

## **Anexo II**

*Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos*

## Conclusões científicas

### ***Resumo da avaliação científica do Priorix e nomes associados (ver Anexo I)***

Priorix é uma preparação liofilizada de vacina (viva) combinada contra o sarampo, a papeira e a rubéola. A forma farmacêutica e a dosagem são idênticas em todos os países. A vacina é uma preparação de vacina liofilizada que se destina a ser reconstituída com diluente estéril fornecido em separado (água para preparações injetáveis) antes da sua utilização.

Priorix foi aprovado a nível nacional em 20 países e foi aprovado através do procedimento de reconhecimento mútuo (PRM) em 9 países. O Resumo das Características do Medicamento (RCM) adotado nos Estados-Membros por meio do PRM e o RCM adotado nos Estados-Membros por meio do procedimento nacional são ligeiramente diferentes. Este procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º tem por finalidade harmonizar o RCM nos diversos Estados-Membros para Priorix e nomes associados.

### **Aspetos clínicos**

De um modo geral, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) propôs um texto harmonizado elaborado essencialmente com base no que foi aprovado no âmbito do PRM, com algumas alterações. Além disso, a informação do medicamento (IM) foi apresentada utilizando a mais recente versão do modelo QRD, versão 2, publicado a 12 de outubro de 2011.

### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas**

Priorix está indicado na imunização ativa contra o sarampo, a papeira e a rubéola. O limite etário inferior aprovado indicado para a utilização de Priorix variava entre os 9 meses e os 15 meses nos diversos Estados-Membros individuais, refletindo em alguns casos as recomendações nacionais para a vacinação VASPR de rotina.

A imunogenicidade de Priorix foi avaliada em diversos ensaios clínicos em crianças com idades compreendidas entre os 12 e os 24 meses, os 11 e os 23 meses e os 9 e os 12 meses.

Com base na avaliação de todos os dados, o titular da AIM propôs alinhar a indicação de Priorix para crianças a partir dos 9 meses de idade utilizando a seguinte redação: *"PRIORIX está indicado na imunização ativa contra o sarampo, a papeira e a rubéola em crianças a partir dos 9 meses de idade, adolescentes e adultos."*

O CHMP constatou que dados recentes relativos a um surto em França indicavam que a incidência mais elevada das infeções de sarampo se observava em lactentes com idade inferior a um ano, seguidos por crianças com idades compreendidas entre um e dois anos de idade. As taxas de incidência entre os casos nestas duas faixas etárias foram superiores a 50 e 45 casos por cada 100 000 crianças, respetivamente. Em comparação com 2009, o número de casos em 2010 mais do que triplicou nos lactentes com idade inferior a um ano e quintuplicou nos adultos com idades compreendidas entre os 20 e os 29 anos. Dos casos notificados em 2010, quase 30% foram internados e observou-se uma gravidade mais elevada da doença nos lactentes com idade inferior a um ano e nos adultos com idade superior a 20 anos, com percentagens respetivas de casos internados de 38% e 46%. Por conseguinte, a vacinação das crianças a partir dos 9 meses de idade constitui uma ferramenta adequada para conter os referidos surtos.

Contudo, os dados relativos à imunogenicidade demonstram claramente que as respostas mais baixas de anticorpos contra o sarampo e a papeira se observam mais nas crianças com idades compreendidas entre os 9 e os 11 meses no momento da imunização primária do que nas crianças mais velhas. O mais provável é que tal se deva aos anticorpos maternos circulantes ou à imaturidade do sistema imunitário. Por conseguinte, nesta faixa etária, torna-se obrigatório proceder à administração de uma segunda dose, de preferência 3 meses após a primeira dose, por forma a garantir uma proteção adequada contra o sarampo, a papeira e a rubéola.

Em conclusão, com base nos dados clínicos, o limite etário inferior da indicação é aprovado. Contudo, dado que a resposta imunitária após uma única dose de Priorix é mais baixa nas crianças com idade inferior a 12 meses, foi incluída uma referência às secções 4.2, 4.4 e 5.1. Mais especificamente: "*Para a administração em crianças com idades compreendidas entre os 9 e os 12 meses de idade, ver secções 4.2, 4.4 e 5.1.*"

O titular da AIM também incluiu nesta secção a frase "*A administração de PRIORIX deve ser baseada nas recomendações oficiais.*" mas o CHMP concordou em movê-la para o início da secção 4.2 Posologia e modo de administração porque, de acordo com a norma orientadora relativa ao RCM datada de setembro de 2009, a referência às recomendações oficiais deve ser feita na secção 4.2.

#### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

Em todos os países, 0,5 ml é a dose da vacina Priorix reconstituída. O modo de administração de Priorix é por injeção subcutânea, apesar de também poder ser administrado por via intramuscular. A via de administração intramuscular está aprovada em todos os Estados-Membros exceto os Países Baixos. O titular da AIM propôs também adicionar uma subsecção específica referente à população pediátrica, de acordo com a norma orientadora relativa ao RCM.

O CHMP concordou que as recomendações de dosagem são aceitáveis. No entanto, foi proposta uma redação mais estruturada com o objetivo de fornecer instruções claras aos profissionais de saúde (ou seja, dividir as recomendações por faixa etária).

Relativamente à via de administração intramuscular, apesar de não terem sido fornecidas informações no dossier clínico atualizado, estas foram incluídas no pedido inicial de Autorização de Introdução no Mercado. A via de administração intramuscular começou por ser estudada num número reduzido de indivíduos (N=40), com taxas de seroconversão de 96,7%, 97,5% e 100% contra o sarampo, a papeira e a rubéola, respetivamente. Os títulos geométricos médios (TGM) no caso dos seroconversores corresponderam a 2431,9 mUI/ml, 1010,0 U/ml e 67,1 UI/ml para os anticorpos antissarampo, antipapeira e antirrubéola, respetivamente, os quais foram ligeiramente mais baixos do que os valores notificados na sequência de uma administração subcutânea (2958 mUI/ml, 1400 U/ml e 73 UI/ml, respetivamente). Apesar de só existirem dados limitados, constatou-se que a administração intramuscular é a prática padrão em muitos Estados-Membros. Além disso, experiências com outras vacinas VASPR ou VASPRV (sarampo, papeira, rubéola, varicela) não apontam para qualquer impacto negativo na resposta imunitária ou perfil de segurança após a injeção intramuscular. Relativamente aos doentes com trombocitopenia ou qualquer coagulopatia, a administração subcutânea é recomendada e, como tal, foi incluída uma afirmação.

### **Seccão 4.3 – Contraindicações**

#### Indivíduos com deficiências imunitárias

A principal divergência nos RCM aprovados está relacionada com a administração de Priorix em indivíduos infetados pelo VIH. Revisões sistemáticas relacionadas com a segurança, imunogenicidade e eficácia da vacinação contra o sarampo em crianças infetadas pelo VIH revelaram que o vírus atenuado da vacina do sarampo pode causar complicações graves ou doença fatal em doentes gravemente imunocomprometidos infetados pelo VIH. Além disso, a resposta dos anticorpos à vacina do sarampo diminui à medida que o nível de imunossupressão aumenta. Foi referida uma associação entre a ausência de anticorpos específicos do sarampo após a vacinação e as contagens baixas dos linfócitos T CD4+ (<600 células/mm<sup>3</sup>) em estudos publicados (Moss *et al.* 2003).

Em crianças infetadas pelo VIH sem evidência de imunossupressão, a vacina do sarampo tem sido segura e o risco de doença viral induzida pela vacina é muito baixo. Considerando a evolução grave da infeção do sarampo de tipo selvagem em doentes com infeção avançada pelo VIH, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a vacinação de rotina de crianças e adultos seropositivos assintomáticos e potencialmente suscetíveis.

Os vírus das vacinas da papeira e rubéola não têm sido reconhecidos como causadores de complicações graves nos indivíduos infetados pelo VIH. Porém, como é improvável que beneficiem e como é possível que ocorram complicações, os indivíduos gravemente imunocomprometidos não devem ser vacinados.

O CHMP considerou que a afirmação relativa aos indivíduos com deficiência humoral e celular era adequada e estava em conformidade com a contra-indicação aprovada de outras vacinas VASPR. Quanto ao VIH, não existe uma diretriz europeia comum relativa à classificação dos CD4+ em termos de percentagem de CD4+ ou número de contagem de células. A classificação da OMS referente às doenças relacionadas com o VIH em adultos e crianças publicada em 2006 enuncia o seguinte:

*"Critérios imunológicos para o diagnóstico do VIH avançado em crianças com idade inferior a cinco anos com infeção grave pelo VIH:*

*%CD4+ <25 entre as crianças com idade inferior a 12 meses*

*%CD4+ <20 entre as crianças com idades compreendidas entre os 12 e os 35 meses*

*%CD4+ <15 entre as crianças com idades compreendidas entre os 36 e os 59 meses"*

Além disso, existem notificações de encefalite de corpos de inclusão do sarampo após a vacinação VASPR em crianças com imunodeficiência primária e disgamaglobulinemia (ver Bitnun *et al.* 1999 Clin. Infect Dis).

Em suma, o CHMP apoiou a proposta do titular da Autorização de Introdução no Mercado, que foi a seguinte: *"Imunodeficiência humoral ou celular (primária ou adquirida), incluindo hipogamaglobulinemia, disgamaglobulinemia e SIDA ou infeção por VIH sintomática ou uma percentagem de linfócitos T CD4+ específica relativamente à idade <25%"*. Contudo, considerou-se ser necessário incluir a percentagem de CD4+ específica relativamente à idade, de acordo com a diretriz da OMS, dado que está indicada a vacinação das crianças a partir dos 9 meses de idade.

O CHMP constatou também que a contra-indicação para os seres humanos imunocomprometidos poderá necessitar de uma reformulação geral da redação, relativamente a todas as vacinas VASPR, na sequência da evolução da ciência e dos conhecimentos importantes no campo da imunologia. É possível que esta questão tenha de ser revista no que respeita a todos os medicamentos em causa.

## Gravidez

A administração de Priorix está contraindicada na mulher grávida. Durante a discussão do CHMP, questionou-se se o tópico "gravidez" deveria continuar a ser incluído nas contraindicações. Para obter conhecimentos adicionais relativos ao possível efeito nefasto da vacinação VASPR durante a gravidez ou antes da concepção, o CHMP solicitou ao titular da AIM que fornecesse evidência decorrente da vigilância reforçada e estudos controlados que se centram no risco de aborto espontâneo nas mulheres suscetíveis a sarampo, papeira e/ou rubéola, risco de malformação e síndrome congênita da rubéola (SCR) na descendência dessas mulheres, dados de seguimento até 1 ano de idade relativos a crianças nascidas de mulheres suscetíveis à rubéola.

Como a administração de Priorix está contraindicada em mulheres grávidas, não foram programadas atividades de intervenção nem de vigilância ativa. O conjunto de dados fornecido pelo titular da AIM foi gerado por dados pós-comercialização no mercado, a partir da base de dados de segurança do titular da AIM e dados da literatura publicada recente relativa à vacinação VASPR em mulheres grávidas. Os dados obtidos em notificações espontâneas e o registo de gravidezes não suscitaram qualquer preocupação de segurança em termos de abortos espontâneos ou malformações congénitas relacionados com a administração acidental de Priorix a mulheres grávidas. Contudo, o titular da AIM constatou que, tendo em conta a contraindicação atualmente no rótulo, os dados são muito limitados.

A infeção natural da rubéola pode ter um impacto devastador na gravidez e causar morte fetal, parto prematuro e uma grande diversidade de defeitos congénitos. Cerca de 85% das gravidezes serão afetadas de forma negativa quando a infeção da rubéola ocorrer no primeiro trimestre. A estirpe do vírus atenuado presente na atual vacina da rubéola pode raramente infetar o feto, não existindo qualquer evidência de que a infeção fetal pelo vírus da vacina seja nociva. O risco teórico máximo de SCR após a administração da vacina de 1,6% é substancialmente mais baixo do que o risco de defeitos congénitos substanciais não induzidos pela SCR durante a gravidez (Bozzo *et al.*, 2011).

Ainda que os dados disponíveis na literatura forneçam uma perspetiva valiosa relativamente ao risco global de exposição à vacina nas diversas fases da gravidez, o risco teórico, e na medida em que é impossível provar que o risco é nulo, o titular da AIM propôs que a gravidez conhecida continue a ser uma contraindicação no que respeita à administração da vacina que contém o vírus da rubéola.

Como a vacinação contra o sarampo, a papeira e a rubéola está, geralmente, contraindicada nas mulheres grávidas, o CHMP constatou que só existem disponíveis dados limitados relativos a abortos espontâneos, malformações e síndrome congénita da rubéola na descendência após a vacinação com Priorix. A revisão da farmacovigilância e dos dados publicados não aponta para um risco de SCR em mulheres acidentalmente vacinadas, que estão grávidas ou que conceberam pouco tempo após a vacinação com Priorix. Os dados publicados relativos a mulheres em idade fértil que foram vacinadas na região da América Central e do Sul demonstram um risco nulo ou desprezível (0 a 0,2%) de SCR após a vacinação de mulheres que desconheciam estar grávidas com uma vacina contendo o vírus da rubéola. Estimou-se o risco teratogénico teórico após a vacinação da rubéola como correspondendo a 0,5% durante o primeiro trimestre e até 1,6% se a vacina for administrada entre 1 a 2 semanas antes e 4 a 6 semanas após a concepção. Em 2011, por causa deste risco teratogénico teórico, a OMS recomendou que, por princípio, se evitasse a vacinação contra a rubéola em mulheres grávidas e que se aconselhasse às mulheres que pretendiam engravidar que aguardassem um mês após a vacinação contra a rubéola. Como continua a existir um risco teratogénico teórico ligado às vacinas contendo o vírus da rubéola, acordou-se que este grupo muito vulnerável não deveria ser colocado em risco.

Em conclusão, o CHMP considerou que a declaração da "gravidez" como contraindicação estava em conformidade com a contraindicação aprovada de outras vacinas VASPR. Atualmente, não existem

informações que possibilitem concluir quanto à existência de um risco teratogénico na sequência da vacinação com vacinas VASPR. Contudo, mantém-se a preocupação teórica. O risco da vacinação contra o sarampo (aumento de abortos espontâneos de nados mortos) é indicado como sendo desconhecido.

O CHMP constatou ainda que, atualmente, existem alguns dados publicados passíveis de justificar o levantamento da contra-indicação absoluta das vacinas VASPR em mulheres grávidas dado que se acredita que, apesar de a vacinação de mulheres grávidas não ser recomendada, o benefício da vacinação de uma mulher grávida pode ser superior ao risco em alguns casos individuais. É possível que esta questão tenha de ser revista relativamente a todos os medicamentos em causa.

#### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

Para que esteja de acordo com a norma orientadora relativa ao RCM, a empresa propôs:

- reduzir um parágrafo longo sobre a utilização da epinefrina e substituir por uma afirmação geral acerca da disponibilidade de tratamento e supervisão médicos adequados após a administração da vacina.
- adaptar a redação relacionada com os indivíduos VIH-positivos e a hipersensibilidade aos componentes da vacina para ficar em conformidade com a secção 4.3.
- eliminar a redação relacionada com a idade da vacinação (coberto na secção 4.2).

A empresa sugeriu também reformular o parágrafo sobre a púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

O CHMP recomendou a reordenação de algumas das afirmações e a adição de subtítulos por forma a distinguir claramente cada precaução (ou seja, trombocitopenia, doentes imunocomprometidos e transmissão).

Como não estão disponíveis dados relativos à imunogenicidade relacionados com a influência da utilização profilática dos antipiréticos, recomendou-se que o parágrafo relativo à administração de Priorix a indivíduos com perturbações do sistema nervoso central (SNC) fosse reescrito da seguinte forma: *“Deverão tomar-se precauções quando PRIORIX for administrada a indivíduos com perturbações do Sistema Nervoso Central (SNC), suscetibilidade para convulsões febris ou com antecedentes familiares de convulsões. Os indivíduos vacinados que tenham antecedentes de convulsões febris devem ser seguidos de perto.”*

O CHMP concordou que a frase relativa à intolerância à frutose deve ser alterada de *“Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem receber esta vacina.”* para *“Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem ser vacinados com PRIORIX dado que contém sorbitol”*.

Decidiu-se eliminar da secção 4.4 a afirmação relativa à gravidez porque, de acordo com a norma orientadora relativa à avaliação de riscos dos medicamentos para a reprodução humana e o aleitamento: dos dados à rotulagem (EMEA/CHMP/203927/200), a referência à gravidez só deve ser feita na secção 4.3 e 4.6.

Devido à probabilidade substancialmente maior de trombocitopenia após a infeção natural, é mais frequente os benefícios da vacinação excederem os riscos da trombocitopenia sintomática grave causada pela imunização. Por conseguinte, o CHMP sugeriu a adição de informações com base numa revisão sistemática recente de que *“a trombocitopenia associada à VASPR é rara e, geralmente, autolimitada”*. Também por uma questão de clareza, o CHMP concordou em substituir a proposta da empresa - *“Nestes casos, deve ser avaliado cuidadosamente o risco-benefício da imunização com Priorix”* por *“Os doentes com trombocitopenia existente ou antecedentes de*

*trombocitopenia após a vacinação contra o sarampo, a papeira ou a rubéola devem ser imunizados com precaução”.*

O titular da AIM modificou ligeiramente o texto proposto e a redação final acordada pelo CHMP é:

*“Casos de agravamento da trombocitopenia e casos de recorrência de trombocitopenia, em indivíduos que tiveram trombocitopenia após a primeira dose, foram notificados após a imunização com vacinas vivas contra o sarampo, a papeira e a rubéola. A trombocitopenia associada à VASPR é rara e, geralmente, autolimitada. Nos doentes com trombocitopenia existente ou antecedentes de trombocitopenia após a vacinação contra o sarampo, a papeira ou a rubéola, deve ser avaliado cuidadosamente o risco-benefício da administração de PRIORIX. Estes doentes devem ser vacinados com precaução e utilizando, de preferência, a via subcutânea”.*

O CHMP considerou desatualizado o parágrafo relativo à imunossupressão proposto pelo titular da AIM e propôs uma nova redação. O titular da AIM aceitou o novo texto e acrescentou também uma frase relacionada com a monitorização desses doentes, a qual foi aprovada pelo CHMP. A redação final acordada é a seguinte:

*“Os doentes imunocomprometidos sem qualquer contraindicação para esta vacinação (ver secção 4.3) poderão não responder tão bem quanto os doentes imunocompetentes. Por conseguinte, apesar de uma administração adequada da vacina, é possível que alguns destes doentes contraiam sarampo, papeira ou rubéola em caso de contacto. Esses doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para a deteção de sinais de sarampo, papeira e rubéola.”*

Quanto ao parágrafo relacionado com a transmissão, a proposta do titular da AIM foi considerada em princípio aceitável pelo CHMP, com a adição de que é conhecida a possibilidade de excreção faríngea não apenas da rubéola, mas também do sarampo. O titular da AIM alterou a parte correspondente em conformidade e adicionou também uma outra frase com o propósito de refletir a transmissão transplacentária documentada. O CHMP aprovou esta última. A redação final acordada é a seguinte:

*“A transmissão de vírus do sarampo e da papeira dos indivíduos vacinados para os contactos suscetíveis nunca foi documentada. Sabe-se que ocorre excreção faríngea do vírus da rubéola e do sarampo, aproximadamente entre 7 e 28 dias após a vacinação, com uma excreção máxima por volta do 11.º dia. No entanto, não há evidência de transmissão deste vírus excretados, presentes na vacina, a contactos suscetíveis. A transmissão do vírus da vacina da rubéola a lactentes por meio do leite materno, bem como através da transmissão transplacentária, tem sido documentada sem qualquer evidência de doença clínica.”*

#### **Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Estudos clínicos realizados demonstraram que Priorix pode ser administrado de forma concomitante com a vacina viva atenuada contra a varicela, a DTPa-VIP e a vacina combinada contra a hepatite A/B (Marshall *et al.*, 2006; Stuck *et al.*, 2002; Usonis *et al.*, 2005; Wellington e Goa, 2003). Mais recentemente, Priorix foi administrado concomitantemente com as vacinas conjugadas contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e meningocócica C, bem como com a vacina inativada contra a hepatite A e a vacina pneumocócica conjugada 7-valente. Os dados disponíveis não sugerem qualquer interferência clínica relevante na resposta dos anticorpos a cada um dos antígenos individuais (Carmona *et al.*, 2010; Pace *et al.*, 2008).

Os RCM da Bélgica, Bulgária, Chipre, Dinamarca, Estónia, França, Luxemburgo, Malta, Países Baixos, Polónia, Roménia e Reino Unido enumeram algumas vacinas que podem ser administradas de forma concomitante com Priorix. O titular da AIM propôs utilizar uma frase geral em vez da enumeração das diferentes vacinas.

O CHMP constatou que, no caso da maioria dos ensaios clínicos que estudam a administração concomitante de Priorix com outras vacinas, não estão disponíveis relatórios de estudos clínicos (CSR), mas apenas referências da literatura. Os dados disponíveis não sugerem que a administração concomitante destas vacinas tenha impacto na imunogenicidade e segurança dos antigénios testados. Contudo, considerando que estão a ser desenvolvidas vacinas infantis novas e extremamente complexas, recomendava-se uma enumeração das vacinas cuja administração concomitante é possível, em vez de uma afirmação geral relacionada com a administração concomitante com outras vacinas.

O titular da AIM alterou este parágrafo de acordo com a recomendação do CHMP e adicionou também à lista mais uma vacina (vacina pneumocócica conjugada 10-valente). Esta alteração foi aprovada pelo CHMP após revisão e avaliação do relatório do estudo clínico que foi apresentado com o propósito de fundamentar a administração concomitante de Priorix com essa vacina. A redação final acordada é a seguinte:

*“PRIORIX pode ser administrado simultaneamente (mas em locais diferentes de administração) com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo vacinas hexavalentes (DTPa-VHB-VIP/Hib)]: vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa (DTPa), vacina contra o Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacina inativada contra a poliomielite (VIP), vacina contra a hepatite B (VHB), vacina contra a hepatite A (VHA), vacina meningocócica conjugada contra o serotipo C (MenC), vacina contra a varicela zoster (VVZ), vacina oral contra a poliomielite (VOP) e vacina pneumocócica conjugada 10-valente, de acordo com as recomendações locais. No caso de não serem administradas ao mesmo tempo, recomenda-se um intervalo de pelo menos um mês entre a administração de PRIORIX e outras vacinas vivas atenuadas. Não existem dados que fundamentem a utilização de PRIORIX com quaisquer outras vacinas.”*

Relativamente ao adiamento da vacinação em indivíduos que receberam gamaglobulinas humanas ou uma transfusão sanguínea, o CHMP considerou ser adequado recomendar um intervalo mais longo entre a imunoglobulina ou outro produto derivado do plasma e a subsequente vacinação, no caso da administração de uma dose alta, como a que é administrada aos doentes com a doença de Kawasaki (2 g/kg). A redação deste parágrafo foi alterada da seguinte forma: *“Nos indivíduos que receberam gamaglobulinas humanas ou uma transfusão sanguínea, a vacinação deve ser adiada durante três meses ou mais (até 11 meses), dependendo da dose de globulinas humanas administradas, dado que existe a possibilidade de que a vacina não seja eficaz devido à aquisição passiva de anticorpos contra o sarampo, a papeira e a rubéola”*.

#### **Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### **Fertilidade**

A frase foi modificada de acordo com a recomendação QRD e passou a indicar *“PRIORIX não foi avaliado em estudos de fertilidade”*.

##### **Gravidez**

A administração de Priorix está contraindicada na gravidez mas dado que, atualmente, não existem informações que permitam chegar a uma conclusão relativamente à existência de um risco teratogénico na sequência da vacinação com as vacinas VASPR, foi acordada a seguinte redação: *“A administração de PRIORIX está contraindicada durante a gravidez (ver secção 4.3). Contudo, nunca foram documentadas lesões fetais após a administração de vacinas contra o sarampo, a papeira e a rubéola a mulheres que desconheciam estar nas fases iniciais de uma gravidez”*.

##### **Mulheres em idade fértil**

Nos RCM da Bulgária, Chipre, Estónia, Malta e Reino Unido, afirma-se que a gravidez deve ser evitada durante um mês após a vacinação, em comparação com os três meses indicados nos RCM dos outros países envolvidos no PRM e de outros países. Em 2001, o Comité Consultivo para as Práticas de Imunização (ACIP - *Advisory Committee on Immunization Practices*) encurtou o período recomendado para evitar a gravidez após a administração da vacina contendo o vírus da rubéola, passando de 3 meses para 28 dias, porque não fora identificado qualquer caso de SCR entre os lactentes de mulheres que tinham sido acidentalmente vacinadas contra a rubéola no espaço de 3 meses antes da gravidez ou na fase inicial da mesma (*Center for Disease Control and Prevention, 2001*). Contudo, na medida em que não foram realizados estudos com Priorix em mulheres grávidas, o titular da AIM propôs que a gravidez fosse evitada durante 3 meses após a vacinação.

O CHMP constatou que, em 2011, por causa deste risco teratogénico teórico, a OMS recomendou que, por princípio, se evitasse a vacinação contra a rubéola em mulheres grávidas e que se aconselhasse às mulheres que pretendiam engravidar que aguardassem um mês após a vacinação contra a rubéola. Para estar em conformidade com as atuais recomendações da OMS, o CHMP considerou que o adiamento da gravidez deveria ser alterado de 3 meses para 1 mês após a vacinação.

A redação final acordada é a seguinte: *"As mulheres que pretendem engravidar devem ser aconselhadas a aguardar 1 mês após a vacinação de PRIORIX. Ainda que as mulheres devam ser indagadas quanto à possibilidade de estarem grávidas antes da administração da vacina, não são necessários testes de despistagem para excluir a possibilidade de gravidez. A vacinação acidental com PRIORIX de mulheres que desconheçam estar grávidas não deve ser motivo para interrupção dessa mesma gravidez"*.

#### Amamentação

O titular da AIM declarou que não existe experiência suficiente sobre a utilização de Priorix em mulheres a amamentar e que a vacinação da mulher a amamentar pode ser considerada se o benefício da vacinação for superior ao risco.

O CHMP constatou que não existem riscos teóricos decorrentes da vacinação durante a amamentação. Mesmo se o vírus da vacina for transmitido, a infeção é ligeira e autolimitada (ACIP 2011). Por conseguinte, foi sugerido alterar o conteúdo do parágrafo em conformidade. A vacinação de mulheres a amamentar com as vacinas contra o sarampo, a papeira ou a rubéola não foi relacionada com qualquer problema de segurança para as mulheres ou os seus lactentes, apesar de ser limitada a experiência relativa à utilização de Priorix durante a amamentação. Os riscos e benefícios da vacinação da mãe a amamentar só devem ser ponderados se existir confirmação ou suspeita de que a criança é imunodeficiente. Além disso, declarou-se que os conselhos relacionados com a amamentação devem ser mais claros relativamente às diferentes recomendações para a vacinação de mães com filhos com ou sem imunodeficiência.

O titular da AIM implementou todos os comentários feitos pelo CHMP e a redação final acordada foi: *"Não existe experiência suficiente sobre a utilização de PRIORIX em mulheres a amamentar. Os estudos revelaram que as mulheres que amamentam e que são vacinadas após o parto com a vacina viva atenuada contra a rubéola podem secretar o vírus no leite materno e transmiti-lo aos lactentes, sem evidência de qualquer doença sintomática. Os riscos e benefícios de vacinação da mãe só devem ser avaliados se existir confirmação ou suspeita de que a criança é imunodeficiente (ver secção 4.3)"*.

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

As principais divergências entre o RCM harmonizado proposto e as informações dos medicamentos nacionais estão relacionadas com a descrição das notificações pós-comercialização no mercado. Para respeitar a norma orientadora relativa ao RCM, o titular da AIM propôs uma lista de reações adversas em conformidade com a classificação MedDRA das classes de sistemas de órgãos. Além disso, o titular da AIM propôs eliminar o texto relativo aos estudos comparativos que demonstravam uma incidência mais baixa estatisticamente significativa da dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção com Priorix, em comparação com o medicamento de referência (Ipp *et al.*, 2004; Ipp *et al.*, 2006; Knutsson *et al.*, 2006; Taddio *et al.*, 2009; Wellington e Goa, 2003). De acordo com a norma orientadora relativa ao RCM, este último fornece informações sobre um medicamento específico; por conseguinte, não deve incluir referências a outros medicamentos.

O CHMP concordou que a lista de reações adversas notificadas com base em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização no mercado estava adequadamente refletida no RCM harmonizado proposto. Contudo, solicitou ao titular da AIM que considerasse reestruturar a secção 4.8 de acordo com a norma orientadora relativa ao RCM de modo a fornecer informações claras e prontamente acessíveis (resumo do perfil de segurança, lista tabulada de reações adversas e descrição de reações adversas selecionadas).

Adicionalmente, dada a existência de uma inconsistência com o Folheto Informativo, foi solicitado ao titular da AIM que adicionasse "*sarampo ligeiro ou atenuado atípico*" à secção 4.8, em infeções e infestações. Além disso, na nota de referência relacionada com a encefalite, foi solicitado ao titular da AIM que acrescentasse o risco de encefalite após a infeção pela papeira, "*papeira: 2-4 em cada 1000 casos*". Por último, a expressão "*acontecimentos adversos*" foi substituída por "*reações adversas*" na secção inteira, em linha com os comentários ao QRD.

O titular da AIM realizou todas as alterações supramencionadas mas, para ser consistente com os RCM de todas as vacinas da GSK, o titular da AIM solicitou que continuasse a apresentar as reações adversas sob a forma de uma lista, mantendo a separação entre as reações adversas notificadas em ensaios clínicos e as reações adversas notificadas no período pós-comercialização no mercado. Esta justificação foi aceite pelo CHMP.

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

De acordo com a norma orientadora relativa ao RCM, o texto não deve incluir referências a outros medicamentos. Como tal, o titular da AIM propôs eliminar a referência relacionada com o resultado de estudos comparativos incluídos nos RCM de alguns Estados-Membros.

O CHMP constatou que a experiência clínica atual com Priorix se limita às crianças, não tendo sido realizados ensaios em adolescentes e adultos. Por conseguinte, deve ser acrescentada uma afirmação relativa à utilização em adolescentes e adultos.

Foi solicitado ao titular da AIM que adicionasse uma descrição específica da avaliação da imunogenicidade nos lactentes vacinados com idade inferior a 12 meses, no que respeita a uma primeira dose, com números específicos relativos aos meses, se estiverem disponíveis, bem como uma descrição da avaliação de uma segunda dose precoce. Por este motivo, e para refletir as informações mais recentes, os dados relativos à imunogenicidade foram distinguidos entre dois grupos: "*Resposta imunitária nas crianças com idade igual ou superior a 12 meses*" e "*Resposta imunitária nas crianças com idades compreendidas entre os 9 e os 10 meses*".

Foi solicitado ao titular da AIM que considerasse acrescentar uma descrição da avaliação da imunogenicidade da vacina (ensaios clínicos) e que acrescentasse também os números referentes à eficácia da vacina, caso existam, ou que referisse a sua inexistência. Uma resposta seropositiva por ELISA não representa necessariamente proteção, sobretudo no caso da papeira. Os dados sobre a

eficácia da vacina devem ser distinguidos entre uma e duas doses. Na última década, foram notificados diversos surtos de papeira em populações com uma elevada incidência de vacinação (duas doses). Alguns estudos documentaram o aumento do risco de desenvolvimento de papeira com o aumento do tempo após a vacinação (Vandermeulen *et al.*, 2004; Cortese *et al.*, 2008; Castilla *et al.*, 2009) e dados do Reino Unido indicam que a eficácia da vacina pode diminuir com a idade, o que provavelmente também reflete um aumento do tempo desde a vacinação (Cohen *et al.*, 2007). Tem também sido sugerido que a eficácia da vacina contra a papeira é mais baixa nos cenários de transmissão elevada (Brockhoff 2004). Foi solicitado ao titular da AIM que acrescentasse algumas informações sobre esta questão. Contudo, nenhum dos estudos de campo (surto) apresentados pelo titular da AIM fornecia dados específicos para Priorix. Assim, não existiam dados específicos de Priorix relativos à eficácia na papeira e os comentários gerais propostos pelo titular da AIM foram aprovados pelo CHMP.

Por último, o CHMP solicitou a substituição das taxas de seroconversão por dados mais recentes notificados para a formulação sem albumina sérica humana (sem ASH) de Priorix, tendo perguntado ainda ao titular da AIM se existiam disponíveis dados relativos à imunogenicidade referentes à formulação sem albumina sérica humana (sem ASH) nas crianças com idade inferior a 12 meses. O titular da AIM substituiu as taxas de seroconversão e afirmou que os dados de crianças com idade inferior a 12 meses de idade ainda não tinham sido fornecidos porque existe um estudo ainda em curso.

### ***Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo***

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelo(s) titular(es) da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Priorix e nomes associados (ver Anexo I).