

## **Anexo I**

*Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens, vias de administração dos medicamentos, Titulares da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-membros*

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem*</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer-Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Áustria	GlaxoSmithKline Pharma GmbH Albert Schweitzer-Gasse 6 A-1140 Wien Austria	Priorix		Pó em frasco para injetáveis e solvente em seringas pré-cheias para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Bélgica	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart Belgium	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Bulgária	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart Belgium	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Chipre	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart Belgium	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
República Checa	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart Belgium	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem*</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Dinamarca	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Estónia	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart Belgium	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Finlândia	GlaxoSmithKline Biologicals SA Rue de l'Institut 89 1330 Rixensart Belgium	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
França	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex France	Priorix powder and solvent for solution for injection in a prefilled syringe Measles, mumps, and rubella vaccine (live)		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea
Alemanha	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Theresienhöhe 11 D-80339 München Germany	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Grécia	GlaxoSmithKline AEBE 266 Kifisias avenue 152 32 Halandri Greece	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem*</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Hungria	GlaxoSmithKline Kft. 1124 Budapest Csörsz u 43 Hungary	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Islândia	GlaxoSmithKline ehf. Thverholt 14 105 Reykjavik Iceland	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Irlanda	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ireland	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Itália	GlaxoSmithKline S.p.A. Via A. Fleming, 2 37135 Verona Italy	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Letónia	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart Belgium	Priorix pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Lituânia	UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“ Goštauto 40A LT-01112, Vilnius Lithuania	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Luxemburgo	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart Belgium	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem*</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Malta	SmithKline Beecham plc Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Trading as GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT United Kingdom	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Holanda	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist The Netherlands	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea
Noruega	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2a Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo Norway	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Polónia	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart Belgium	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Portugal	Smith Kline & French Portuguesa, Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem*</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Roménia	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart Belgium	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
República da Eslováquia	GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart Belgium	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Eslovénia	GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov štradon 90, 1000 Ljubljana Slovenia	Priorix prašek in vehikel za raztopino za injiciranje		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Espanha	GlaxoSmithKline, S.A. C/Severo Ochoa, 2 28760 Tres Cantos (Madrid) Spain	Priorix polvo y disolvente en jeringa precargada para solución inyectable		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Suécia	GlaxoSmithKline AB, Box 516, 169 29 Solna Sweden	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular
Reino Unido	SmithKline Beecham plc 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS United Kingdom Trading as GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT United Kingdom	Priorix		Pó e solvente para solução injetável	Via subcutânea Via intramuscular

\* Dosagem aplicável a todos os países

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Vírus vivo e atenuado do sarampo (estirpe Schwarz)

Vírus vivo e atenuado da papeira (estirpe RIT 4385, derivada da estirpe Jeryl Lynn)

Vírus vivo e atenuado da rubéola (estirpe Wistar RA 27/3)

não menos de  $10^{3,0}$  DICC<sub>50</sub>

não menos de  $10^{3,7}$  DICC<sub>50</sub>

não menos de  $10^{3,0}$  DICC<sub>50</sub>

## **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 contraindicação 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 contra-indicação 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 accidental 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).

## **Anexo III**

### ***Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo***

Nota: Este RCM, rotulagem e folheto informativo é a versão válida à data da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes do Estado-Membro, em conjunto com o Estado-Membro de Referência, irão atualizar a informação do medicamento como necessário. Assim, este RCM, rotulagem e folheto informativo podem não representar necessariamente o texto atual.

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

[A ser completado nacionalmente]

Excipientes com efeito conhecido:

A vacina contém 9 mg de sorbitol, ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

[A ser completado nacionalmente]

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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.

Para a utilização em crianças entre os 9 e os 12 meses de idade, ver secções 4.2, 4.4 e 5.1.

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

#### Posologia

A administração de PRIORIX deve ser baseada nas recomendações oficiais.

#### Indivíduos com 12 ou mais meses de idade

A dose é de 0,5 ml. Deve ser administrada uma segunda dose de acordo com as recomendações oficiais.

PRIORIX pode ser administrado em indivíduos previamente vacinados com outra vacina monovalente ou combinada contra o sarampo, papeira e rubéola.

#### Lactentes entre os 9 e os 12 meses de idade

Os lactentes no primeiro ano de vida podem não responder suficientemente aos componentes das vacinas. No caso de situações epidemiológicas em que é necessária a vacinação de lactentes no primeiro ano de vida (por exemplo, surtos ou viagem para regiões endémicas), deve ser administrada uma segunda dose de PRIORIX no segundo ano de vida, preferencialmente nos três meses após a primeira dose. Em nenhuma circunstância, o intervalo entre as doses deverá ser inferior a quatro semanas (ver secções 4.4 e 5.1).

#### Lactentes com menos de 9 meses de idade

A segurança e eficácia de PRIORIX em lactentes com menos de 9 meses de idade não foi estabelecida.

#### Modo de administração

PRIORIX destina-se a administração por injeção por via subcutânea, embora também possa ser administrado por via intramuscular (ver secções 4.4 e 5.1).

A vacina deve ser preferencialmente administrada por via subcutânea em doentes com trombocitopenia ou problemas de coagulação (ver secção 4.4).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou à neomicina. Antecedentes de dermatite de contacto à neomicina não constituem uma contraindicação. Para reações de hipersensibilidade às proteínas do ovo, ver secção 4.4.

Imunodeficiência celular ou humoral (primária ou adquirida), incluindo hipogamaglobulinemia, disgamaglobulinemia e SIDA ou infeção por VIH sintomática ou com uma percentagem de linfócitos T CD4+ específica da idade nas crianças com menos de 12 meses: <25% de CD4+; crianças entre 12-35 meses: <20% de CD4+; crianças entre 36-59 meses: <15% de CD4+ (ver secção 4.4).

Gravidez (ver secção 4.6).

Tal como com outras vacinas, a administração de PRIORIX deverá ser adiada nos indivíduos que apresentem uma doença febril aguda grave. A presença de uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve resultar num adiamento da vacinação.

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

Tal como com todas vacinas injetáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão e tratamento médicos adequados, em caso de ocorrência de um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

Deve deixar-se evaporar o álcool ou outros agentes desinfetantes aplicados na pele, antes de administrar a vacina, uma vez que estes podem inativar os vírus atenuados presentes na vacina.

Os lactentes no primeiro ano de vida podem não responder suficientemente aos componentes da vacina, devido à possibilidade de interferência com os anticorpos maternos (ver secções 4.2 e 5.1).

Recomenda-se a precaução devida na administração de PRIORIX em indivíduos com perturbações do Sistema Nervoso Central (SNC), com suscetibilidade para convulsões febris ou com história familiar de convulsões. Os indivíduos vacinados com história de convulsões febris devem ser cuidadosamente seguidos.

Os componentes do sarampo e da papeira da vacina são produzidos em culturas celulares de embrião de galináceos e, por isso, podem conter vestígios de proteínas do ovo. Os indivíduos com história de reações anafiláticas, anafilatóides ou outro tipo de reações imediatas (por exemplo, urticária generalizada, inchaço da boca e garganta, dificuldade em respirar, hipotensão ou choque) após a ingestão de ovo podem apresentar um risco superior de desenvolver reações de hipersensibilidade imediatas após a vacinação, no entanto este tipo de reação tem demonstrado ser muito rara. Os indivíduos que tenham manifestado reações de anafilaxia após ingestão de ovo devem ser vacinados com extrema precaução e deve ter-se disponível tratamento médico adequado para a anafilaxia para o caso de surgir uma reação.

Os indivíduos com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem ser vacinados com PRIORIX uma vez que contem sorbitol.

Pode ser obtida uma proteção limitada contra o sarampo pela vacinação até às 72 horas após a exposição ao sarampo natural.

Tal como com qualquer vacina, pode não ser atingida uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados.

**PRIORIX NÃO DEVERÁ, EM NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA, SER ADMINISTRADO POR VIA INTRAVASCULAR.**

#### Trombocitopenia

Casos de agravamento da trombocitopenia e casos de recorrência de trombocitopenia, em indivíduos que tiveram trombocitopenia após a primeira dose, foram notificados após a vacinação com vacinas vivas contra sarampo, papeira e rubéola. A trombocitopenia associada ao sarampo, papeira e rubéola é rara e geralmente autolimitada. Nos doentes com trombocitopenia presente ou história de trombocitopenia após a vacinação contra o sarampo, papeira ou rubéola, o risco-benefício da administração de PRIORIX deve ser cuidadosamente avaliado. Recomenda-se precaução na vacinação destes doentes e preferencialmente utilizando a via subcutânea.

#### Doentes imunocomprometidos

Os doentes imunocomprometidos que não apresentem nenhuma contra-indicação para esta vacinação (ver secção 4.3) podem não ter a mesma resposta que os doentes imunocompetentes, por conseguinte, alguns destes doentes podem contrair sarampo, papeira ou rubéola em caso de contacto, apesar da administração da vacina apropriada. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais de sarampo, parotidite e rubéola.

#### Transmissão

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 entre 7 a 28 dias após a vacinação, com uma excreção máxima próxima do 11º dia. No entanto, não há indícios da transmissão deste vírus excretados da vacina a contactos suscetíveis. A transmissão do vírus da rubéola da vacina a lactentes através do leite materno e a transmissão através da placenta já foi documentada sem evidência de doença clínica.

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

PRIORIX pode ser administrado simultaneamente (mas em locais de injeção diferentes) com as seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo vacinas hexavalentes (DTPa-VHB-IPV/Hib)]: vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), vacina contra o *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib), vacina contra a poliomielite inativada (IPV), vacina contra a hepatite B (VHB), vacina contra a hepatite A (VHA), vacina conjugada contra o meningococo do serogrupo C (MenC), vacina contra a varicela zoster (VVZ), vacina contra a poliomielite oral (OPV) e vacina pneumocócica conjugada 10-valente de acordo com as recomendações locais.

Se não forem administradas ao mesmo tempo, recomenda-se um intervalo de tempo de pelo menos um mês entre a administração de PRIORIX e outras vacinas vivas atenuadas.

Não existe informação que suporte a administração de PRIORIX com qualquer outra vacina.

Se se tiver de proceder ao teste da tuberculina, este deve ser realizado antes ou simultaneamente com a vacinação uma vez que se verificou que as vacinas combinadas contra sarampo, papeira e rubéola podem originar uma depressão temporária da sensibilidade da pele à tuberculina. Dado que esta anergia pode prolongar-se até um máximo de 6 semanas após a vacinação, o teste da tuberculina não deverá ser realizado neste período, de modo a evitar a obtenção de resultados falso negativos.

Nos indivíduos que receberam gamaglobulinas humanas ou uma transfusão sanguínea, a vacinação deve ser adiada três meses ou mais (até aos 11 meses), dependendo da dose de globulinas humanas administrada dado que existe a possibilidade de falha da vacina devido à aquisição passiva de anticorpos contra o sarampo, a papeira e a rubéola.

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

### Fertilidade

PRIORIX não foi avaliado em estudos de fertilidade.

### Gravidez

PRIORIX está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). No entanto, não foi documentado dano fetal quando foram administradas vacinas contra o sarampo, papeira e rubéola a mulheres que desconheciam estar nas fases iniciais de gravidez.

### Mulheres com potencial para engravidar

A mulher que está a planear ficar grávida, deve ser aconselhada a adiar por 1 mês após a administração de PRIORIX. Apesar da mulher ser questionada sobre a possibilidade de gravidez em fase inicial antes da vacinação, não são requeridas análises para excluir a gravidez. A vacinação inadvertida com PRIORIX de mulheres que desconheciam estar grávidas não deve ser razão para interromper a gravidez.

### Amamentação

A experiência com PRIORIX durante a amamentação é limitada. Os estudos têm demonstrado que as mulheres a amamentar após o parto vacinadas com vacinas vivas e atenuadas contra a rubéola podem excretar o vírus no leite materno e transmiti-lo ao lactente que está a ser amamentado sem evidência de doença sintomática. Apenas no caso da criança ser imunodeficiente confirmada ou suspeita, os riscos e os benefícios da vacinação da mãe devem ser avaliados (ver secção 4.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de PRIORIX sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### *Sumário do perfil de segurança*

O perfil de segurança apresentado seguidamente tem como base um total de aproximadamente 12.000 indivíduos que administraram PRIORIX em ensaios clínicos.

As reações adversas que podem ocorrer após o uso de uma vacina combinada contra papeira, sarampo e rubéola correspondem às observadas após a administração das vacinas monovalentes isoladas ou em combinação.

Em ensaios clínicos controlados, monitorizaram-se ativamente os sinais e sintomas durante um período de seguimento de 42 dias. Solicitou-se aos indivíduos vacinados que notificassem qualquer acontecimento clínico ocorrido durante o período de estudo.

As reações adversas mais frequentes após a administração de PRIORIX foram vermelhidão no local da injeção e febre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (retal) ou  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (axilar/oral).

### **Lista de reações adversas**

As reações adversas notificadas estão listadas de acordo a seguinte frequência:

Muito frequentes:  $(\geq 1/10)$   
Frequentes:  $(\geq 1/100$  a  $< 1/10)$



Pouco frequentes:  $(\geq 1/1.000 \text{ a } < 1/100)$   
Raros:  $(\geq 1/10.000 \text{ a } < 1/1.000)$

### ***Informação dos ensaios clínicos***

#### Infeções e infestações:

Frequentes: infecção no trato respiratório superior

Pouco frequentes: otite média

#### Doenças do sangue e do sistema linfático:

Pouco frequentes: linfadenopatia

#### Doenças do sistema imunitário:

Raros: reações alérgicas

#### Doenças do metabolismo e da nutrição:

Pouco frequentes: anorexia

#### Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: nervosismo, choro anormal, insónias

#### Doenças do sistema nervoso:

Raros: convulsões febris

#### Afeções oculares:

Pouco frequentes: conjuntivites

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: bronquite, tosse

#### Doenças gastrointestinais:

Pouco frequentes: aumento de volume das glândulas parótidas, diarreia, vômitos

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: erupções cutâneas

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: vermelhidão no local da injeção, febre  $\square 38^{\circ}\text{C}$  (retal) ou  $\square 37,5^{\circ}\text{C}$  (axilar/oral)

Frequentes: dor e inchaço no local da injeção, febre  $> 39,5^{\circ}\text{C}$  (retal) ou  $> 39^{\circ}\text{C}$  (axilar/oral)

Em geral, a categoria de frequência das reações adversas foi semelhante para a primeira e segunda dose da vacina. Exceto para a dor no local da injeção que foi “Frequente” após a primeira dose da vacina e “Muito frequente” após a segunda dose da vacina.

### ***Informação após a comercialização***

Durante a farmacovigilância pós-comercialização, foram notificadas adicionalmente as seguintes reações adversas após a vacinação com PRIORIX.

Uma vez que estas reações adversas foram notificadas espontaneamente, não é possível estimar as suas frequências com segurança.

#### Infeções e infestações:

Meningite, orquite, epididimite, síndrome tipo papeira, sarampo atenuado ou ligeiro atípico

#### Doenças do sangue e do sistema linfático:

Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica

#### Doença do sistema imunitário:

Reações anafiláticas

#### Doenças do sistema nervoso:

Mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré, neurite periférica, encefalite\*

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Eritema multiforme

#### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Artralgia, artrite

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Síndrome de Kawasaki

\* A encefalite foi notificada com uma frequência inferior a 1 por 10 milhões de doses. O risco de encefalite após a administração da vacina é muito inferior ao risco de encefalite causada pelas doenças naturais (sarampo: 1 por 1000 a 2000 casos; papeira: 2-4 por 1000 casos; rubéola: aproximadamente 1 por 6000 casos).

A administração intravascular acidental pode originar reações graves ou mesmo choque. As medidas a aplicar de imediato, dependem da gravidade da reação (ver secção 4.4).

### **4.9 Sobredosagem**

Durante a farmacovigilância pós-comercialização foram notificados casos de sobredosagem (até 2 vezes a dose recomendada). Não foram associadas reações adversas à sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: vacina viral, código ATC: J07BD52

#### Resposta imunitária em crianças com 12 e mais meses de idade

Nos ensaios clínicos realizados em crianças desde os 12 meses de idade até aos 2 anos de idade, PRIORIX demonstrou ser altamente imunogénico.

A vacinação com uma única dose de PRIORIX induziu anticorpos contra o sarampo em 98,1%, contra a papeira em 94,4% e contra a rubéola em 100% dos indivíduos vacinados que eram anteriormente seronegativos,

Dois anos após a vacinação primária, as taxas de seroconversão foram de 93,4% para o sarampo, 94,4% para a papeira e 100% para a rubéola.

Apesar de não existir informação disponível sobre a eficácia protetora de PRIORIX, a imunogenicidade é aceite como uma indicação de eficácia protetora. Contudo, alguns estudos de campo relataram que a efetividade contra a papeira pode ser menor que as taxas de seroconversão observadas para a papeira.

#### Resposta imunitária em crianças dos 9 aos 10 meses de idade

Um ensaio clínico envolveu 300 crianças saudáveis dos 9 aos 10 meses de idade aquando a primeira dose de vacina. Destas, 147 indivíduos administraram PRIORIX e VARILRIX concomitantemente. As taxas de seroconversão para o sarampo, papeira e rubéola foram de 92,6%, 91,5% e 100%, respetivamente. As taxas de seroconversão observadas após a segunda dose de PRIORIX, administrada 3 meses após a primeira dose, foram de 100% para o sarampo e 99,2% para a papeira.

Por conseguinte, deve ser administrada uma segunda de PRIORIX, com um intervalo de três meses para se obter respostas imunitárias ótimas.

#### Adolescentes e adultos

A segurança e a imunogenicidade de PRIORIX em adolescentes e adultos não foram estudadas especificamente em ensaios clínicos.

#### Administração por via intramuscular

PRIORIX foi administrado por via intramuscular a um número limitado de indivíduos em ensaios clínicos. As taxas de seroconversão aos três componentes foram comparáveis às observadas após a administração por via subcutânea.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não é necessária a avaliação das propriedades farmacocinéticas em vacinas.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de segurança gerais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

A vacina deve ser administrada imediatamente após reconstituição. Se não for possível, deve ser conservada a 2°C-8°C e utilizada nas 8 horas a seguir à reconstituição.

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[A ser completado nacionalmente]

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

[A ser completado nacionalmente]

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Antes da administração, o solvente e a vacina reconstituída devem ser inspecionados visualmente, a fim de se detetarem quaisquer partículas estranhas e/ou qualquer variação do aspeto físico. No caso de algo ter sido observado o solvente ou a vacina reconstituída devem ser rejeitados.

A vacina deve ser reconstituída adicionando todo o conteúdo do recipiente do solvente, ao frasco para injetáveis que contém o pó. Após a adição do solvente ao pó, a mistura deve ser bem agitada até à completa dissolução do pó no solvente.

A vacina reconstituída pode variar de cor desde cor de pêssego claro até cor-de-rosa forte devido a variações mínimas de pH, sem que haja perda de potência da vacina.

Administrar todo o conteúdo do frasco para injetáveis.

Deve evitar-se o contacto com desinfetantes (ver secção 4.4).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

[A ser completado nacionalmente]

Excipientes com efeito conhecido:

A vacina contém 9 mg de sorbitol, ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

[A ser completado nacionalmente]

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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.

Para a utilização em crianças entre os 9 e os 12 meses de idade, ver secções 4.2, 4.4 e 5.1.

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

#### Posologia

A administração de PRIORIX deve ser baseada nas recomendações oficiais.

#### Indivíduos com 12 ou mais meses de idade

A dose é de 0,5 ml. Deve ser administrada uma segunda dose de acordo com as recomendações oficiais.

PRIORIX pode ser administrado em indivíduos previamente vacinados com outra vacina monovalente ou combinada contra o sarampo, papeira e rubéola.

#### Lactentes entre os 9 e os 12 meses de idade

Os lactentes no primeiro ano de vida podem não responder suficientemente aos componentes das vacinas. No caso de situações epidemiológicas em que é necessária a vacinação de lactentes no primeiro ano de vida (por exemplo, surtos ou viagem para regiões endémicas), deve ser administrada uma segunda dose de PRIORIX no segundo ano de vida, preferencialmente nos três meses após a primeira dose. Em nenhuma circunstância, o intervalo entre as doses deverá ser inferior a quatro semanas (ver secções 4.4 e 5.1).

#### Lactentes com menos de 9 meses de idade

A segurança e eficácia de PRIORIX em lactentes com menos de 9 meses de idade não foi estabelecida.

#### Modo de administração

PRIORIX destina-se a administração por injeção por via subcutânea, embora também possa ser administrado por via intramuscular (ver secções 4.4 e 5.1).

A vacina deve ser preferencialmente administrada por via subcutânea em doentes com trombocitopenia ou problemas de coagulação (ver secção 4.4).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou à neomicina. Antecedentes de dermatite de contacto à neomicina não constituem uma contra-indicação. Para reações de hipersensibilidade às proteínas do ovo, ver secção 4.4.

Imunodeficiência celular ou humoral (primária ou adquirida), incluindo hipogamaglobulinemia, disgamaglobulinemia e SIDA ou infeção por VIH sintomática ou com uma percentagem de linfócitos T CD4+ específica da idade nas crianças com menos de 12 meses: <25% de CD4+; crianças entre 12-35 meses: <20% de CD4+; crianças entre 36-59 meses: <15% de CD4+ (ver secção 4.4).

Gravidez (ver secção 4.6).

Tal como com outras vacinas, a administração de PRIORIX deverá ser adiada nos indivíduos que apresentem uma doença febril aguda grave. A presença de uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve resultar num adiamento da vacinação.

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

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão e tratamento médicos adequados, em caso de ocorrência de um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

Deve deixar-se evaporar o álcool ou outros agentes desinfetantes aplicados na pele, antes de administrar a vacina, uma vez que estes podem inativar os vírus atenuados presentes na vacina.

Os lactentes no primeiro ano de vida podem não responder suficientemente aos componentes da vacina, devido à possibilidade de interferência com os anticorpos maternos (ver secções 4.2 e 5.1).

Recomenda-se a precaução devida na administração de PRIORIX em indivíduos com perturbações do Sistema Nervoso Central (SNC), com suscetibilidade para convulsões febris ou com história familiar de convulsões. Os indivíduos vacinados com história de convulsões febris devem ser cuidadosamente seguidos.

Os componentes do sarampo e da papeira da vacina são produzidos em culturas celulares de embrião de galináceos e, por isso, podem conter vestígios de proteínas do ovo. Os indivíduos com história de reações anafiláticas, anafilatóides ou outro tipo de reações imediatas (por exemplo, urticária generalizada, inchaço da boca e garganta, dificuldade em respirar, hipotensão ou choque) após a ingestão de ovo podem apresentar um risco superior de desenvolver reações de hipersensibilidade imediatas após a vacinação, no entanto este tipo de reação tem demonstrado ser muito rara. Os indivíduos que tenham manifestado reações de anafilaxia após ingestão de ovo devem ser vacinados com extrema precaução e deve ter-se disponível tratamento médico adequado para a anafilaxia para o caso de surgir uma reação.

Os indivíduos com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem ser vacinados com PRIORIX uma vez que contêm sorbitol.

Pode ser obtida uma proteção limitada contra o sarampo pela vacinação até às 72 horas após a exposição ao sarampo natural.

Tal como com qualquer vacina, pode não ser atingida uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados.

**PRIORIX NÃO DEVERÁ, EM NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA, SER ADMINISTRADO POR VIA INTRAVASCULAR.**

#### Trombocitopenia

Casos de agravamento da trombocitopenia e casos de recorrência de trombocitopenia, em indivíduos que tiveram trombocitopenia após a primeira dose, foram notificados após a vacinação com vacinas vivas contra sarampo, papeira e rubéola. A trombocitopenia associada ao sarampo, papeira e rubéola é rara e geralmente autolimitada. Nos doentes com trombocitopenia presente ou história de trombocitopenia após a vacinação contra o sarampo, papeira ou rubéola, o risco-benefício da administração de PRIORIX deve ser cuidadosamente avaliado. Recomenda-se precaução na vacinação destes doentes e preferencialmente utilizando a via subcutânea.

#### Doentes imunocomprometidos

Os doentes imunocomprometidos que não apresentem nenhuma contra-indicação para esta vacinação (ver secção 4.3) podem não ter a mesma resposta que doentes imunocompetentes, por conseguinte, alguns destes doentes podem contrair sarampo, papeira ou rubéola em caso de contacto, apesar da administração da vacina apropriada. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais de sarampo, parotidite e rubéola.

#### Transmissão

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 entre 7 a 28 dias após a vacinação, com uma excreção máxima próxima do 11º dia. No entanto, não há indícios da transmissão deste vírus excretados da vacina a contactos suscetíveis. A transmissão do vírus da rubéola da vacina a lactentes através do leite materno e a transmissão através da placenta já foi documentada sem evidência de doença clínica.

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

PRIORIX pode ser administrado simultaneamente (mas em locais de injeção diferentes) com as seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo vacinas hexavalentes (DTPa-VHB-IPV/Hib)]: vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), vacina contra o *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib), vacina contra a poliomielite inativada (IPV), vacina contra a hepatite B (VHB), vacina contra a hepatite A (VHA), vacina conjugada contra o meningococo do serogrupo C (MenC), vacina contra a varicela zoster (VVZ), vacina contra a poliomielite oral (OPV) e vacina pneumocócica conjugada 10-valente de acordo com as recomendações locais.

Se não forem administradas ao mesmo tempo, recomenda-se um intervalo de tempo de pelo menos um mês entre a administração de PRIORIX e outras vacinas vivas atenuadas.

Não existe informação que suporte a administração de PRIORIX com qualquer outra vacina.

Se se tiver de proceder ao teste da tuberculina, este deve ser realizado antes ou simultaneamente com a vacinação uma vez que se verificou que as vacinas combinadas contra sarampo, papeira e rubéola podem originar uma depressão temporária da sensibilidade da pele à tuberculina. Dado que esta anergia pode prolongar-se até um máximo de 6 semanas após a vacinação, o teste da tuberculina não deverá ser realizado neste período, de modo a evitar a obtenção de resultados falso-negativos.

Nos indivíduos que receberam gamaglobulinas humanas ou uma transfusão sanguínea, a vacinação deve ser adiada três meses ou mais (até aos 11 meses), dependendo da dose de globulinas humanas administrada dado que existe a possibilidade de falha da vacina devido à aquisição passiva de anticorpos contra o sarampo, a papeira e a rubéola.

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

### Fertilidade

PRIORIX não foi avaliado em estudos de fertilidade.

### Gravidez

PRIORIX está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). No entanto, não foi documentado dano fetal quando foram administradas vacinas contra o sarampo, papeira e rubéola a mulheres que desconheciam estar nas fases iniciais de gravidez.

### Mulheres com potencial para engravidar

A mulher que está a planear ficar grávida, deve ser aconselhada a adiar por 1 mês após a administração de PRIORIX. Apesar da mulher ser questionada sobre a possibilidade de gravidez em fase inicial antes da vacinação, não são requeridas análises para excluir a gravidez. A vacinação inadvertida com PRIORIX de mulheres que desconheciam estar grávidas não deve ser razão para interromper a gravidez.

### Amamentação

A experiência com PRIORIX durante a amamentação é limitada. Os estudos têm demonstrado que as mulheres a amamentar após o parto vacinadas com vacinas vivas e atenuadas contra a rubéola podem excretar o vírus no leite materno e transmiti-lo ao lactente que está a ser amamentado sem evidência de doença sintomática. Apenas no caso da criança ser imunodeficiente confirmada ou suspeita, os riscos e os benefícios da vacinação da mãe devem ser avaliados (ver secção 4.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de PRIORIX sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### *Sumário do perfil de segurança*

O perfil de segurança apresentado seguidamente tem como base um total de aproximadamente 12.000 indivíduos que administraram PRIORIX em ensaios clínicos.

As reações adversas que podem ocorrer após o uso de uma vacina combinada contra papeira, sarampo e rubéola correspondem às observadas após a administração das vacinas monovalentes isoladas ou em combinação.

Em ensaios clínicos controlados, monitorizaram-se ativamente os sinais e sintomas durante um período de seguimento de 42 dias. Solicitou-se aos indivíduos vacinados que notificassem qualquer acontecimento clínico ocorrido durante o período de estudo.

As reações adversas mais frequentes após a administração de PRIORIX foram vermelhidão no local da injeção e febre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (retal) ou  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (axilar/oral).

### *Lista de reações adversas*

As reações adversas notificadas estão listadas de acordo a seguinte frequência:

Muito frequentes:  $(\geq 1/10)$   
Frequentes:  $(\geq 1/100$  a  $< 1/10)$   
Pouco frequentes:  $(\geq 1/1.000$  a  $< 1/100)$



Raros: ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

### ***Informação dos ensaios clínicos***

#### Infeções e infestações:

Frequentes: infecção no trato respiratório superior

Pouco frequentes: otite média

#### Doenças do sangue e do sistema linfático:

Pouco frequentes: linfadenopatia

#### Doenças do sistema imunitário:

Raros: reações alérgicas

#### Doenças do metabolismo e da nutrição:

Pouco frequentes: anorexia

#### Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: nervosismo, choro anormal, insónias

#### Doenças do sistema nervoso:

Raros: convulsões febris

#### Afeções oculares:

Pouco frequentes: conjuntivites

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequentes: bronquite, tosse

#### Doenças gastrointestinais:

Pouco frequentes: aumento de volume das glândulas parótidas, diarreia, vômitos

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: erupções cutâneas

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: vermelhidão no local da injeção, febre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (retal) ou  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (axilar/oral)

Frequentes: dor e inchaço no local da injeção, febre  $> 39,5^{\circ}\text{C}$  (retal) ou  $> 39^{\circ}\text{C}$  (axilar/oral)

Em geral, a categoria de frequência das reações adversas foi semelhante para a primeira e segunda dose da vacina. Exceto para a dor no local da injeção que foi “Frequente” após a primeira dose da vacina e “Muito frequente” após a segunda dose da vacina.

### ***Informação após a comercialização***

Durante a farmacovigilância pós-comercialização, foram notificadas adicionalmente as seguintes reações adversas após a vacinação com PRIORIX.

Uma vez que estas reações adversas foram notificadas espontaneamente, não é possível estimar as suas frequências com segurança.

#### Infeções e infestações:

Meningite, orquite, epididimite, síndrome tipo papeira, sarampo atenuado ou ligeiro atípico

#### Doenças do sangue e do sistema linfático:

Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica

#### Doença do sistema imunitário:

Reações anafiláticas

Doenças do sistema nervoso:

Mielite transversa, síndrome de Guillain-Barré, neurite periférica, encefalite\*

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Eritema multiforme

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Artralgia, artrite

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Síndrome de Kawasaki

\* A encefalite foi notificada com uma frequência inferior a 1 por 10 milhões de doses. O risco de encefalite após a administração da vacina é muito inferior ao risco de encefalite causada pelas doenças naturais (sarampo: 1 por 1000 a 2000 casos; papeira: 2-4 por 1000 casos; rubéola: aproximadamente 1 por 6000 casos).

A administração intravascular acidental pode originar reações graves ou mesmo choque. As medidas a aplicar de imediato, dependem da gravidade da reação (ver secção 4.4).

#### **4.9 Sobredosagem**

Durante a farmacovigilância pós-comercialização foram notificados casos de sobredosagem (até 2 vezes a dose recomendada). Não foram associadas reações adversas à sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: vacina viral, código ATC: J07BD52

Resposta imunitária em crianças com 12 e mais meses de idade

Nos ensaios clínicos realizados em crianças desde os 12 meses de idade até aos 2 anos de idade, PRIORIX demonstrou ser altamente imunogénico.

A vacinação com uma única dose de PRIORIX induziu anticorpos contra o sarampo em 98,1%, contra a papeira em 94,4% e contra a rubéola em 100% dos indivíduos vacinados que eram anteriormente seronegativos,

Dois anos após a vacinação primária, as taxas de seroconversão foram de 93,4% para o sarampo, 94,4% para a papeira e 100% para a rubéola.

Apesar de não existir informação disponível sobre a eficácia protetora de PRIORIX, a imunogenicidade é aceite como uma indicação de eficácia protetora. Contudo, alguns estudos de campo relataram que a efetividade contra a papeira pode ser menor que as taxas de seroconversão observadas para a papeira.

Resposta imunitária em crianças dos 9 aos 10 meses de idade

Um ensaio clínico envolveu 300 crianças saudáveis dos 9 aos 10 meses de idade aquando a primeira dose de vacina. Destas, 147 indivíduos administraram PRIORIX e VARILRIX concomitantemente. As taxas de seroconversão para o sarampo, papeira e rubéola foram de 92,6%, 91,5% e 100%, respetivamente. As taxas de seroconversão observadas após a segunda dose de PRIORIX, administrada 3 meses após a primeira dose, foram de 100% para o sarampo e 99,2% para a papeira.

Por conseguinte, deve ser administrada uma segunda de PRIORIX, com um intervalo de três meses para se obter respostas imunitárias ótimas.

#### Adolescentes e adultos

A segurança e a imunogenicidade de PRIORIX em adolescentes e adultos não foram estudadas especificamente em ensaios clínicos.

#### Administração por via intramuscular

PRIORIX foi administrado por via intramuscular a um número limitado de indivíduos em ensaios clínicos. As taxas de seroconversão aos três componentes foram comparáveis às observadas após a administração por via subcutânea.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não é necessária a avaliação das propriedades farmacocinéticas em vacinas.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de segurança gerais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

[A ser completado nacionalmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

[A ser completado nacionalmente]

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

A vacina deve ser administrada imediatamente após reconstituição. Se não for possível, deve ser conservada a 2°C-8°C e utilizada nas 8 horas a seguir à reconstituição.

[A ser completado nacionalmente]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[A ser completado nacionalmente]

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

[A ser completado nacionalmente]

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Antes da administração, o solvente e a vacina reconstituída devem ser inspecionados visualmente, a fim de se detetarem quaisquer partículas estranhas e/ou qualquer variação do aspeto físico. No caso de algo ter sido observado o solvente ou a vacina reconstituída devem ser rejeitados.

A vacina deve ser reconstituída adicionando todo o conteúdo do recipiente do solvente, ao frasco para injetáveis que contém o pó. Após a adição do solvente ao pó, a mistura deve ser bem agitada até à completa dissolução do pó no solvente.

A vacina reconstituída pode variar de cor desde cor de pêssego claro até cor-de-rosa forte devido a variações mínimas de pH, sem que haja perda de potência da vacina.

Administrar todo o conteúdo do frasco para injetáveis.

Deve evitar-se o contacto com desinfetantes (ver secção 4.4).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
FRASCO PARA INJETÁVEIS + AMPOLA, EMBALAGEM DE 1, 10, 20, 25, 40, 100**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via subcutânea (SC) ou via intramuscular (IM)  
Pó e solvente para ser reconstituído antes de administrar  
Agitar antes de administrar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

Após reconstituição administrar imediatamente ou em 8 horas se conservado no frigorífico

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar de acordo com as exigências locais

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica  
[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
FRASCO PARA INJETÁVEIS + SERINGA PRÉ-CHEIA  
COM UMA AGULHA SEPARADA: EMBALAGENS DE 20, 40  
COM 2 AGULHAS SEPARADAS: EMBALAGENS DE 1, 10, 25, 100  
SEM AGULHA: EMBALAGEM DE 1, 10, 20, 25, 40, 100**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via subcutânea (SC) ou via intramuscular (IM)  
Pó e solvente para ser reconstituído antes de administrar  
Agitar antes de administrar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

Após reconstituição administrar imediatamente ou em 8 horas se conservado no frigorífico

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar de acordo com as exigências locais

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica  
[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO  
FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

SC ou IM  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 dose  
[A ser completado nacionalmente]

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO  
AMPOLA OU SERINGA COM SOLVENTE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 dose (0,5 ml)

[A ser completado nacionalmente]

**6. OUTRAS**

**FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Leia com atenção todo este folheto antes desta vacina ser administrada a si ou à criança pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para a sua criança. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Priorix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Priorix lhe ser administrado ou à criança
3. Como Priorix é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Priorix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Priorix e para que é utilizado**

Priorix é uma vacina para administração em crianças a partir dos 9 meses de idade, adolescentes e adultos para proteger contra o sarampo, a papeira e a rubéola.

#### **Como funciona Priorix**

Quando um indivíduo é vacinado com Priorix, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) irá produzir anticorpos que conferem proteção ao indivíduo contra a infeção pelos vírus da papeira, sarampo e rubéola.

Embora Priorix contenha vírus vivos, estes são demasiado fracos para causar papeira, sarampo ou rubéola em indivíduos saudáveis.

### **2. O que precisa de saber antes de Priorix lhe ser administrado ou à criança**

#### **Priorix não deve ser administrado**

- se tem ou a criança tem alergia (hipersensibilidade) a qualquer componente desta vacina (indicados na secção 6). Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com prurido, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua;
- se tem ou a criança tem uma alergia conhecida à neomicina (um antibiótico). Uma dermatite de contacto conhecida (erupções cutâneas quando a pele está em contacto direto com alergenais tais como a neomicina) não deverá ser um problema, contudo fale com o seu médico primeiro;
- se tem ou a criança uma infeção grave com temperatura elevada. Nestes casos, a vacinação será adiada até à recuperação. Uma infeção ligeira, como uma constipação não deverá ser um problema, contudo fale com o seu médico primeiro;
- se tem, ou a criança, uma doença ou está a tomar algum medicamento que enfraqueça o sistema imunitário, tais como Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). A administração da vacina a si ou à criança irá depender do nível das suas defesas imunitárias.
- Priorix não deve ser administrado na mulher grávida. A gravidez deve ser evitada durante um mês após a vacinação. No caso de uma vacinação inadvertida de uma mulher grávida com Priorix, isto não deve ser razão para interromper a gravidez.

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de Priorix ser administrado a si ou à criança:

- se tem ou a criança tem problemas no sistema nervoso central, antecedentes de convulsões acompanhadas por febre elevada ou antecedentes familiares de convulsões. No caso de febre elevada após a vacinação, consulte o seu médico imediatamente;
- se já manifestou ou a criança já manifestou alguma vez uma reação alérgica grave às proteínas do ovo;
- se já teve ou a criança já teve algum efeito secundário após a administração da vacinação contra o sarampo, papeira e rubéola que envolveu fazer nódos negros facilmente ou uma hemorragia mais prolongada que o habitual (ver secção 4);
- se tem ou a criança tem as defesas imunitárias enfraquecidas (por exemplo, devido a uma infeção por VIH). Será ou a criança será cuidadosamente monitorizada porque a resposta às vacinas pode não ser suficiente para assegurar uma proteção contra a doença (ver secção 2).

Se for ou a criança for vacinada nas 72 horas após o contacto com um indivíduo com sarampo, Priorix irá conferir alguma proteção contra a doença.

### *Crianças com idade inferior a 12 meses*

As crianças vacinadas durante o seu primeiro ano de vida podem não ficar totalmente protegidas. O médico irá aconselhar se são necessárias doses de vacina adicionais.

Tal como com todas as vacinas, Priorix pode não proteger totalmente todos os indivíduos que são vacinados.

## **Outros medicamentos e Priorix**

Informe o seu médico se estiver, ou a criança, a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos (ou outras vacinas).

Priorix pode ser administrado na mesma altura que receber ou a criança receber outras vacinas recomendadas, tais como vacinas contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa, o *Haemophilus influenzae* do tipo b, a poliomielite oral ou inativada, a hepatite A e B, vacina conjugada contra o meningococo do serogrupo C, a varicela, bem como vacina pneumocócica conjugada 10-valente. As injeções devem ser administradas em locais de injeção diferentes. O médico irá aconselhar-lo(a).

Se não forem administradas na mesma altura, recomenda-se um intervalo de pelo menos um mês entre a administração de Priorix e outras vacinas vivas atenuadas.

O seu médico poderá adiar a vacinação pelo menos por 3 meses, se tiver ou a criança tiver recebido uma transfusão sanguínea ou anticorpos humanos (imunoglobulinas).

Se tiver de ser realizado o teste da tuberculina, este deve ser realizado em qualquer altura antes, simultaneamente com, ou 6 semanas após a vacinação com Priorix.

## **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Priorix não deve ser administrado na mulher grávida. A gravidez deve ser evitada durante um mês após a vacinação. No caso de uma vacinação inadvertida de uma mulher grávida com Priorix, isto não deve ser razão para interromper a gravidez.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes desta vacina lhe ser administrada.

**Priorix contém sorbitol.**

Se foi informado(a) pelo seu médico que tem ou a criança tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de esta vacina ser administrada.

[A ser completado nacionalmente]

**3. Como Priorix é administrado**

Priorix é administrado através de uma injeção por baixo da pele ou num músculo.

Priorix destina-se a crianças a partir dos 9 meses de idade, adolescentes e adultos. A altura e o número de injeções adequados que irão ser administradas a si ou à criança irão ser determinados pelo médico com base nas recomendações oficiais apropriadas.

A vacina não deverá nunca ser administrada numa veia.

**4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos secundários seguintes podem ocorrer com este medicamento:

Os efeitos secundários que ocorreram durante os ensaios clínicos com Priorix foram os seguintes:

- ◆ Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina):
  - vermelhidão no local da injeção
  - febre de 38°C ou superior
  
- ◆ Frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina):
  - dor e inchaço no local da injeção
  - febre superior a 39,5°C
  - erupções na pele (manchas)
  - infeção no trato respiratório superior
  
- ◆ Pouco frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina):
  - infeção no ouvido médio
  - inchaço das glândulas linfáticas (glândulas no pescoço, axilas ou virilhas)
  - perda de apetite
  - nervosismo
  - choro anormal
  - dificuldade em dormir (insónia)
  - olhos vermelhos, irritados e lacrimejantes (conjuntivite)
  - bronquite
  - tosse
  - inchaço das glândulas parótidas (glândulas no pescoço)
  - diarreia
  - vómitos
  
- ◆ Raros (estes podem ocorrer com até 1 em 1.000 doses de vacina):
  - convulsões acompanhadas por febre elevada
  - reações alérgicas

Após a comercialização de Priorix, foram comunicados os seguintes efeitos secundários adicionais em poucas ocasiões:

- inflamação e dor nas articulações
- pontos ou pequenas manchas hemorrágicas ou ficar com nódoas negras com mais facilidade que o normal devido à diminuição do número de plaquetas
- reação alérgica súbita ameaçadora da vida
- inflamação das meninges, cérebro, espinal medula e nervos periféricos, síndrome de Guillain-Barré (paralisia ascendente até à paralisia respiratória)
- síndrome de Kawasaki (os sinais maiores desta doença são por exemplo: febre, erupções cutâneas, inchaço das glândulas linfáticas, inflamação e erupções das membranas da mucosa da boca e garganta)
- eritema multiforme (os sintomas são: manchas vermelhas frequentemente com prurido, semelhantes às erupções cutâneas do sarampo, que começam nos membros e algumas vezes na face e resto do corpo)
- sintomas semelhantes ao sarampo e papeira
- sarampo atenuado
- inchaço doloroso e transitório dos testículos

Se tiver ou a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **5. Como conservar Priorix**

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso na cartonagem a seguir a EXP.

A vacina deve ser administrada imediatamente após reconstituição. Se não for possível, deve ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) e utilizada nas 8 horas a seguir à reconstituição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza ou a criança já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

[A ser completado nacionalmente]

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Priorix**

[A ser completado nacionalmente]

### **Qual o aspeto de Priorix e conteúdo da embalagem**

[A ser completado nacionalmente]

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

[A ser completado nacionalmente]



---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Tal como com todas vacinas injetáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão e tratamento médicos adequados, em caso de ocorrência de um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

Deve deixar-se evaporar o álcool ou outros agentes desinfetantes aplicados na pele, antes de administrar a vacina, uma vez que estes podem inativar os vírus atenuados presentes na vacina.

Priorix não deverá, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravascular.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Antes da administração o solvente e a vacina reconstituída devem ser inspecionados visualmente, a fim de se detetarem quaisquer partículas estranhas e/ou qualquer variação do aspeto físico. No caso de algo ter sido observado o solvente ou a vacina reconstituída devem ser rejeitados.

A vacina deve ser reconstituída adicionando todo o conteúdo do recipiente do solvente, ao frasco para injetáveis que contém o pó. Após a adição do solvente ao pó, a mistura deve ser bem agitada até à completa dissolução do pó no solvente.

A vacina reconstituída pode variar de cor desde cor de pêssego claro até cor-de-rosa forte devido a variações mínimas de pH, sem que haja perda de potência da vacina.

Administrar todo o conteúdo do frasco para injetáveis.

A vacina deve ser administrada imediatamente após reconstituição. Se não for possível, deve ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) e utilizada nas 8 horas a seguir à reconstituição.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Leia com atenção todo este folheto antes desta vacina ser administrada a si ou à criança pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para a sua criança. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Priorix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Priorix lhe ser administrado ou à criança
3. Como Priorix é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Priorix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Priorix e para que é utilizado**

Priorix é uma vacina para administração em crianças a partir dos 9 meses de idade, adolescentes e adultos para proteger contra o sarampo, a papeira e a rubéola.

#### **Como funciona Priorix**

Quando um indivíduo é vacinado com Priorix, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) irá produzir anticorpos que conferem proteção ao indivíduo contra a infeção pelos vírus da papeira, sarampo e rubéola.

Embora Priorix contenha vírus vivos, estes são demasiado fracos para causar papeira, sarampo ou rubéola em indivíduos saudáveis.

### **2. O que precisa de saber antes de Priorix lhe ser administrado ou à criança**

#### **Priorix não deve ser administrado**

- se tem ou a criança tem alergia (hipersensibilidade) a qualquer componente desta vacina (indicados na secção 6). Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com prurido, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua;
- se tem ou a criança tem uma alergia conhecida à neomicina (um antibiótico). Uma dermatite de contacto conhecida (erupções cutâneas quando a pele está em contacto direto com alergenais tais como a neomicina) não deverá ser um problema, contudo fale com o seu médico primeiro;
- se tem ou a criança uma infeção grave com temperatura elevada. Nestes casos, a vacinação será adiada até à recuperação. Uma infeção ligeira, como uma constipação não deverá ser um problema, contudo fale com o seu médico primeiro;
- se tem, ou a criança, uma doença ou está a tomar algum medicamento que enfraqueça o sistema imunitário, tais como Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). A administração da vacina a si ou à criança irá depender do nível das suas defesas imunitárias.

- Priorix não deve ser administrado na mulher grávida. A gravidez deve ser evitada durante um mês após a vacinação. No caso de uma vacinação inadvertida de uma mulher grávida com Priorix, isto não deve ser razão para interromper a gravidez.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de Priorix ser administrado a si ou à criança:

- se tem ou a criança tem problemas no sistema nervoso central, antecedentes de convulsões acompanhadas por febre elevada ou antecedentes familiares de convulsões. No caso de febre elevada após a vacinação, consulte o seu médico imediatamente;
- se já manifestou ou a criança já manifestou alguma vez uma reação alérgica grave às proteínas do ovo;
- se já teve ou a criança já teve algum efeito secundário após a administração da vacinação contra o sarampo, papeira e rubéola que envolveu fazer nódoas negras facilmente ou uma hemorragia mais prolongada que o habitual (ver secção 4);
- se tem ou a criança tem as defesas imunitárias enfraquecidas (por exemplo, devido a uma infeção por VIH). Será ou a criança será cuidadosamente monitorizada porque a resposta às vacinas pode não ser suficiente para assegurar uma proteção contra a doença (ver secção 2).

Se for ou a criança for vacinada nas 72 horas após o contacto com um indivíduo com sarampo, Priorix irá conferir alguma proteção contra a doença.

#### *Crianças com idade inferior a 12 meses*

As crianças vacinadas durante o seu primeiro ano de vida podem não ficar totalmente protegidas. O médico irá aconselhar se são necessárias doses de vacina adicionais.

Tal como com todas as vacinas, Priorix pode não proteger totalmente todos os indivíduos que são vacinados.

### **Outros medicamentos e Priorix**

Informe o seu médico se estiver, ou a criança, a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos (ou outras vacinas).

Priorix pode ser administrado na mesma altura que receber ou a criança receber outras vacinas recomendadas, tais como vacinas contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa, o *Haemophilus influenzae* do tipo b, a poliomielite oral ou inativada, a hepatite A e B, vacina conjugada contra o meningococo do serogrupo C, a varicela, bem como vacina pneumocócica conjugada 10-valente. As injeções devem ser administradas em locais de injeção diferentes. O médico irá aconselhar-lo(a).

Se não forem administradas na mesma altura, recomenda-se um intervalo de pelo menos um mês entre a administração de Priorix e outras vacinas vivas atenuadas.

O seu médico poderá adiar a vacinação pelo menos por 3 meses, se tiver ou a criança tiver recebido uma transfusão sanguínea ou anticorpos humanos (imunoglobulinas).

Se tiver de ser realizado o teste da tuberculina, este deve ser realizado em qualquer altura antes, simultaneamente com, ou 6 semanas após a vacinação com Priorix.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Priorix não deve ser administrado na mulher grávida. A gravidez deve ser evitada durante um mês após a vacinação. No caso de uma vacinação inadvertida de uma mulher grávida com Priorix, isto não deve ser razão para interromper a gravidez.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes desta vacina lhe ser administrada.

### **Priorix contém sorbitol.**

Se foi informado(a) pelo seu médico que tem ou a criança tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de esta vacina ser administrada.

[A ser completado nacionalmente]

### **3. Como Priorix é administrado**

Priorix é administrado através de uma injeção por baixo da pele ou num músculo.

Priorix destina-se a crianças a partir dos 9 meses de idade, adolescentes e adultos. A altura e o número de injeções adequados que irão ser administradas a si ou à criança irão ser determinados pelo médico com base nas recomendações oficiais apropriadas.

A vacina não deverá nunca ser administrada numa veia.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos secundários seguintes podem ocorrer com este medicamento:

Os efeitos secundários que ocorreram durante os ensaios clínicos com Priorix foram os seguintes:

- ◆ Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina):
  - vermelhidão no local da injeção
  - febre de 38°C ou superior
  
- ◆ Frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina):
  - dor e inchaço no local da injeção
  - febre superior a 39,5°C
  - erupções na pele (manchas)
  - infeção no trato respiratório superior
  
- ◆ Pouco frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina):
  - infeção no ouvido médio
  - inchaço das glândulas linfáticas (glândulas no pescoço, axilas ou virilhas)
  - perda de apetite
  - nervosismo
  - choro anormal
  - dificuldade em dormir (insónia)
  - olhos vermelhos, irritados e lacrimejantes (conjuntivite)
  - bronquite
  - tosse
  - inchaço das glândulas parótidas (glândulas no pescoço)
  - diarreia
  - vómitos
  
- ◆ Raros (estes podem ocorrer com até 1 em 1.000 doses de vacina):
  - convulsões acompanhadas por febre elevada
  - reações alérgicas

Após a comercialização de Priorix, foram comunicados os seguintes efeitos secundários adicionais em poucas ocasiões:

- inflamação e dor nas articulações
- pontos ou pequenas manchas hemorrágicas ou ficar com nódoas negras com mais facilidade que o normal devido à diminuição do número de plaquetas
- reação alérgica súbita ameaçadora da vida
- inflamação das meninges, cérebro, espinal medula e nervos periféricos, síndrome de Guillain-Barré (paralisia ascendente até à paralisia respiratória)
- síndrome de Kawasaki (os sinais maiores desta doença são por exemplo: febre, erupções cutâneas, inchaço das glândulas linfáticas, inflamação e erupções das membranas da mucosa da boca e garganta)
- eritema multiforme (os sintomas são: manchas vermelhas frequentemente com prurido, semelhantes às erupções cutâneas do sarampo, que começam nos membros e algumas vezes na face e resto do corpo)
- sintomas semelhantes ao sarampo e papeira
- sarampo atenuado
- inchaço doloroso e transitório dos testículos

Se tiver ou a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **5. Como conservar Priorix**

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso na cartonagem a seguir a EXP.

A vacina deve ser administrada imediatamente após reconstituição. Se não for possível, deve ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) e utilizada nas 8 horas a seguir à reconstituição.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza ou a criança já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

[A ser completado nacionalmente]

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Priorix**

[A ser completado nacionalmente]

### **Qual o aspeto de Priorix e conteúdo da embalagem**

[A ser completado nacionalmente]

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

[A ser completado nacionalmente]

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Tal como com todas vacinas injetáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão e tratamento médicos adequados, em caso de ocorrência de um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

Deve deixar-se evaporar o álcool ou outros agentes desinfetantes aplicados na pele, antes de administrar a vacina, uma vez que estes podem inativar os vírus atenuados presentes na vacina.

Priorix não deverá, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravascular.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Antes da administração o solvente e a vacina reconstituída devem ser inspecionados visualmente, a fim de se detetarem quaisquer partículas estranhas e/ou qualquer variação do aspeto físico. No caso de algo ter sido observado o solvente ou a vacina reconstituída devem ser rejeitados.

A vacina deve ser reconstituída adicionando todo o conteúdo do recipiente do solvente, ao frasco para injetáveis que contém o pó. Após a adição do solvente ao pó, a mistura deve ser bem agitada até à completa dissolução do pó no solvente.

A vacina reconstituída pode variar de cor desde cor de pêssego claro até cor-de-rosa forte devido a variações mínimas de pH, sem que haja perda de potência da vacina.

Administrar todo o conteúdo do frasco para injetáveis.

A vacina deve ser administrada imediatamente após reconstituição. Se não for possível, deve ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) e utilizada nas 8 horas a seguir à reconstituição.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.