večjo pojavnost okužb z ošpicami pri dojenčkih, starih manj kot 1 leto, sledijo pa otroci, stari med enim in dvema letoma. Stopnji obolevnosti v obeh starostnih kategorijah sta bili v prvem primeru več kot 50 in v drugem več kot 45 primerov na 100 000 oseb. V primerjavi z letom 2009 se je število primerov v letu 2010 pri otrocih, starih manj kot eno leto, več kot potrojilo, pri odraslih, starih od 20 do 29 let, pa se je povečalo za petkrat. Od priglašanih primerov je bilo v letu 2010 skoraj 30 % hospitalizacij, pri čemer je bila pri dojenčkih, starih manj kot eno leto, in odraslih, starih več kot 20 let, oblika bolezni hujša, in sicer je bilo med prvimi hospitaliziranih 38 %, med drugimi pa 46 % bolnikov. Zato je cepljenje otrok po 9. mesecu starosti eno od orodij za zaježitev teh izbruhov.

Vendar pa podatki o imunogenosti nedvoumno dokazujejo manjši odziv protiteles proti ošpicam in mumpsu pri otrocih, starih od 9 do 11 mesecev, v času primarne imunizacije kot pri starejših otrocih, kar je najverjetneje posledica materinih protiteles v obtoku ali nezrelosti imunskega

sistema. Zato je treba za zagotovitev ustrezne zaščite pred ošpicami, mumpsom in rdečkami v tej starostni skupini obvezno uporabiti še drugi odmerek, najbolje 3 mesece po prvem odmerku. .

Klinični podatki torej kažejo, da je treba podpreti nižjo starostno mejo za omenjeno indikacijo, vendar pa je zaradi manjšega imunskega odziva po enem odmerku cepiva Priorix pri otrocih, starih manj kot 12 mesecev, treba vključiti sklic na poglavja 4.2, 4.4 in 5.1. Natančneje: „*Za uporabo pri otrocih, starih od 9 do 12 mesecev, glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1.*“

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v to poglavje vključil tudi stavek „*Uporaba cepiva PRIORIX mora temeljiti na uradnih priporočilih.*“, vendar je bil v soglasju z odborom CHMP ta stavek premeščen na začetek poglavja 4.2 Odmerjanje in način uporabe, saj je treba v skladu s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila, izdanimi septembra 2009, sklicevanje na uradna priporočila vključiti v poglavje 4.2.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Odmerek rekonstituiranega cepiva Priorix je za vse države 0,5 ml. Cepivo Priorix se daje v obliki subkutane injekcije, čeprav se ga lahko injicira tudi intramuskularno. Intramuskularni način dajanja je odobren v vseh državah članicah, razen na Nizozemskem. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal tudi, da se v skladu s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila doda posebno podpoglavje za pediatrično populacijo.

CHMP se strinja, da so priporočila za odmerjanje sprejemljiva, vendar je bilo zaradi večje jasnosti navodil za zdravstveno osebje predlagano bolj strukturirano besedilo (tj. ločena priporočila za vsako starostno skupino).

Glede intramuskularne poti dajanja v posodobljeni klinični dokumentaciji ni bilo podatkov, so pa bili ti vključeni v začetni vlogi za dovoljenje za promet z zdravilom. Intramuskularna pot dajanja je bila uvodoma raziskana pri majhnem številu oseb ($n = 40$) s stopnjo serokonverzije 96,7 % proti ošpicam, 97,5 % proti mumpsu in 100 % proti rdečkam. Geometrična povprečja titrov (GMT) za serokonverterje so bila 2 431,9 mil. i.e./ml za protitelesa proti ošpicam, 1 010,0 e./ml za protitelesa proti mumpsu in 67,1 i.e./ml za protitelesa proti rdečkam, kar je nekoliko nižje kot vrednosti, o katerih so poročali po subkutanem dajanju (2 958 mil. i.e./ml, 1 400 e./ml in 73 i.e./ml). Čeprav podatkov ni veliko, je bilo ugotovljeno, da je v številnih državah članicah intramuskularno dajanje standardna praksa. Tudi izkušnje z drugimi cepivi MMR ali MMRV (ošpice, mumps, rdečke, norice) ne kažejo na negativen vpliv na imunski odziv ali varnostni profil po intramuskularnem injiciranju. Za bolnike s trombocitopenijo ali motnjo koagulacije se priporoča subkutano dajanje, kar je bilo prav tako vključeno v besedilo.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Bolniki z imunskimi pomanjkljivostmi

Največje razhajanje v odobrenih povzetkih glavnih značilnosti zdravila se nanaša na uporabo cepiva Priorix pri osebah, okuženih z virusom HIV. Sistematski pregledi varnosti, imunogenosti in učinkovitosti cepiva proti ošpicam pri otrocih, okuženih z virusom HIV, so pokazali, da lahko oslavljen virus cepiva proti ošpicam povzroči hude zaplete ali smrtno bolezen pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki imajo zelo oslavljen imunski sistem. Tudi odziv protiteles na cepivo proti ošpicam se manjša z naraščanjem ravni imunosupresije. V objavljenih študijah (Moss et al. 2003) poročajo o povezavi med pomanjkanjem protiteles proti ošpicam po cepljenju in majhnim številom celic CD⁺ T-limfocitov (< 600 celic/mm³).

Pri otrocih, okuženih z virusom HIV, ki niso kazali znakov imunosupresije, je bila uporaba cepiva proti ošpicam varna, tveganje za virusno obolenje, sproženo s cepivom, pa zelo majhno. Zaradi

resnega poteka okužbe z ošpicami divjega tipa pri bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) priporoča rutinsko cepljenje otrok in odraslih, okuženih z virusom HIV, ki ne kažejo simptomov, vendar so potencialno dovzetni za okužbo.

Ni bilo ugotovljeno, da bi virusi cepiv proti mumpsu in rdečkam povzročili hude zaplete pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, vendar teh bolnikov ne cepimo, saj ni verjetno, da bi imeli od tega koristi, pri osebah s hudo oslabljenim imunskim sistemom pa bi se lahko pojavili tudi zapleti.

CHMP je bil mnenja, da je navedba o osebah s humoralno ali celično imunsko pomanjkljivostjo primerna in v skladu z odobreno kontraindikacijo za druga cepiva MMR. Za HIV ni skupnih evropskih smernic o razvrstitvi CD4+ po odstotkih CD4+ ali po številu celic. V svoji razvrstitvi bolezni, povezanih z virusom HIV, pri odraslih in otrocih, objavljeni leta 2006, SZO navaja naslednje:

„Imunološki kriteriji za diagnosticiranje napredovale okužbe z virusom HIV pri otrocih, mlajših od pet let, s hudo okužbo z virusom HIV:

% CD4+ < 25 med otroci, mlajšimi od 12 mesecev

% CD4+ < 20 med otroci, starimi od 12 do 35 mesecev

% CD4+ < 15 med otroci, starimi od 36 do 59 mesecev“

Obstajajo tudi poročila o ošpičnem encefalitisu z inkluzijskimi telesci po cepljenju MMR pri otrocih s primarno imunodeficienco in disgamaglobulinemijo (glejte Bitnun et al. 1999 Clin. Infect Dis).

Če povzamemo, CHMP podpira predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bil *„Humoralna ali celična (primarna ali pridobljena) imunska pomanjkljivost, vključno s hipogamaglobulinemijo, disgamaglobulinemijo in aidsom, simptomatska okužba z virusom HIV ali starostno specifični odstotek CD4+ T-limfocitov < 25 %“*. Vendar pa meni, da je treba vključiti starostno specifični odstotek CD4+ v skladu s smernico SZO, saj je indicirano cepljenje otrok od starosti 9 mesecev naprej.

CHMP je pripomnil tudi, da bi bilo morda treba kontraindikacije za osebe s pomanjkljivim imunskim odzivom v celoti prenoviti za vsa cepiva MMR zaradi napredka znanosti in pomembnih imunoloških dognanj. Revizija bo morda potrebna za vsa zadevna zdravila.

Nosečnost

Cepivo Priorix je kontraindicirano pri nosečnicah. Med razpravo v okviru CHMP se je pojavilo vprašanje, ali naj bo „nosečnost“ še naprej navedena med kontraindikacijami. Zaradi boljšega vpogleda v možno škodo, ki jo lahko cepivo MMR povzroči med nosečnostjo ali pred spočetjem, je CHMP imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil za dokaze o povečanem spremljanju in kontroliranih študijah, ki se osredotočajo na tveganje spontanega splava pri ženskah, dovzetnih za ošpice, mumps in/ali rdečke, tveganje malformacij in kongenitalnega sindroma rdečk (KSR) pri potomcih teh žensk, in podatke o spremljanju do 1 leto po rojstvu za otroke žensk, dovzetnih za rdečke.

Ker je cepivo Priorix pri nosečnicah kontraindicirano, niso bile vzpostavljene ne intervencijske ne aktivne dejavnosti spremljanja. Niz podatkov, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil, je nastal iz podatkov v obdobju trženja cepiva iz zbirke podatkov o varnosti zdravila, ki jo vodi imetnik dovoljenja za promet, in iz novejših objavljenih podatkov iz literature o cepljenju nosečnic s cepivom MMR. Podatki iz spontanega poročila in registra nosečnosti ne kažejo na varnostno tveganje za pojav spontanega splava ali prirojenih malformacij, povezanih z nenamerno uporabo cepiva Priorix pri nosečnicah. Vendar pa so opazili, da so podatki imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zelo omejeni glede na kontraindikacije, ki so trenutno na oznaki.

Naravna okužba z virusom rdečk ima lahko na nosečnost poguben vpliv in povzroči smrt plodu, prezgodnji porod in vrsto prirojenih okvar. Okužba z virusom rdečk negativno vpliva na približno 85 % nosečnosti, če se pojavi v prvem trimesečju. Oslabljeni sev virusa v obstoječem cepivu proti rdečkam le redko okuži plod, dokazov o škodljivem vplivu okužbe plodu z virusom cepiva pa ni. Teoretično največje tveganje za KSR po uporabi cepiva znaša 1,6 %, kar je veliko manjše kot tveganje velikih prirojenih okvar, ki jih med nosečnostjo povzročijo drugi vzroki, ki ne vključujejo KSR (Bozzo et al., 2011).

Čeprav razpoložljivi podatki iz literature osvetljujejo dragocen vidik glede splošnega tveganja izpostavljenosti cepivu v različnih obdobjih nosečnosti, je zaradi teoretičnega tveganja in ker je nemogoče dokazati, da je tveganje ničto, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal, da ostane znana nosečnost še naprej kontraindikacija za uporabo cepiva, ki vsebuje virus rdečk.

CHMP je ugotovil, da so podatki o spontanah splavih, malformacijah in kongenitalnem sindromu rdečk pri potomstvu žensk, cepljenih s cepivom Priorix, omejeni, saj je cepljenje proti ošpicam, mumpsu in rdečkam pri nosečnicah načeloma kontraindicirano. Pregled farmakovigilancijskih podatkov in objavljenih podatkov ne kaže na tveganje KSR pri nenamerno cepljenih ženskah, ki so noseče ali zanosijo kmalu po cepljenju s cepivom Priorix. Objavljeni podatki za ženske v rodni dobi, cepljene na območju srednje in južne Amerike, kažejo, da tveganja za KSR po cepljenju žensk, ki niso vedele, da so noseče, s cepivom, ki je vsebovalo virus rdečk, ni ali je zanemarljivo (0–0,2 %). Teoretično teratogeno tveganje po cepljenju proti rdečkam je bilo ocenjeno na 0,5 % v prvem trimesečju in znaša največ 1,6 %, če se cepivo injicira 1–2 tedna pred spočetjem in 4–6 po njem. Zaradi tega teoretičnega teratogenega tveganja je SZO leta 2011 priporočila, da se nosečnice načeloma ne cepijo s cepivi proti rdečkam, ženskam, ki nameravajo zanositi, pa je treba svetovati, da še 1 mesec po cepljenju proti rdečkam ne zanosijo. Ker je s cepivi, ki vsebujejo virus rdečk, še vedno povezano teoretično teratogeno tveganje, je bilo dogovorjeno, da se te zelo ranljive skupine ne izpostavi tveganjem.

Zato je CHMP menil, da je navedba „nosečnosti“ kot kontraindikacije v skladu z odobreno kontraindikacijo za druga cepiva MMR. Trenutno ni informacij, po katerih bi lahko sklepali na obstoj teratogenega tveganja po cepljenju, vendar teoretični pomislek ostaja. Navedeno je, da je tveganje, povezano s cepljenjem proti ošpicam (spontani splav ali mrtvorojenost), neznano.

CHMP je ugotovil tudi, da obstaja nekaj objavljenih podatkov, ki bi lahko upravičili odpravo absolutne kontraindikacije cepiv MMR pri nosečnicah, saj prevladuje mnenje, da so lahko koristi cepljenja za nosečnice v nekaterih premerih večje od tveganja, čeprav se cepljenje nosečnic ne priporoča. Morda bo potrebna revizija za vsa zadevna zdravila.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za zagotovitev skladnosti s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila družba predlaga:

- skrajšanje dolgega odstavka o uporabi epinefrina in vključitev splošne navedbe o razpoložljivosti ustreznega medicinskega zdravljenja in nadzoru po cepljenju,
- prilagoditev besedila o posameznikih, okuženih z virusom HIV, in o preobčutljivosti na sestavine cepiva zaradi skladnosti s poglavjem 4.3,
- črtanje besedila o starosti pri cepljenju (že zajeto v poglavju 4.2).

Družba je predlagala tudi preoblikovanje besedila odstavka o idiopatični trombocitopenični purpuri (ITP).

CHMP je priporočil spremembo vrstnega reda nekaterih navedb in dodatne podnaslove za jasnejšo razmejitev previdnostnih ukrepov (tj. trombocitopenija, imunokompromitirani bolniki in prenos).

Ker ni razpoložljivih podatkov o imunogenosti glede vpliva profilaktične uporabe antipiretikov, je bilo priporočeno, da se odstavek o cepljenju posameznikov z motnjami osrednjega živčnega

sistema s cepivom Priorix preoblikuje sledeče: „Pri cepljenju posameznikov z motnjami osrednjega živčnega sistema, dovzetnostjo za vročinske krče ali s konvulzijami v družinski anamnezi je potrebna ustrezna previdnost. Cepljene osebe z anamnezo vročinskih krčev je treba skrbno spremljati.“

CHMP se je strinjal, da je treba stavek o intoleranci za fruktozo spremeniti iz „Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila.“ v „Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo biti cepljeni s cepivom PRIORIX, ker vsebuje sorbitol.“

Bilo je odločeno, da se navedba o nosečnosti v poglavju 4.4 briše, saj se v skladu s smernicami o oceni tveganja zdravila za sposobnost razmnoževanja in dojenje pri ljudeh – od podatkov do označevanja (EMA/CHMP/203927/2005) – nosečnost navaja samo v poglavjih 4.3 in 4.6.

Zaradi veliko večje verjetnosti trombocitopenije po naravni okužbi so koristi cepljenja največkrat večje od tveganj hude simptomatske trombocitopenije, ki jih povzroči imunizacija. Zato je CHMP predlagal, da se doda informacija iz novejše sistematske revizije, da je „trombocitopenija, povezana s cepivi MMR, redka in običajno samoomejujoča“. Zaradi jasnosti se je CHMP strinjal, da se stavek, ki ga je predlagala družba, „V takih primerih je treba razmerje med tveganji in koristmi imunizacije s cepivom Priorix skrbno oceniti,“ nadomesti z „Bolnike z obstoječo trombocitopenijo ali s trombocitopenijo po cepljenju proti ošpicam, mumpsu ali rdečkam v anamnezi je treba previdno imunizirati.“

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je nekoliko spremenil predlagano besedilo, tako da je končno besedilo sprejeto v soglasju z odborom CHMP:

„Poročali so o primerih poslabšanja trombocitopenije in primerih ponovnega pojava trombocitopenije pri posameznikih, pri katerih se je trombocitopenija pojavila po prvem cepljenju s cepivom z živimi virusi ošpic, mumpsa in rdečk. Trombocitopenija, povezana z MMR, je redka in običajno samoomejujoča. Pri bolnikih z obstoječo trombocitopenijo ali trombocitopenijo v anamnezi po cepljenju proti ošpicam, mumpsu ali rdečkam je treba razmerje med koristmi in tveganji uporabe cepiva PRIORIX skrbno oceniti. Pri cepljenju teh bolnikov je potrebna previdnost, priporoča pa se subkutani način cepljenja“.

CHMP meni, da je odstavek, ki ga je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal o imunosupresiji, zastarel, zato je predlagal spremenjeno besedilo. Imetnik dovoljenja za promet je novo besedilo sprejel in dodal stavek o spremljanju teh bolnikov, ki ga je CHMP vključil. Dogovorjeno je bilo naslednje končno besedilo:

„Imunokompromitirani bolniki, pri katerih ni kontraindikacije za to cepivo (glejte poglavje 4.3), se morda ne bodo odzvali tako dobro kot imunokompetentni bolniki, zato se lahko kljub ustreznemu cepljenju ti bolniki ob stiku nalezijo ošpic, mumpsa ali rdečk. Te bolnike je treba skrbno nadzirati glede znakov ošpic, mumpsa in rdečk.“

Pri odstavku o prenosu bolezni je CHMP upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se doda besedilo o tem, da je znano, da se iz grla ne izloča samo virus rdečk, temveč tudi ošpic. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zadevni del ustrezno spremenil in dodal še en stavek o dokumentiranem prenosu prek placente. CHMP je stavek odobril. Dogovorjeno je bilo naslednje končno besedilo:

„Ni dokumentirano, da se virus ošpic in mumpsa s cepljenih posameznikov prenaša na dovzetne osebe. Znano je, da se virusa rdečk in ošpic iz grla izločata približno 7 do 28 dni po cepljenju, pri čemer je izločanje največje okoli 11. dneva. Vendar ni dokazov, da bi se virusa, ki se izločata iz cepiva, s stikom prenesla na dovzetne posameznike. Prenos virusa iz cepiva proti rdečkam na dojenčke z materinim mlekom in prenos prek placente je bil dokumentiran, vendar ni dokazov o klinični bolezni.“

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Klinične študije so pokazale, da se lahko cepivo Priorix daje sočasno s cepivom proti noricam, ki vsebuje živ oslavljen virus, DTPa-IPV in kombiniranim cepivom proti hepatitisu A/B (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington and Goa, 2003). Nedavno so cepivo Priorix uporabili sočasno s cepivom proti Haemophilus influenzae tipa b (Hib) in konjugiranim cepivom proti meningokokom ter sočasno in hkrati z inaktiviranim cepivom proti hepatitisu A in konjugiranim 7-valentnim cepivom proti pnevmokokom. Razpoložljivi podatki ne kažejo klinično pomembnega medsebojnega delovanja pri nastajanju protiteles proti vsakemu posameznemu antigenu (Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008).

Nekatera cepiva, ki jih je mogoče uporabiti sočasno, so navedena v povzetku glavnih značilnosti zdravila za Belgijo, Bolgarijo, Ciper, Dansko, Estonijo, Francijo, Luksemburg, Malto, Nizozemsko, Poljsko, Romunijo in Združeno kraljestvo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal uporabo splošnega stavka brez navajanja različnih cepiv.

CHMP je ugotovil, da za večino kliničnih preskušanj, v katerih preučujejo sočasno uporabo cepiva Priorix z drugimi cepivi, ni na voljo poročil klinične študije, temveč samo navedbe literature. Razpoložljivi podatki ne kažejo, da ima sočasna uporaba teh cepiv vpliv na imunogenost in varnost preskušanih antigenov. Vendar pa so v razvoju nova, zelo kompleksna cepiva za otroke, zato se priporoča navedba vseh cepiv, ki jih je mogoče uporabiti sočasno, ne pa splošna navedba o sočasni uporabi drugih cepiv.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je ta odstavek spremenil po priporočilih CHMP in na seznam dodal še eno cepivo (10-valentno konjugirano cepivo proti pnevmokokom). CHMP je to odobril, ko je pregledal in ocenil poročilo klinične študije, predloženo v podporo sočasnemu dajanju cepiva Priorix s temi cepivi. Dogovorjeno je bilo naslednje končno besedilo:

„Cepivo PRIORIX se lahko daje sočasno (vendar na različna mesta injiciranja) s katerimi koli od naslednjim monovalentnih ali kombiniranih cepiv [vključno s heksavalentnimi cepivi (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: cepivom proti davici, tetanusu in brezcelično cepivo proti oslovskemu kašlju (DTPa), cepivom proti Haemophilus influenzae tipa b (Hib), inaktiviranim cepivom proti otroški ohromelosti (IPV), cepivom proti hepatitisu B (HBV), cepivom proti hepatitisu A (HAV), konjugiranim cepivom proti meningokokom serološke skupine C (MenC), cepivom proti virusu herpesa zostra (VZV), peroralnim cepivom proti otroški ohromelosti (OPV) in 10-valentnim konjugiranim cepivom proti pnevmokokom v skladu z lokalnimi priporočili. Če se cepiva ne dajo sočasno, se med cepljenjem s cepivom PRIORIX in drugimi živimi oslavljenimi cepivi priporoča vsaj enomesečni presledek. Ni podatkov, ki bi podprli uporabo cepiva PRIORIX s katerimi koli drugimi cepivi.“

Glede poznejšega cepljenja oseb, ki so prejele transfuzijo humanih gamaglobulinov ali krvi, je bil CHMP mnenja, da je treba v primeru velikih odmerkov, denimo takih, kot jih prejemajo bolniki s Kawasakijsko boleznijo (2 g/kg), priporočiti daljši interval med transfuzijo imunoglobulina ali drugih krvnih pripravkov in cepljenjem. Besedilo tega odstavka je bilo spremenjeno, kot sledi: *„Pri posameznikih, ki so prejeli transfuzijo humanih gamaglobulinov ali krvi, je treba cepljenje prestaviti za tri mesece ali več (do 11 mesecev), odvisno od odmerka uporabljenih humanih globulinov, zaradi verjetnosti, da cepivo ne bo delovalo kot posledica pasivno pridobljenih protiteles proti ošpicam, mumpsu in rdečkam.“*

Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Stavek je bil spremenjen po priporočilu za pregledovanje kakovosti dokumentov (QRD) in se sedaj glasi *„Cepiva PRIORIX v študijah plodnosti niso proučili.“*

Nosečnost

Cepivo Priorix je kontraindicirano pri nosečnicah, vendar je bilo zaradi neobstoja informacij, iz katerih bi lahko sklepali na teratogeno tveganje po cepljenju s cepivi MMR, dogovorjeno naslednje besedilo: „Cepivo PRIORIX je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Vendar pa škodljivih učinkov za plod pri dajanju cepiv proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ženskam, ki niso vedele, da so v zgodnji fazi nosečnosti, niso dokumentirali“.

Ženske v rodni dobi

V povzetkih glavnih značilnosti zdravila za Bolgarijo, Ciper, Estonijo, Malto in Združeno kraljestvo je navedeno, da naj ženske ne zanosijo en mesec po cepljenju, medtem ko je v povzetkih glavnih značilnosti zdravila držav, ki so zdravilo odobrile v postopku z medsebojnim priznavanjem, in drugih državah, navedeno tri mesece. Svetovalni odbor za imunizacijo (ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices) je priporočeno obdobje leta 2001 skrajšal, da prepreči nosečnost po cepljenju s cepivom, ki vsebuje rdečke, s 3 mesecev na 28 dni, saj med dojenčki, rojenimi ženskam, ki so jih v 3 mesecih ali zgodaj med nosečnostjo nehote cepili proti rdečkam, niso odkrili nobenega primera kongenitalnega sindroma rdečk (Center za nadzor in preprečevanje bolezni, 2001). Vendar pa s cepivom Priorix pri nosečnicah niso izvedli nobenih študij, zato je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal, da naj ženske ne zanosijo še 3 mesece po cepljenju.

CHMP je ugotovil, da je zaradi tega teoretičnega teratogenega tveganja SZO leta 2011 priporočila, da se nosečnic načeloma ne sme cepiti s cepivi virusa rdečk, ženskam, ki nameravajo zanositi, pa je treba svetovati, da še 1 mesec po cepljenju proti rdečkam ne zanosijo. Zaradi skladnosti s trenutnim priporočilom SZO je CHMP menil, da je treba navodilo o izogibanju zanositvi spremeniti s 3 mesecev na 1 mesec po cepljenju.

Dogovorjeno je bilo naslednje končno besedilo: „Ženskam, ki nameravajo zanositi, je treba svetovati, naj zanositev predstavijo na obdobje 1 mesec po cepljenju s cepivom PRIORIX. Čeprav je treba ženske pred cepljenjem vprašati, ali so morda v zgodnji fazi nosečnosti, presejalnih testov za izključitev nosečnosti ni treba izvajati. Nenamerno cepljenje žensk, ki so noseče, pa tega ne vedo, s cepivom PRIORIX, ni vzrok za prekinitev nosečnosti“.

Dojenje

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da ni dovolj izkušenj z uporabo cepiva Priorix pri ženskah, ki dojijo, in da pri doječih ženskah pride cepljenje v poštev, če koristi cepljenja presegajo tveganja, ki so z njim povezana.

CHMP je ugotovil, da s cepljenjem med dojenjem ni povezano teoretično tveganje. Tudi če se virus cepiva prenese, je okužba blaga in samoomejujoča (ACIP 2011). Zato je bilo predlagano, da se vsebina odstavka ustrezno spremeni. Cepljenje nosečnic s cepivi proti ošpicam, mumpsu ali rdečkam ni povezano s kakršnim koli tveganjem za varnost za ženske ali njihove dojenčke, čeprav so izkušnje s cepivom Priorix med dojenjem omejene. Razmerje med koristmi in tveganjem pri cepljenju doječe matere je treba pretehtati samo pri potrjeni imunski pomanjkljivosti otroka ali pri sumu nanjo. Poleg tega je bilo navedeno, da mora biti nasvet o dojenju bolj jasen glede različnih priporočil za cepljeno mater pri otroku z imunsko pomanjkljivostjo ali brez nje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je vse opombe odbora CHMP upošteval in dogovorjeno je bilo končno besedilo: „Izkušnje z uporabo cepiva PRIORIX med dojenjem so omejene. Študije so pokazale, da se lahko pri poporodnih ženskah, ki dojijo, cepljenih z živim oslavljenim cepivom rdečk, virus izloča v materino mleko in prenese na dojenega otroka brez znakov simptomatske bolezni. Samo če je imunska pomanjkljivost pri otroku potrjena ali pri sumu nanjo je treba oceniti razmerje med tveganji in koristmi pri cepljenju matere (glejte poglavje 4.3)“.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Glavna razlika med predlaganim usklajenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila in nacionalnimi informacijami o zdravilu se nanaša na opis poročil iz obdobja trženja. Zaradi skladnosti s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal seznam neželenih učinkov v skladu z razvrstitvijo po organskih sistemih MedDRA. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal tudi črtanje besedila o primerjalnih študijah, ki so dokazale značilno nižjo pojavnost bolečine, rdečine in otekline na mestu injiciranja s cepivom Priorix v primerjavi z referenčnim zdravilom (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington and Goa, 2003). V skladu s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila so v povzetku glavnih značilnosti zdravila informacije o določenih zdravilih, zato naj ne vključuje sklicev na druga zdravila.

CHMP se je strinjal, da je seznam neželenih učinkov, o katerih so poročali iz kliničnih preskušanj in iz izkušenj v obdobju trženja zdravila, ustrezno naveden v predlaganem usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila. Vendar je bil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom naprošen, da razmisli o preoblikovanju poglavja 4.8 v skladu s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila, z namenom izboljšati jasnost in dostopnost informacij (povzetek varnostnega profila, seznam neželenih učinkov v obliki preglednice, opis izbranih neželenih učinkov).

Poleg tega je bila v navodilu za uporabo ena nedoslednost, zato je bil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom naprošen, da doda „*neobičajno blage ali oslABLJENE ošpice*“ v poglavju 4.8 pod infekcijske in parazitske bolezni. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil naprošen tudi, da v opombo s sklicem na encefalitis doda tveganje encefalitisa po okužbi z mumpsom; „*mumps: 2–4 od 1 000 primerov*“.

B Izraz „neželeni dogodki“ je bil v vseh poglavjih v skladu z opombami QRD zamenjan z izrazom „neželeni učinki“ ..

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je vnesel vse zgoraj navedene spremembe, vendar je zaradi skladnosti povzetkov z glavnimi značilnostmi zdravila za vsa cepiva GSK prosil, če lahko še naprej predstavlja neželene učinke v obliki seznama in posebej navaja neželene učinke, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, in neželene učinke, o katerih so poročali v obdobju trženja. Odbor CHMP je utemeljitev sprejel.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

V skladu s smernicami za povzetek glavnih značilnosti zdravila besedilo ne sme vključevati sklicev na druga zdravila, zato je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal, da se sklic na rezultate primerjalnih študij, prisoten v povzetkih glavnih značilnosti zdravila nekaterih držav članic, briše.

CHMP je opazil, da so trenutne klinične izkušnje s cepivom Priorix omejene na otroke in da preskušanj pri mladostnikih in odraslih niso opravili. Zato je treba dodati navedbo o uporabi pri mladostnikih in odraslih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil naprošen, da razmisli o vključitvi specifičnega pregleda ocene imunogenosti pri otrocih, cepljenih pri starosti pod 12 mesecev, s številkami po mesecih, če so na voljo, za prvi odmerek, in s pregledom ocene zgodnjega drugega odmerka. Zaradi tega razloga in za prikaz najnovejših informacij so bili podatki o imunogenosti razdeljeni na dve skupini: „*Imunski odziv pri otrocih, starih 12 mesecev in več*“ in „*Imunski odziv pri otrocih, starih 9 do 10 mesecev*“.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil naprošen, da razmisli o vključitvi pregleda ocene imunogenosti cepiva (klinična preskušanja), in da doda tudi številke o učinkovitosti cepiva, če so na voljo, ali da omeni, da ne obstajajo. Seropozitivni odziv, dosežen s testom ELISA, ne pomeni nujno

zaščite, zlasti ne za mumps. Podatki o učinkovitosti cepiva pri enem ali dveh odmerkih naj bodo ločeni. V preteklem desetletju so poročali o številnih izbruhih mumpsa pri dobro cepljeni populaciji (dva odmerka). Številne študije so dokumentirale, da se tveganje za razvoj mumpsa veča s potekom časa po cepljenju (Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009), podatki iz Združenega kraljestva pa kažejo, da se lahko učinkovitost cepiva s starostjo slabša, kar verjetno kaže tudi na pretek časa od cepljenja (Cohen et al., 2007). Kaže tudi, da je učinkovitost cepiva proti mumpsu manjša v okolju, kjer je možnost okužbe velika (Brockhoff 2004). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil naprošen, da v zvezi s tem doda nekaj informacij. Vendar pa nobena terenska študija (o izbruhu), ki jo je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ni navajala podatkov, specifičnih za cepivo Priorix. Podatkov o učinkovitosti proti mumpsu, specifičnih za cepivo Priorix, torej ni bilo, zato je odbor CHMP odobril splošne opombe, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Končno je odbor CHMP zaprosil, da se navedene stopnje serokonverzije nadomestijo z novejšimi podatki, ki so bili poročani za formulacijo cepiva Priorix brez albumina iz človeškega seruma (brez HSA), in imetnika dovoljenja za promet z zdravilom vprašal, ali so na voljo podatki o imunogenosti za formulacijo brez albumina iz človeškega seruma (brez HSA) pri otrocih, starih manj kot 12 mesecev. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je stopnje serokonverzije zamenjal in navedel, da bodo podatki za otroke, stare manj kot 12 mesecev, kmalu na voljo, saj študija trenutno poteka.

Razlogi za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo

Ker

- je bil namen napotitve uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo,
- je Odbor na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave ocenil povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom,

je CHMP priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom, za katere so v Prilogi III za zdravilo Priorix in povezana imena na voljo povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo (glejte Prilogo I).