



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 de junho de 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

Perguntas e respostas relativas à revisão das vacinas monovalentes e multivalentes contendo o vírus do sarampo, papeira, rubéola e/ou varicela

Resultado dos procedimentos nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE

Em 13 de dezembro de 2012, a Agência Europeia de Medicamentos terminou uma revisão da utilização das vacinas monovalentes e multivalentes contendo o vírus do sarampo, papeira, rubéola e/ou varicela (VASPRV) durante a gravidez e em doentes com deficiências imunitárias (sistemas imunitários debilitados).

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que estas vacinas devem continuar a ser evitadas durante a gravidez, embora a vacinação acidental de mulheres grávidas com vacinas contendo o vírus do sarampo, papeira e/ou rubéola não deva ser motivo para a interrupção da gravidez.

Além disso, as VASPRV devem continuar a ser evitadas nos doentes com os sistemas imunitários mais gravemente debilitados, ainda que a sua utilização possa ser ponderada nos casos de deficiência imunitária menos grave. O Comité recomendou também a introdução de algumas alterações na informação do medicamento por forma a clarificar os riscos e as precauções que devem ser tomadas.

O que são as VASPRV?

As VASPRV são vacinas que ajudam a conferir proteção contra as infeções virais do sarampo, papeira, rubéola e varicela (que pode causar varicela ou zona [zoster]). Contêm versões vivas atenuadas (enfraquecidas) dos vírus responsáveis por essas doenças. As VASPRV podem existir sob a forma de vacinas individuais para cada infeção (monovalentes) ou de vacinas de associação (multivalentes).

As vacinas multivalentes M-M-RVAXPRO e ProQuad, e a vacina monovalente contra a zona (herpes zoster) Zostavax, estão autorizadas por procedimento centralizado para utilização na União Europeia (UE). Há muitos anos que se encontram disponíveis outras vacinas monovalentes e multivalentes contra o sarampo, papeira, rubéola e varicela, autorizadas por meio de procedimentos nacionais nos



Estados-Membros da UE, com diferentes nomes comerciais, incluindo Amunovax, Priorix, Priorix Tetra, Provarivax, R.O.R. Vax, Rouvax, Trivivac, Varilrix, Varivax e nomes associados.

Por que razão foram as VASPRV revistas?

Alguns vírus têm capacidade para atravessar a placenta das mulheres grávidas e infetar os bebés por nascer. Em particular, a rubéola pode causar malformações e problemas, sobretudo a nível dos ouvidos, olhos e coração (a chamada «síndrome congénita da rubéola»), e a varicela pode causar malformações que afetam os membros (a chamada «síndrome congénita da varicela») nos bebés cujas mães foram infetadas no início da gravidez. As VASPRV contêm vírus enfraquecidos mas vivos. Ainda que sejam demasiado fracos para causar problemas de saúde em adultos saudáveis, a sua utilização em mulheres grávidas não foi autorizada devido a um potencial risco para o feto, sendo as mulheres informadas de que não devem engravidar durante três meses após a vacinação.

As VASPRV são também contraindicadas nos doentes com deficiências imunitárias, nos quais a vacina pode não funcionar de forma adequada e que possam estar em risco de contrair uma doença grave ou disseminada.

Contudo, desde a autorização destas vacinas, foram disponibilizados novos dados decorrentes da utilização pós-comercialização no mercado e da literatura publicada, relacionados com a segurança das mesmas na gravidez e em doentes com deficiências imunitárias. Por esse motivo, a agência reguladora dos medicamentos da Bélgica solicitou ao CHMP que realizasse uma avaliação da relação benefício-risco da vacinação nesses grupos e que emitisse um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado das VASPRV deveriam ser alteradas ou mantidas. Na mesma altura, a Comissão Europeia solicitou ao CHMP que alargasse as suas considerações, de modo a abranger os medicamentos autorizados pelo procedimento centralizado, e que analisasse se as respetivas Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser alteradas ou mantidas.

Quais foram os dados revistos pelo CHMP?

O CHMP reviu os dados de segurança disponíveis relativos às VASPRV na gravidez decorrentes da utilização pós-comercialização no mercado e da literatura publicada, centrando-se no risco de aborto espontâneo, nado-morto, malformações, prematuridade e baixo peso à nascença. Tal incluiu notificações relacionadas com mais de 3500 mulheres, que receberam acidentalmente uma vacina contendo o vírus da rubéola no início da gravidez, e com mais de 1 800 mulheres, que receberam uma vacina contendo o vírus da varicela durante a gravidez. O CHMP teve também em conta as diretrizes emitidas pela Organização Mundial de Saúde.

No caso dos doentes com deficiências imunitárias, o Comité avaliou a evidência obtida em estudos clínicos e notificações decorrentes da utilização pós-comercialização no mercado.

Quais foram as conclusões do CHMP?

Apesar de não ser possível excluir totalmente o risco, não foram notificados casos de síndrome congénita da rubéola ou síndrome congénita da varicela entre as mais de 5300 notificações relativas a mulheres que receberam acidentalmente uma vacina VASPRV durante a gravidez. A taxa de malformações ou abortos espontâneos em mulheres que foram expostas às VASPRV durante a gravidez não foi mais elevada do que a taxa prevista nas mulheres não vacinadas. Contudo, a evidência obtida, incluindo o seguimento de alguns dos casos, não foi suficiente para permitir que o Comité tivesse a certeza da inexistência de alguma associação. A evidência sugeriu, efetivamente, não existir necessidade de adiar a gravidez por mais de um mês após a vacinação.

Os doentes com deficiências imunitárias graves encontravam-se em risco de efeitos adversos graves se recebessem as vacinas virais vivas. Contudo, nos doentes com deficiências imunitárias menores, incluindo os indivíduos com infeção pelo VIH mas com contagens sanguíneas adequadas de células CD4 (um tipo de glóbulo branco importante no combate das infeções), a evidência sugeriu que as VASPRV poderiam ser administradas de forma segura e poderiam proporcionar benefícios.

Com base na avaliação dos dados atualmente disponíveis e na discussão científica em sede do Comité, o CHMP concluiu que os benefícios das VASPRV não são superiores aos seus riscos na gravidez ou nas deficiências imunitárias graves e recomendou que a vacinação continuasse a ser contraindicada nesses grupos. Contudo, as mulheres que pretendem engravidar têm apenas de adiar a sua intenção por um mês após a vacinação, sendo que a vacinação accidental contra a rubéola de mulheres que estão grávidas não é um motivo para a interrupção da gravidez. A vacinação pode ser ponderada nos doentes com deficiências imunitárias menores se o benefício for superior ao risco (tal não se aplica à Zostavax, que tem dosagens e indicações diferentes.) A informação do medicamento deve ser atualizada para refletir essas alterações.

As alterações integrais das informações destinadas aos médicos e doentes são apresentadas em pormenor [aqui](#) para a M-M-RVAXPRO, [aqui](#) para a ProQuad, [aqui](#) para a Zostavax e [aqui](#) para os medicamentos autorizados a nível nacional.

Quais são as recomendações para doentes?

- As mulheres não devem receber as VASPRV monovalentes ou multivalentes durante a gravidez. Se uma mulher estiver grávida, ou pensar que está grávida, deve informar o seu médico ou enfermeiro antes de receber qualquer uma destas vacinas.
- As mulheres que recebem estas vacinas devem tomar as precauções necessárias para evitarem engravidar durante um mês após a vacinação.
- Se uma mulher engravidar no espaço de um mês depois de receber uma destas vacinas, tal não significa que o bebé esteja seguramente em risco ou que a gravidez tenha de ser interrompida.
- Os doentes com uma debilidade grave a nível do sistema imunitário não podem receber estas vacinas. Nos doentes com debilidade imunitária menos grave, a vacinação pode ser ponderada, ainda que nem sempre confira uma proteção idêntica à obtida num indivíduo com um sistema imunitário saudável.
- Os doentes que tenham dúvidas devem falar com o seu médico ou farmacêutico.

Quais são as recomendações para prescritores?

- A vacinação com as VASPRV continua a ser contraindicada na gravidez e nos doentes com imunodeficiência humoral ou celular grave (como imunodeficiência combinada grave, agamaglobulinemia ou SIDA).
- As mulheres devem ser informadas da necessidade de adiarem a gravidez por um mês após a vacinação com uma VASPRV. A vacinação accidental com vacinas contendo o vírus da rubéola durante a gravidez não é motivo para interrupção da mesma.
- Nas crianças infetadas pelo VIH, a vacinação está contraindicada nas crianças com percentagens de CD4+ específicas da idade inferiores a 25 %, abaixo dos 12 meses de idade, inferiores a 20 %, entre os 12 e os 35 meses de idade, ou inferiores a 15 %, entre os 36 e os 59 meses de idade.
- A vacinação pode ser ponderada nos doentes com determinadas deficiências imunitárias nos quais os benefícios são superiores aos riscos da vacinação (por exemplo, doentes assintomáticos infetados pelo VIH, deficiências seletivas das subclasses da IgG, neutropenia congénita, doença granulomatosa crónica e doenças de deficiência do complemento).

- É possível que os doentes imunocomprometidos que são vacinados não desenvolvam a imunidade adequada, devendo ser monitorizados para o desenvolvimento subsequente de sarampo, papeira, rubéola ou varicela após o contacto com estas doenças.

Em 28 de fevereiro de 2013, a Comissão Europeia emitiu uma decisão relativa às VASPRV, ao abrigo do artigo 31.º.

Em 27 de junho de 2013, a Comissão Europeia emitiu uma decisão retificativa relativa às VASPRV, ao abrigo do artigo 31.º.

Em 20 de fevereiro de 2013, a Comissão Europeia emitiu uma decisão relativa à M-M-RVAXPRO, ao abrigo do artigo 20.º.

Em 18 de fevereiro de 2013, a Comissão Europeia emitiu uma decisão relativa à ProQuad, ao abrigo do artigo 20.º.

Em 13 de fevereiro de 2013, a Comissão Europeia emitiu uma decisão relativa à Zostavax, ao abrigo do artigo 20.º.

O Relatório Público Europeu de Avaliação atual sobre a M-M-RVAXPRO pode ser consultado no sítio Internet da Agência em: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)

O Relatório Público Europeu de Avaliação atual sobre a ProQuad pode ser consultado no sítio Internet da Agência em: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)

O Relatório Público Europeu de Avaliação atual sobre a Zostavax pode ser consultado no sítio Internet da Agência em: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)