

27 juni 2013
EMA/136606/2013 rev1
EMA/H/A-31/1333
EMA/H/C/000604/A20/45
EMA/H/C/000622/A20/60
EMA/H/C/000674/A20/52

Frågor och svar om granskningen av monovalenta och multivalenta mässlings-, påssjuka-, rubella- och/eller varicellavacciner

Resultat av förfaranden enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och artikel 31 i direktiv 2001/83/EG

Den 13 december 2012 avslutade Europeiska läkemedelsmyndigheten en granskning av användningen av monovalenta och multivalenta mässlings-, påssjuka-, rubella (röda hund)- och/eller varicellavacciner (MPRV) under graviditet och hos patienter med nedsatt immunförsvar (försvagade immunsystem).

Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) kom fram till att dessa vacciner ska fortsätta att undvikas under graviditet, men att oavsiktlig vaccination av gravida kvinnor med mässlings-, påssjuka- och/eller rubellainnehållande vacciner inte ska vara ett skäl att avbyta graviditet.

Dessutom ska MPRV fortsätta att undvikas hos patienter med de kraftigast försvagade immunsystemen, men deras användning kan övervägas vid mindre svår immunbrist. Kommittén rekommenderade också att vissa förändringar görs i produktinformationen för att klargöra riskerna och de försiktighetsåtgärder som ska vidtas.

Vad är MPRV?

MPRV är vacciner som skyddar mot virusinfektionerna mässling, påssjuka, röda hund (rubella) och varicella (som kan orsaka vattenkoppor eller bältros [zoster]). De innehåller levande, försvagade versioner av de virus som orsakar dessa sjukdomar. MPRV kan finnas som enskilda vacciner för varje infektion (monovalenta) eller som kombinationsvacciner (multivalenta).

De multivalenta vaccinerna M-M-RVAXPRO och ProQuad, samt det monovalenta zoster (bältros)-vaccinet Zostavax, är centralt godkända för användning i hela Europeiska unionen (EU). Andra monovalenta och multivalenta vacciner mot mässling, påssjuka, röda hund och varicella har funnits i många år och har godkänts genom nationella förfaranden i EU:s medlemsstater under olika produktnamn, däribland Amunovax, Priorix, Priorix Tetra, Provarivax, R.O.R. Vax, Rouvax, Trivivac, Varilrix, Varivax och associerade namn.

Varför granskades MPRV?

Vissa virus kan passera moderkakan hos gravida kvinnor och infektera deras ofödda barn. I synnerhet röda hund kan orsaka missbildningar och problem, särskilt med öron, ögon och hjärta (så kallad "medfött rubellasyndrom") och varicella kan orsaka missbildningar som drabbar armar och ben (så



kallat "medfött varicellasyndrom") hos barn vars mödrar smittats under tidig graviditet. MPRV innehåller försvagade men levande virus. Även om dessa är för svaga för att orsaka hälsoproblem hos friska vuxna, har deras användning hos gravida kvinnor inte godkänts på grund av en potentiell risk för det ofödda barnet, och kvinnor har uppmanats att inte bli gravida under tre månader efter vaccination.

MPRV är också kontraindicerade hos patienter med nedsatt immunförsvar, hos vilka vaccinet kanske inte fungerar ordentligt och som kan löpa risk att utveckla allvarliga och utbredda sjukdomar.

Sedan dessa vacciner godkändes har dock nya uppgifter från användning efter godkännande för försäljning och från publicerad litteratur blivit tillgängliga om deras säkerhet under graviditet och hos patienter med nedsatt immunförsvar. Till följd av detta bad den belgiska läkemedelsmyndigheten CHMP att göra en bedömning av nytta-riskförhållandet för vaccination i dessa grupper och att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning för MPRV ska ändras eller behållas. Samtidigt bad Europeiska kommissionen CHMP att utöka sina överväganden till att omfatta de centralt godkända produkterna och undersöka om deras godkännanden för försäljning ska ändras eller behållas.

Vilka data har CHMP granskat?

CHMP granskade tillgängliga säkerhetsdata om MPRV under graviditet från användning efter godkännande för försäljning och den publicerade litteraturen, med fokus på risken för spontan abort, dödfödsel, missbildningar, omogenhet och låg födelsevikt. Detta omfattade rapporter om över 3 500 kvinnor som oavsiktligt fått rubellainnehållande vaccin under tidig graviditet och över 1 800 som fått varicellainnehållande vaccin under graviditet. CHMP beaktade även tillgängliga riktlinjer från Världshälsoorganisationen.

För patienter med nedsatt immunförsvar tittade kommittén på bevis från kliniska studier och rapporter från användning efter godkännande för försäljning.

Vilka slutsatser drog CHMP?

Även om en risk inte helt kan uteslutas har inga fall av medfött rubellasyndrom eller medfött varicellasyndrom rapporterats bland de över 5 300 rapporter om kvinnor som oavsiktligt fick MPRV under graviditet. Frekvensen av missbildningar eller spontana aborter hos kvinnor som exponerats för MPRV under graviditet var inte högre än den förväntade frekvensen hos ovaccinerade kvinnor. Bevisen, däribland uppföljningen av vissa fall, var dock inte tillräckliga för att kommittén skulle kunna vara säker på att det inte fanns något samband. Bevisen tydde på att det inte var nödvändigt att skjuta upp graviditet i mer än en månad efter vaccination.

Patienter med allvarliga immunbrister löpte risk att få allvarliga biverkningar om de fick vacciner med levande virus, men hos patienter med mindre immunbrister, inklusive dem med hivinfektion men tillfredsställande antal CD4-celler (en typ av vita blodkroppar som är viktiga vid bekämpande av infektioner) i blodet, tydde bevisen på att MPRV tryggt kan ges och vara till nytta.

Baserat på utvärderingen av nu tillgängliga uppgifter och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén fann CHMP att nyttan med MPRV inte är större än riskerna under graviditet eller vid allvarliga immunbrister, och rekommenderade att vaccination ska fortsätta att vara kontraindicerat i dessa grupper. Kvinnor som har för avsikt att bli gravida behöver dock bara skjuta upp detta en månad efter vaccination och oavsiktlig rubellavaccination av kvinnor som är gravida behöver inte vara skäl för att avbryta graviditeten. Vaccination kan övervägas hos patienter med mindre immunbrister om nyttan är större än riskerna. (Detta gäller inte Zostavax, som har annan styrka och andra indikationer.) Produktinformationen ska uppdateras för att återspegla dessa förändringar.

Alla ändringar i informationen till läkare och patienter beskrivs [här](#) för M-M-RVAXPRO, [här](#) för ProQuad, [här](#) för Zostavax och [här](#) för de nationellt godkända produkterna.

Vilka är rekommendationerna för patienter?

- Kvinnor ska inte ges monovalenta eller multivalenta MPRV-vacciner under graviditet. Om en kvinna är eller tror att hon kan vara gravid ska hon tala om det för läkaren eller sjuksköterskan innan hon får något av dessa vacciner.
- Kvinnor som ges ett av dessa vacciner ska vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder för att undvika att bli gravida under en månad efter vaccination.
- Om en kvinna blir gravid inom en månad efter att hon fått ett av dessa vacciner betyder det inte att hennes barn löper någon definitiv risk eller att graviditeten måste avbrytas.
- Patienter med kraftigt försvagat immunsystem får inte ges dessa vacciner. Hos patienter med mindre allvarlig försvagning av immunsystemet kan vaccination övervägas, även om den inte alltid ger samma skydd som hos en person med ett friskt immunsystem.
- Patienter som har frågor bör tala med läkare eller apotekspersonal.

Vilka är rekommendationerna för förskrivare?

- Vaccination med MPRV är fortfarande kontraindicerat under graviditet och hos patienter med svår humoral eller cellulär immunbrist (såsom svår kombinerad immunbrist, agammaglobulinemi eller aids).
- Kvinnor ska rådas att vänta med att bli gravida i en månad efter MPRV-vaccination. Oavsiktlig vaccination med rubellainnehållande vacciner under graviditet är inte ett skäl för abort.
- Hos barn med hivinfektion är vaccination kontraindicerat hos dem med procentandelar av åldersspecifika CD4+ på mindre än 25 procent i mindre än 12 månader, mindre än 20 procent mellan 12 och 35 månader eller mindre än 15 procent mellan 36 och 59 månader.
- Vaccination kan övervägas hos patienter med vissa immunbrister där nyttan är större än riskerna med vaccination (t.ex. asymtomatiska hivinfekterade patienter, patienter med selektiva IgG-subklassbrister, kongenital neutropeni, kronisk granulomatös sjukdom och komplementbristsjukdomar).
- Patienter med nedsatt immunförsvar som är vaccinerade kanske inte utvecklar tillräcklig immunitet och bör övervakas med avseende på efterföljande utveckling av mässling, parotit, rubella eller varicella efter kontakt med dessa sjukdomar.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut för MPRV enligt artikel 31 den 28 februari 2013.

Europeiska kommissionen utfärdade ett ändringsbeslut för MPRV enligt artikel 31 den 27 juni 2013.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut för M-M-RVAXPRO enligt artikel 20 den 20 februari 2013.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut för ProQuad enligt artikel 20 den 18 februari 2013.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut för Zostavax enligt artikel 20 den 13 februari 2013.

Det aktuella offentliga europeiska utredningsprotokollet för M-M-RVAXPRO finns på EMA:s webbplats:
[ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)

Det aktuella offentliga europeiska utredningsprotokollet för ProQuad finns på EMA:s webbplats:
[ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)

Det aktuella offentliga europeiska utredningsprotokollet för Zostavax finns på EMA:s webbplats:
[ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)