

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Priorix och associerade namn (se bilaga I)

Priorix är en kombinerad frystorkad beredning av (levande) vaccin mot mässling (M), påssjuka (M) och röda hund (R). Läkemedelsformen och styrkan är identisk i alla länder. Vaccinet är en frystorkad vaccinberedning som bereds före användningen med separat tillhandahållen steril spädningsvätska (vatten för injektion).

Priorix är nationellt godkänd i 20 länder och är godkänd genom förfarandet för ömsesidigt erkännande i 9 länder. Produktresumén som antagits i medlemsstaterna genom förfarandet för ömsesidigt erkännande skiljer sig något åt från den som antagits i medlemsstaterna genom nationella förfaranden. Syftet med denna hänskjutning enligt artikel 30 är att harmonisera produktresumén inom EU:s medlemsstater för Priorix och associerade namn.

• Kliniska aspekter

I stora drag föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en harmoniserad text som främst författats utifrån den som godkänts i förfarandet för ömsesidigt erkännande med vissa ändringar. Dessutom presenterades produktinformationen med hjälp av den senaste versionen av QRD-mallen, version 2, utgiven den 12 oktober 2011.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Priorix är indicerat för aktiv immunisering mot mässling, påssjuka och röda hund. Den godkända undre åldersgränsen som är indicerad för användning av Priorix varierade från 9 månader till 15 månader mellan de enskilda medlemsstaterna i EU och speglar i vissa fall de nationella rekommendationerna för rutinmässig MMR-vaccination.

Priorix immunogenicitet utvärderades i flera kliniska provningar på barn från 12 till 24 månader, 11 till 23 månader och 9 till 12 månader.

Efter att ha bedömt samtliga uppgifter föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning att indikationen för Priorix skulle ändras för barn från 9 månaders ålder med följande ordalydelse:

"PRIORIX är indicerat för aktiv immunisering av barn från 9 månaders ålder eller äldre, samt ungdomar och vuxna mot mässling, påssjuka och röda hund."

CHMP noterade att aktuella uppgifter från ett utbrott i Frankrike visar att den högsta incidensen av mässlingsinfektioner sågs hos spädbarn under 1 års ålder, följt av barn mellan ett och två års ålder. Incidenstalen bland fallen i båda dessa kategorier var över 50 respektive 45 fall per 100 000. Jämfört med 2009 mer än tredubblades antalet fall under 2010 hos spädbarn under ett års ålder, och femdubblades hos vuxna i åldern 20–29 år. Av de registrerade fallen under 2010 var 30 procent inlagda på sjukhus och en högre svårighetsgrad av sjukdomen iaktogs hos spädbarn under ett års ålder och vuxna över 20 år, där deras respektive andelar av sjukhusinläggningar var 38 procent och 46 procent. Vaccination av barn från och med 9 månader är därför ett medel för att begränsa dessa utbrott.

Immunogenicitetsdata visar dock tydligt att det hos barn mellan 9 och 11 månaders ålder vid tiden för den primära vaccinationen iaktas lägre antikroppssvar mot mässling och påssjuka än hos äldre

barn, vilket troligast beror på cirkulerande antikroppar från modern eller på ett omoget immunsystem. Därför är en andra dos som helst ges 3 månader efter den första dosen obligatorisk i denna åldersgrupp för att säkerställa ett tillräckligt skydd mot mässling, påssjuka och röda hund.

Sammanfattningsvis och baserat på de kliniska uppgifterna rekommenderas indikationens undre åldersgräns, men eftersom immunsvaret efter en enstaka dos Priorix är lägre hos barn under 12 månaders ålder har en hänvisning till avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1 inkluderats: *"För användning hos barn mellan 9 och 12 månaders ålder, se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1."*

Innehavaren av godkännandet för försäljning hade också inkluderat meningen *"Användning av PRIORIX ska bygga på officiella rekommendationer."* i detta avsnitt, men CHMP enades om att flytta den till början av avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt, då hänvisningen till officiella rekommendationer enligt riktlinjerna för produktresuméer från september 2009 ska göras under avsnitt 4.2.

Avsnitt 4.2 - Dosering och administreringssätt

För samtliga länder är dosen av det beredda Priorix-vaccinet 0,5 ml. Administreringssättet för Priorix är subkutan injektion, även om det också kan ges genom intramuskulär injektion. Den intramuskulära administreringsvägen är godkänd i alla medlemsstater utom Nederländerna. Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog att ett särskilt underavsnitt om den pediatrika populationen skulle läggas till i enlighet med riktlinjerna för produktresuméer.

CHMP enades om att doseringsrekommendationerna är godtagbara men föreslog en mer strukturerad ordalydelse för att förtydliga anvisningarna till vårdpersonal (dvs. uppdelade rekommendationer efter åldersgrupp).

Vad gäller den intramuskulära administreringsvägen tillhandahölls ingen information i de uppdaterade kliniska handlingarna, men däremot i den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning. Den intramuskulära administreringsvägen undersöktes först på ett litet antal patienter (N=40) med serokonversionstal på 96,7 procent, 97,5 procent och 100 procent mot mässling, påssjuka respektive röda hund. De geometriska titermedelvärdena (GMT) för serokonverterare var 2431,9 mIU/ml, 1010,0 U/ml och 67,1 IU/ml för antikropparna mot mässling, påssjuka respektive röda hund, vilket var något lägre än de rapporterade värdena efter subkutan administrering (2958 mIU/ml, 1400 U/ml respektive 73 IU/ml). Trots begränsade uppgifter noterades det att intramuskulär administrering är standardpraxis i många medlemsstater. Erfarenheterna av andra vacciner mot MMR eller MMRV (mässling, påssjuka, röda hund, varicella) har heller inte visat på någon negativ effekt på immunsvaret eller säkerhetsprofilen efter intramuskulär injektion. För patienter med trombocytopeni eller någon typ av koagulationsrubbning rekommenderas subkutan administrering och därför har en uppgift om detta lagts till.

Avsnitt 4.3 - Kontraindikationer

Patienter med immunbrist

Den största avvikelserna i de godkända produktresuméerna rör administreringen av Priorix till hivinfekterade patienter. Systematiska granskningar av säkerhet, immunogenicitet och effekt av mässlingsvaccination av hivinfekterade barn avslöjade att försvagade mässlingsvaccinivirus kan orsaka allvarliga komplikationer eller dödlig sjukdom hos allvarligt immunosupprimerade hivinfekterade patienter. Dessutom minskar antikroppssvaret på mässlingsvaccin i takt med att immunosuppressionsnivån ökar. Ett samband mellan avsaknad av mässlingsspecifika antikroppar

efter vaccination och lågt CD4+ T-lymfocytantal (<600 celler/mm³) har rapporterats i publicerade studier (Moss et al. 2003).

Hos hivinfekterade barn utan påträffad immunosuppression har mässlingsvaccin visat sig vara säkert och risken för vaccininducerad virussjukdom är mycket låg. Mot bakgrund av det allvarliga förloppet av den vilda typen av mässlingsinfektion hos patienter med avancerad hivinfektion rekommenderar Världshälsoorganisationen (WHO) att potentiellt mottagliga, asymtomatiska hivpositiva barn och vuxna rutinmässigt vaccineras.

Påssjuka- och rubellavaccinvirus har inte setts orsaka allvarliga komplikationer hos hivinfekterade personer, men eftersom det är osannolikt att de har någon nytta av vaccination och då komplikationer kan uppstå bör inte allvarligt immunkomprometterade personer vaccineras.

CHMP ansåg att yttrandet om patienter med humoral och cellulär brist var välbetänkt och stämde överens med den godkända kontraindikationen för andra MMR-vacciner. Vad gäller HIV finns ingen gemensam europeisk riktlinje om CD4+ klassificering för CD4+ procent eller cellantal. I WHO:s klassificering av hivrelaterad sjukdom hos vuxna och barn från 2006 står följande:

"Immunologiska kriterier för diagnos av avancerad hiv hos ett barn under fem års ålder med allvarlig hivinfektion:

CD4+ procent <25 hos barn under 12 månaders ålder

CD4+ procent <20 hos barn mellan 12 och 35 månaders ålder

CD4+ procent <15 hos barn mellan 36 och 59 månaders ålder"

Det finns dessutom rapporter om encefalit som orsakas av mässlingsinklusionskroppar efter MMR-vaccination av barn med primär immunbrist och dysgammaglobulinemi (se Bitnun et al. 1999 Clinical Infectious Diseases).

Sammanfattningsvis gav CHMP sitt stöd till förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning som var *"Humoral eller cellulär immunbrist (primär eller förvärvad), inklusive hypogammaglobulinemi, dysgammaglobulinemi och aids eller symtomatisk hivinfektion eller en åldersspecifik CD4+ T-lymfocytprocent <25 procent"*. Det ansågs dock nödvändigt att ta med åldersspecifik CD4+ procent i enlighet med WHO:s riktlinjer till följd av indikation på vaccination av barn från och med 9 månaders ålder.

CHMP noterade också att kontraindikationen för människor med nedsatt immunförsvar kan behöva allmänt omformuleras för alla MMR-vacciner efter de framsteg som gjorts inom forskningen och den viktiga kunskapen om immunologi. Detta kan behöva granskas för alla berörda produkter.

Graviditet

Priorix är kontraindicerat för gravida kvinnor. Under CHMP:s diskussion ifrågasattes det om "graviditet" skulle stå kvar under kontraindikationer. För att CHMP skulle få mer insikt i eventuella negativa följder av MMR-vaccination under graviditet eller före befruktning ombads innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla bevis från ökad övervakning och kontrollerade studier inriktade på risken för spontanabort hos kvinnor som kan få mässling, påssjuka och/eller röda hund, samt risk för missbildningar och kongenitalt rubellasyndrom hos barn till sådana kvinnor och uppföljningsdata upp till 1 års ålder hos barn till kvinnor som kan få röda hund.

Eftersom Priorix är kontraindicerat för gravida kvinnor har varken interventionella eller aktiva övervakningsaktiviteter förberetts. Den uppsättning data som tillhandahölls av innehavaren av godkännandet för försäljning kom från data efter godkännandet för försäljning från säkerhetsdatabasen tillhörande innehavaren av godkännandet för försäljning och data från nyligen

utgiven litteratur om MMR-vaccination av gravida kvinnor. Uppgifterna från spontana rapporter och graviditetsregistret har inte visat på något säkerhetsproblem beträffande spontanabort eller medfödda missbildningar som rör oavsiktlig administrering av Priorix till gravida kvinnor. Innehavaren av godkännandet för försäljning fann dock att uppgifterna är mycket begränsade med tanke på den nuvarande kontraindikationen på märkningen.

Naturlig rubellainfektion kan ha en förödande effekt på graviditeten, med fosterdöd, förtidsbörd och en rad medfödda defekter som följd. Omkring 85 procent av alla graviditeter påverkas negativt i samband med en rubellainfektion under första trimestern. Den försvagade virusstammen i det aktuella rubellavaccinet kan bara i sällsynta fall infektera fostret och det finns inget bevis för att fosterinfektion med vaccinviruset är skadligt. Den teoretiska maximala risken för kongenitalt rubellasyndrom efter administrering av vaccinet vid 1,6 procent är mycket lägre än risken för större medfödda defekter som induceras av icke-kongenitalt rubellasyndrom under graviditeten (Bozzo et al., 2011).

Även om tillgängliga uppgifter i litteraturen lyfter fram ett värdefullt perspektiv beträffande den totala risken för vaccinexponering under olika graviditetsstadier – den teoretiska risken – och eftersom det är omöjligt att bevisa att risken är obefintlig så föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning att känd graviditet ska förbli en kontraindikation för administrering av rubellainnehållande vaccin.

CHMP noterade att eftersom vaccination med vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund är allmänt kontraindicerat för gravida kvinnor finns bara begränsade uppgifter om spontanabort, missbildningar och kongenitalt rubellasyndrom hos avkomman efter vaccination med Priorix. Enligt granskade säkerhetsövervakningsdata och publicerade uppgifter finns det ingen risk för kongenitalt rubellasyndrom hos oavsiktligt vaccinerade kvinnor som är gravida eller har fött barn kort tid efter att de vaccinerats med Priorix. Publicerade uppgifter från kvinnor i fertil ålder som vaccinerades i Central- och Sydamerika visar på ingen eller försumbar risk (0–0,2 procent) för kongenitalt rubellasyndrom efter vaccination av kvinnor som är ovetande om sin graviditet med hjälp av ett rubellainnehållande vaccin. Den teoretiska teratogena risken efter vaccination mot röda hund har uppskattats till 0,5 procent under första trimestern och är upp till 1,6 procent om vaccinet ges mellan 1–2 veckor före och 4–6 veckor efter befruktningen. Till följd av denna teoretiska teratogena risk rekommenderade WHO år 2011 att rubellavaccination av gravida kvinnor principiellt skulle undvikas och att kvinnor som avser att bli gravida skulle få rådet att vänta i 1 månad efter att ha vaccinerats mot röda hund. Eftersom en teoretisk teratogen risk fortfarande är kopplad till rubellainnehållande vacciner enades man om att denna mycket känsliga grupp inte skulle utsättas för fara.

Sammanfattningsvis ansåg CHMP att yttrandet om "graviditet" som en kontraindikation stämde överens med den godkända kontraindikationen för andra MMR-vacciner. Det finns ännu ingen information för att kunna dra någon slutsats om en eventuell teratogen risk efter vaccination med MMR-vacciner, däremot kvarstår de teoretiska farhågorna. Risken för mässlingsvaccination (ökning av spontanaborter av dödfödda foster) anges som okänd.

CHMP noterade dessutom att det nu finns vissa publicerade uppgifter som kan motivera upphävandet av den absoluta kontraindikationen för gravida kvinnor från MMR-vacciner då det antas att nyttan av att vaccinera en gravid kvinna i vissa enskilda fall kan vara större än risken, även om vaccination av gravida kvinnor inte rekommenderas. Detta kan behöva granskas för alla berörda produkter.

Avsnitt 4.4 - Varningar och försiktighet

För att följa riktlinjerna för produktresuméer föreslås det att företaget

- förkortar ett långt stycke om användningen av adrenalin till ett allmänt yttrande om tillgången på lämplig medicinsk behandling och övervakning efter administrering av vaccinet,
- anpassar ordalydelsen om hivpositiva patienter och överkänslighet mot vaccinkomponenter i enlighet med avsnitt 4.3,
- tar bort ordalydelsen om vaccinationsålder (täcks i avsnitt 4.2).

Företaget föreslog dessutom att stycket om idiopatisk trombocytopen purpura (ITP) omformuleras.

CHMP rekommenderade att ordningsföljden ändras för vissa yttranden och underrubriker läggs till för att klart särskilja varje försiktighetsåtgärd (dvs. trombocytopeni, immunkomprometterade patienter och överföring).

Då det saknas immunogenicitetsdata om påverkan av profylaktisk användning av febernedsättande medel rekommenderades det att stycket om administrering av Priorix till personer med störningar i centrala nervsystemet (CNS) omformuleras som följer: *"Varsamhet ska iakttas vid administrering av PRIORIX till personer med störningar i centrala nervsystemet (CNS), med mottaglighet för feberkrampar eller med krampar i familjeanamnesen. Vaccinerade personer med anamnes på feberkrampar ska noga följas upp."*

CHMP enades om att ändra meningen om fruktosintolerans från *"Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans ska inte ta detta läkemedel."* till *"Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans ska inte vaccineras med PRIORIX eftersom det innehåller sorbitol"*.

Det beslutades att yttrandet om graviditet ska tas bort från 4.4 eftersom hänvisning till graviditet enligt dokumentet "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling" (EMA/CHMP/203927/200) bara får göras i avsnitt 4.3 och 4.6.

Eftersom det är mycket mer sannolikt att trombocytopeni uppstår efter naturlig infektion är oftast nyttan med vaccination större än riskerna för allvarlig symtomatisk trombocytopeni orsakat av vaccination. CHMP föreslog därför att följande information läggs till från en aktuell systematisk granskning: *"MMR-associerad trombocytopeni är sällsynt och i allmänhet självbegränsande"*. För tydlighetens skull enades CHMP dessutom om att ersätta företagets förslag *"I dessa fall ska nytta-riskförhållandet av vaccination med Priorix noga utvärderas"* med *"Patienter med befintlig trombocytopeni eller anamnes på trombocytopeni efter vaccination mot mässling, påssjuka eller röda hund ska vaccineras med försiktighet"*.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ändrade den föreslagna texten något, och den slutgiltiga ordalydelse som CHMP enades om är som följer:

"Fall av förvärrad trombocytopeni och återfall i trombocytopeni hos patienter som drabbades av trombocytopeni efter den första dosen har rapporterats efter vaccination med levande vacciner mot mässling, påssjuka och röda hund. MMR-associerad trombocytopeni är sällsynt och i allmänhet självbegränsande. Hos patienter med befintlig trombocytopeni eller anamnes på trombocytopeni efter vaccination mot mässling, påssjuka eller röda hund ska nytta-riskförhållandet av administrering av PRIORIX noga utvärderas. Dessa patienter ska vaccineras med försiktighet och helst genom subkutan administrering".

CHMP ansåg att stycket om immunosuppression som innehavaren av godkännandet för försäljning föreslagit var inaktuellt och föreslog en omformulering. Innehavaren av godkännandet för försäljning accepterade den nya texten och lade dessutom till en mening om övervakning av dessa patienter vilken CHMP godkände. Den slutgiltiga ordalydelsen är:

"Immunkomprometterade patienter som inte har någon kontraindikation för denna vaccination (se avsnitt 4.3) kanske inte svarar lika väl som immunkompetenta patienter, varför vissa av dessa

patienter kan få mässling, påssjuka eller röda hund vid kontakt, trots korrekt utförd vaccination. Dessa patienter ska noga övervakas beträffande tecken på mässling, parotit och röda hund."

Vad gäller stycket om överföring ansåg CHMP att förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning kunde godtas med tillägget att utsöndring från svalget inte bara sker vid röda hund utan också vid mässling. Innehavaren av godkännandet för försäljning ändrade den motsvarande delen och lade dessutom till en till mening beträffande den dokumenterade transplacentära överföringen. Detta godkändes av CHMP. Den slutgiltiga ordalydelsen är:

"Överföring av mässling- och påssjukevirus från vaccinerade till mottagliga personer har aldrig dokumenterats. Det är känt att utsöndring av rubella- och mässlingvirus från svalget sker omkring 7 till 28 dagar efter vaccination med maximal utsöndring runt den 11:e dagen. Det finns dock inga bevis för att dessa utsöndrade vaccinvirus överförs till mottagliga personer. Överföring av rubellavaccinvirus till spädbarn via bröstmjölken liksom transplacentär överföring har dokumenterats utan några tecken på klinisk sjukdom."

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kliniska studier har visat att Priorix kan administreras samtidigt med levande försvagat varicellavaccin, DTPa-IPV och kombinerat hepatit A/B-vaccin (Marshall et al., 2006; Stuck et al., 2002; Usonis et al., 2005; Wellington och Goa, 2003). På senare tid har Priorix samadministrerats med vaccin mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) och grupp C-meningokockinfektion, konjugerat och vid samtidig samadministrering med inaktiverat vaccin mot hepatit A och vaccin mot 7-valent pneumokockinfektion, konjugerat. De tillgängliga uppgifterna tyder inte på någon kliniskt relevant störning av antikroppssvaret på vart och ett av de enskilda antigenerna (Carmona et al., 2010; Pace et al., 2008).

Vacciner som kan samadministreras med Priorix finns i produktresumén tillhörande Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Frankrike, Luxemburg, Malta, Nederländerna, Polen, Rumänien och Storbritannien. Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en allmän mening istället för att lista de olika vaccinerna.

CHMP noterade att det inte finns några kemikaliesäkerhetsrapporter för de flesta kliniska prövningar som undersöker samadministrering av Priorix med andra vacciner utan bara litteraturhänvisningar. De tillgängliga uppgifterna tyder inte på att samadministrering av dessa vacciner har någon effekt på de testade antigenernas immunogenitet och säkerhet. Men eftersom nya och mycket komplexa barndomsvacciner är under utveckling rekommenderas att de tillgängliga vaccinerna för samadministrering listas istället för att man avger ett allmänt yttrande om samadministrering med andra vacciner.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ändrade detta stycke enligt CHMP:s rekommendation och lade dessutom till ännu ett vaccin till förteckningen (vaccin mot 10-valent pneumokockinfektion, konjugerat). CHMP godkände detta efter att ha granskat och bedömt den kliniska studierapport som lämnades in till stöd för samadministreringen av Priorix med detta vaccin. Den slutgiltiga ordalydelsen är:

*"PRIORIX kan ges samtidigt (men på separata injektionsställen) med något av följande monovalenta vacciner eller kombinationsvacciner [däribland hexavalenta vacciner (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccin mot diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTPa), vaccin mot *Haemophilus influenzae* typ b (Hib), inaktiverat poliovaccin (IPV), hepatit B-vaccin (HBV), hepatit A-vaccin (HAV), konjugerat vaccin mot meningokockinfektion serotyp C (MenC), varicella zoster-vaccin (VZV), vaccin mot oral polio (OPV) och 10-valent konjugerat vaccin mot pneumokockinfektion i*

enlighet med lokala rekommendationer. Om de inte ges samtidigt rekommenderas minst en månads intervall mellan administrering av PRIORIX och andra levande försvagade vacciner. Det finns inga data som stödjer användningen av PRIORIX med några andra vacciner."

Beträffande uppskjutningen av vaccination av personer som har fått mänskligt gammaglobulin eller en blodtransfusion fann CHMP det bäst att rekommendera ett längre intervall mellan immunoglobulin eller annan blodprodukt och efterföljande vaccination vid administrering av höga doser såsom de som ges till patienter med Kawasaki sjukdom (2g/kg). Ordalydelsen i detta stycke ändrades på följande vis: "För personer som har fått mänskligt gammaglobulin eller en blodtransfusion ska vaccinationen skjutas upp i minst tre månader (upp till 11 månader) allt efter den administrerade dosen av mänskligt gammaglobulin på grund av sannolikheten för sviktande vaccin till följd av passivt mottagna antikroppar mot mässling, påssjuka och röda hund".

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Meningen modifierades i enlighet med QRD-rekommendationen till "PRIORIX har inte utvärderats i fertilitetsstudier".

Graviditet

Priorix är kontraindicerat vid graviditet men eftersom det för närvarande saknas information för att dra slutsatsen att det finns en teratogen risk efter vaccination med MMR-vacciner enades man om följande ordalydelse: "PRIORIX är kontraindicerat under graviditeten (se avsnitt 4.3). Fosterskada har dock inte dokumenterats vid administrering av vacciner mot mässling, påssjuka och röda hund till kvinnor som var ovetande om sin graviditet under dess tidiga stadier".

Kvinnor i fertil ålder

I produktresumén tillhörande Bulgarien, Cypern, Estland, Malta och Storbritannien står det att graviditet måste undvikas i en månad efter vaccinationen jämfört med tre månader i produktresumén från länderna som är involverade i förfarandet för ömsesidigt erkännande och andra länder. 2001 förkortade USA:s "Advisory Committee on Immunization Practices" (ACIP) sin rekommenderade period för att undvika graviditet efter administrering av rubellainnehållande vaccin från 3 månader till 28 dagar, eftersom inget fall av kongenitalt rubellasyndrom hade identifierats hos spädbarn till kvinnor som oavsiktligt vaccinerats mot röda hund inom 3 månader eller tidigt i graviditeten (Center for Disease Control and Prevention, 2001). Men eftersom inga studier har utförts med Priorix hos gravida kvinnor så föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning att graviditet ska undvikas i 3 månader efter vaccination.

CHMP noterade att denna teoretiska teratogena risk medförde att WHO år 2011 rekommenderade att rubellavaccination av gravida kvinnor principiellt skulle undvikas och att kvinnor som avser att bli gravida skulle få rådet att vänta i 1 månad efter rubellavaccination. För att detta skulle överensstämma med WHO:s rekommendationer fann CHMP att en uppskjuten graviditet ska ändras från 3 månader till 1 månad efter vaccination.

Den slutgiltiga ordalydelsen är: "Kvinnor som avser att bli gravida ska få rådet att vänta i 1 månad efter PRIORIX-vaccination. Trots att kvinnor bör tillfrågas om möjligheten att de blir gravida tidigt före vaccination, krävs ingen screening för att utesluta graviditet. Oavsiktlig PRIORIX-vaccination av kvinnor som är ovetande om sin graviditet får inte vara en anledning till att avsluta graviditeten".

Amning

Innehavaren av godkännandet för försäljning menade att erfarenheten av användningen av Priorix hos ammande kvinnor är otillräcklig och att vaccination av ammande kvinnor kan övervägas om nytta med vaccination är större än risken.

CHMP noterade att vaccination under amning inte innebär några teoretiska risker. Också vid överföring av vaccinvirus är infektionen lindrig och självbegränsande (ACIP 2011). Därför förslögs det att styckets innehåll skulle ändras i enlighet med detta. Vaccination av ammande kvinnor med vacciner mot mässling, påssjuka eller röda hund har inte varit förenat med några säkerhetsproblem för kvinnorna eller deras spädbarn, även om erfarenheten av Priorix vid amning är begränsad. Bara om barnet bekräftas eller misstänks lida av immunbrist ska riskerna och nytta med att vaccinera den ammande mamman vägas mot varandra. Dessutom menade man att rådet om amning skulle förtydligas beträffande de olika rekommendationerna för vaccination av mödrar med barn med eller utan immunbrist.

Innehavaren av godkännandet för försäljning genomförde alla av CHMP:s förslag och den slutgiltiga ordalydelse man enades om var: *"Erfarenheten av PRIORIX vid amning är begränsad. Studier har visat att kvinnor som ammar postpartum och som är vaccinerade med levande försvagade rubellavacciner kan utsöndra virus i bröstmjölken och överföra dessa till det ammade spädbarnet utan spår av någon symtomatisk sjukdom. Bara om barnet bekräftas eller misstänks lida av immunbrist ska riskerna och nytta med att vaccinera mamman utvärderas (se avsnitt 4.3)".*

Avsnitt 4.8 - Biverkningar

De främsta olikheterna mellan den föreslagna harmoniserade produktresumén och nationell produktinformation rör beskrivningen av rapporter efter godkännande för försäljning. För att följa riktlinjerna för produktresuméer föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en lista över biverkningar i överensstämmelse med MedDRA-systemets organklassificering. Dessutom föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning att ordalydelsen skulle tas bort om jämförande studier som visade en statistiskt signifikant lägre incidens för smärta, rodnad och svullnad vid injektionsstället med Priorix jämfört med referensprodukten (Ipp et al., 2004; Ipp et al., 2006; Knutsson et al., 2006; Taddio et al., 2009; Wellington och Goa, 2003). I enlighet med riktlinjerna för produktresuméer ger produktresumén information om ett visst läkemedel, varför den inte ska innefatta en hänvisning till andra läkemedel.

CHMP enades om att listan över biverkningar som rapporterats från kliniska prövningar och erfarenhet efter godkännandet för försäljning återgavs korrekt i den föreslagna harmoniserade produktresumén. Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades dock att omstrukturera avsnitt 4.8 i enlighet med riktlinjerna för produktresuméer för att tillhandahålla klar och lättillgänglig information (sammanfattning av säkerhetsprofilen, tabellista över biverkningar, beskrivning av utvalda biverkningar).

Eftersom det fanns ett fall av oförenlighet med bipacksedeln uppmanades innehavaren av godkännandet för försäljning att dessutom lägga till *"atypiskt lindrig eller försvagad mässling"* i avsnitt 4.8 under infektioner och infestationer. I hänvisningsanmärkningen för encefalit uppmanades innehavaren av godkännandet för försäljning att även lägga till risken för encefalit efter påssjuka-infektion, *"påssjuka: 2-4 av 1000 fall"*. Slutligen ersattes ordalydelsen *"oönskade händelser"* med *"biverkningar"* i alla avsnitt i enlighet med QRD-kommentarerna.

Innehavaren av godkännandet för försäljning genomförde alla dessa ändringar, men för att de skulle stämma överens med produktresuméerna för alla GSK-vacciner bad innehavaren av godkännandet för försäljning att få fortsätta presentera biverkningar som en lista med åtskillnad

mellan biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar och biverkningen som rapporterats efter godkännandet för försäljning. Denna motivering accepterades av CHMP.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Enligt riktlinjerna för produktresuméer får texten inte hänvisa till andra läkemedel, varför innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog att hänvisningen till resultatet av jämförande studier som fanns i vissa medlemsstaters produktresuméer tas bort.

CHMP noterade att den aktuella erfarenheten med Priorix är begränsad till barn och att inga prövningar har utförts på ungdomar och vuxna. Därför bör ett yttrande läggas till om användningen hos ungdomar och vuxna.

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades lägga till en särskild översikt över immunogenicitetsbedömning av spädbarn som vaccinerats under 12 månaders ålder, med eventuella månadsspecifika uppgifter för en första dos, samt en översikt över bedömningen av en tidig andra dos. Av denna anledning och för att återge den senaste informationen delades immunogenicitetsdatan upp i två grupper: *"Immunsvär hos barn från 12 månaders ålder"* och *"Immunsvär hos barn mellan 9 och 10 månaders ålder"*.

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades lägga till en översikt över bedömningar av vaccinimmunogeniciteten (kliniska prövningar) och att dessutom lägga till eventuella uppgifter om vaccineffekten, eller att nämna att de inte finns. Ett seropositivt svar genom ELISA behöver inte nödvändigtvis innebära ett skydd, särskilt vad gäller påssjuka. Data om vaccineffekt ska skilja på en eller två doser. De senaste 10 åren har flera utbrott av påssjuka rapporterats i populationer med kraftigt vaccinationsskydd (två doser). Ett antal studier dokumenterade en ökad risk för att få påssjuka med ökande tid efter vaccinationen (Vandermeulen et al., 2004; Cortese et al., 2008; Castilla et al., 2009), och data från Storbritannien visar att vaccineffekten kan minska med åldern, vilket troligtvis också återspeglar en längre tid efter vaccinationen (Cohen et al., 2007). Påssjukevaccinets effekt har dessutom föreslagits vara lägre i miljöer med hög överföring (Brockhoff 2004). Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades lägga till viss information angående detta. De fältstudier (utbrottsstudier) som innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll gav dock inga data som var specifika för Priorix. Det fanns alltså inga Priorix-specifika data om effektivitet vid påssjuka och de allmänna kommentarer som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning godkändes av CHMP.

CHMP bad slutligen att de inlämnade serokonversionstalen skulle ersättas med mer aktuella data som rapporterats för den humant serumalbumin-fria (HSA-fria) beredningen av Priorix och uppmanade även innehavaren av godkännandet för försäljning att lägga fram eventuella immunogenicitetsdata från den humant serumalbumin-fria (HSA-fria) beredningen för barn under 12 månaders ålder. Innehavaren av godkännandet för försäljning ersatte serokonversionstalen och menade att data från barn under 12 månaders ålder inväntas i och med en pågående studie.

Skäl till ändring av produktresumén, märkning och bipacksedeln

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Produktresumén, märkningen och bipacksedeln som innehavaren/innehavarna av godkännandet för försäljning föreslog har bedömts utifrån den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.

CHMP rekommenderar därför ändring i godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Priorix och associerade namn (se bilaga I).