

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rotarix suspensão **oral** em aplicador **oral** pré-cheio  
Vacina viva contra o rotavírus

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1,5 ml) contém:

Estirpe RIX4414 do rotavírus humano (viva atenuada) \* não menos que  $10^{6,0}$  DICC<sub>50</sub>

\*Produzido em células Vero

Excipiente com efeito conhecido:

Este produto contém 1.073 mg de sacarose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão **oral**.

Rotarix é um líquido transparente e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rotarix está indicado na imunização ativa de lactentes das 6 às 24 semanas de idade para prevenção de gastroenterites devido à infeção por rotavírus (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

A administração de Rotarix deve ser baseada nas recomendações oficiais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

O esquema de vacinação consiste em duas doses. A primeira dose pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade. Um intervalo de pelo menos 4 semanas deve existir entre as doses. O esquema de vacinação deve preferencialmente ser administrado antes das 16 semanas de idade, mas deve estar completo pelas 24 semanas de idade.

Rotarix pode ser administrado com a mesma posologia em lactentes de pré-termo nascidos, pelo menos, após as 27 semanas de idade gestacional (ver secções 4.8 e 5.1).

Nos ensaios clínicos raramente foi observado o expelir ou a regurgitação da vacina, e nessas circunstâncias não foi administrada uma dose de substituição. Contudo, no caso improvável de um lactente expelir ou regurgitar a maior parte da dose da vacina, pode ser administrada uma única dose de substituição na mesma consulta de vacinação.

Recomenda-se que os lactentes que receberam a primeira dose de Rotarix completem o esquema de 2 doses com Rotarix. Não existe informação sobre a segurança, imunogenicidade ou eficácia quando na primeira dose é administrado Rotarix e na segunda dose é administrada outra vacina contra o rotavírus ou vice-versa.

#### *População pediátrica*

Rotarix não deve ser utilizado em crianças com mais de 24 semanas de idade.

#### Modo de administração

Rotarix destina-se apenas a administração por via **oral**.

### **Rotarix não deve ser injetado em circunstância alguma.**

Para instruções acerca da administração, ver secção 6.6.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade após prévia administração de vacinas contra o rotavírus.

História de intussusceção.

Indivíduos com malformação congénita não corrigida do trato gastrointestinal que poderá predispor para a intussusceção.

Indivíduos com Doença de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) (ver secção 4.8).

A administração de Rotarix deve ser adiada nos indivíduos que apresentem uma doença febril aguda grave. A presença de uma infeção ligeira não constitui uma contraindicação para a imunização.

A administração de Rotarix deve ser adiada nos indivíduos que tenham diarreia ou vómitos.

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

Constitui uma boa prática clínica que a vacinação seja precedida por uma revisão da história médica especialmente em relação às contraindicações e por um exame clínico.

Não há informação sobre a segurança e eficácia de Rotarix nos lactentes com doença gastrointestinal ou atraso de crescimento. A administração de Rotarix pode ser considerada com precaução nestes lactentes, quando, na opinião do médico, não vacinar acarreta um risco maior.

Como medida de precaução, os profissionais de saúde devem fazer o seguimento de algum sintoma indicativo de intussusceção (dores abdominais graves, vómitos persistentes, sangue nas fezes, distensão abdominal e/ou febre elevada) uma vez que a informação dos estudos observacionais de segurança indica um risco de intussusceção aumentado, principalmente nos 7 dias após a administração da vacina contra o rotavírus (ver secção 4.8). Os pais/tutores devem ser aconselhados a notificar imediatamente estes sintomas ao seu profissional de saúde.

Para indivíduos com predisposição para intussusceção, ver secção 4.3.

Não é esperado que a infeção pelo VIH assintomática ou ligeiramente sintomática afete a segurança ou a eficácia de Rotarix. Um ensaio clínico realizado num número limitado de lactentes VIH positivos assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos não demonstrou problemas de segurança aparentes (ver secção 4.8).

A administração de Rotarix em lactentes com imunodeficiência conhecida ou suspeita deve ser baseada numa cuidadosa ponderação dos potenciais benefícios e riscos.

Sabe-se que a excreção do vírus da vacina nas fezes acontece após a vacinação com a excreção máxima à volta do 7º dia. As partículas de antigénio vírico, detetadas por ELISA, foram encontradas em 50% das fezes após a primeira dose da formulação liofilizada de Rotarix e em 4% das fezes após a segunda dose. Quando as fezes foram analisadas para a presença da estirpe da vacina viva, apenas 17% foram positivas. Em dois ensaios clínicos controlados comparativos, a excreção da vacina após a vacinação com a formulação líquida de Rotarix foi comparável à observada após a vacinação com a formulação liofilizada de Rotarix.

Foram observados casos de transmissão deste vírus da vacina excretado para contactos seronegativos dos vacinados sem causar qualquer sintoma clínico.

Rotarix deve ser administrado com precaução nos indivíduos que tenham contactos próximos com imunodeficiências, tais como indivíduos com doenças malignas ou imunocomprometidos por outra causa ou indivíduos a receber tratamento imunossupressor.

O contacto com indivíduos recém-vacinados deve ser feito com cuidados de higiene pessoal (por ex. lavar as mãos após mudar as fraldas à criança).

O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados quando se administra a primo-imunização em lactentes muito prematuros (nascidos  $\leq$  28 semanas de gestação) e particularmente nos que apresentam história prévia de imaturidade respiratória.

Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Poderá não ser atingida uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados (ver secção 5.1).

A extensão da proteção que Rotarix poderá conferir contra outras estirpes de rotavírus que não circulavam nos ensaios clínicos é atualmente desconhecida. Os ensaios clínicos dos quais provem a informação sobre a eficácia foram conduzidos na Europa, América Central, América do Sul, África e Ásia (ver secção 5.1).

Rotarix não protege contra gastroenterites devido a outros patogénios que não o rotavírus.

Não está disponível informação sobre a utilização de Rotarix para a profilaxia após a exposição.

### **Rotarix não deve ser injetado em circunstância alguma.**

A vacina contém sacarose como excipiente. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou deficiência de sacarose-isomaltase não devem tomar esta vacina.

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

Rotarix pode ser administrado concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo vacinas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacina de difteria-tétano-tosse convulsa de célula completa (DTPw), vacina de difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), vacina do *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib), vacina da poliomielite inativada (IPV), vacina da hepatite B (HBV), vacina pneumocócica conjugada e vacina meningocócica conjugada do serogrupo C. Os ensaios clínicos demonstraram que a resposta imunitária e o perfil de segurança das vacinas administradas não era afetado.

A administração concomitante de Rotarix e a vacina da poliomielite oral (OPV) não afeta a resposta imunitária aos antígenos da poliomielite. Apesar da administração concomitante da OPV poder reduzir ligeiramente a resposta imunitária à vacina do rotavírus, num ensaio clínico envolvendo 4.200 indivíduos que receberam Rotarix concomitantemente com a OPV demonstrou-se que a proteção clínica contra as gastroenterites por rotavírus graves é mantida.

Não existem restrições no consumo de alimentos ou líquidos pelos lactentes quer antes quer após a vacinação.

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

Rotarix não se destina a ser administrado no adulto. Não existe informação sobre a utilização de Rotarix durante a gravidez e amamentação.

Com base na evidência gerada nos ensaios clínicos, a amamentação não diminui a proteção contra gastroenterites proporcionada pelo Rotarix. Por conseguinte, a amamentação pode continuar durante o calendário de vacinação.

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

Não relevante.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### **Resumo do perfil de segurança**

O perfil de segurança descrito seguidamente é baseado em informação de ensaios clínicos realizados quer com a formulação liofilizada quer com a formulação líquida de Rotarix.

Num total de quatro ensaios clínicos, foram administradas aproximadamente 3.800 doses da formulação líquida de Rotarix a aproximadamente 1.900 lactentes. Estes ensaios clínicos demonstraram que o perfil de segurança da formulação líquida é comparável ao da formulação liofilizada.

Num total de vinte e três ensaios clínicos, foram administradas aproximadamente 106.000 doses de Rotarix (formulação liofilizada ou líquida) a aproximadamente 51.000 lactentes.

Em três ensaios clínicos controlados por placebo (Finlândia, Índia e Bangladesh), nos quais Rotarix foi administrado sozinho (a administração das vacinas pediátricas de rotina foi reorganizada), a incidência e a gravidade dos acontecimentos solicitados (recolhidos 8 dias após a vacinação), diarreia, vómitos, perda de apetite, febre, irritabilidade e tosse/corrimento nasal não foi significativamente diferente no grupo a receber Rotarix quando comparada ao grupo a receber placebo. Não foi observado aumento na incidência ou gravidade destes acontecimentos com a segunda dose.

Numa análise conjunta de dezassete ensaios clínicos controlados por placebo (Europa, América do Norte, América Latina, Ásia, África), incluindo ensaios clínicos em que Rotarix foi administrado concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina (ver secção 4.5), as seguintes reações

adversas (recolhidas 31 dias após a vacinação) foram consideradas como possivelmente relacionadas com a vacinação.

### **Lista em formato tabular de reações adversas**

As reações adversas notificadas encontram-se listadas de acordo com as seguintes frequências:

As frequências são notificadas como:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

Muito raros ( $< 1/10.000$ )

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia
	Pouco frequentes	Dor abdominal, flatulência
	Muito raros	Intussusceção (ver secção 4.4)
	Desconhecida*	Hematoquezia
	Desconhecida*	Gastroenterites com excreção do vírus da vacina em lactentes com Doença de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Dermatites
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Irritabilidade
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecida*	Apneia em lactentes muito prematuros ( $\leq 28$ semanas de gestação) (ver secção 4.4)

\* Uma vez que estes acontecimentos foram notificados espontaneamente, não é possível estimar as suas frequências com segurança.

### **Descrição de reações adversas selecionadas**

#### Intussusceção

Os dados provenientes de estudos observacionais de segurança realizados em vários países indicam que as vacinas contra o rotavírus apresentam um risco aumentado de intussusceção, principalmente durante o período de 7 dias após a vacinação. Foram observados até 6 casos adicionais por 100.000 lactentes nestes países, contra uma incidência de base de 25 a 101 por 100.000 lactentes (menos de um ano de idade) por ano, respetivamente.

Existe evidência limitada de um aumento do risco menor após a segunda dose.

Permanece pouco claro se a vacina contra o rotavírus afeta a incidência global da intussusceção com base em períodos de seguimento mais prolongados (ver secção 4.4).

### **Outras populações especiais**

#### Segurança em lactentes de pré-termo

Num ensaio clínico, foi administrada a formulação liofilizada de Rotarix a 670 lactentes de pré-termo com 27 a 36 semanas de idade gestacional e 339 receberam placebo. A primeira dose foi administrada

a partir das 6 semanas após o nascimento. As reações adversas graves foram observadas em 5,1% dos indivíduos que administraram Rotarix, comparativamente com 6,8% dos que receberam placebo. Nos indivíduos que receberam Rotarix e placebo foram observadas taxas semelhantes de outros acontecimentos adversos. Não foram notificados casos de intussusceção.

#### Segurança em lactentes com infeção por imunodeficiência humana (VIH)

Num ensaio clínico, foi administrado a formulação liofilizada de Rotarix ou placebo em 100 lactentes com infeção por VIH. O perfil de segurança foi semelhante entre os indivíduos que receberam Rotarix e placebo.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **4.9 Sobredosagem**

Foram notificados alguns casos de sobredosagem. No geral, o perfil de acontecimentos adversos notificados nestes casos foi semelhante ao observado após a administração da dose recomendada de Rotarix.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: vacinas contra a diarreia por rotavírus, código ATC: J07BH01

#### Eficácia protetora da formulação liofilizada

Nos ensaios clínicos, a eficácia foi demonstrada contra as gastroenterites causadas por rotavírus dos genótipos mais frequentes, G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8]. Adicionalmente, foi demonstrada a eficácia contra os genótipos de rotavírus pouco frequentes, G8P[4] (gastroenterites graves) e G12P[6] (quaisquer gastroenterites). Estas estirpes estão em circulação no mundo.

Foram realizados ensaios clínicos na Europa, na América Latina, em África e na Ásia para avaliar a eficácia protetora de Rotarix contra qualquer gastroenterite por rotavírus e gastroenterite por rotavírus grave.

A gravidade das gastroenterites foi definida de acordo com dois critérios diferentes:

- a escala de 20 pontos de Vesikari, esta avalia o quadro clínico completo das gastroenterites por rotavírus tendo em consideração a gravidade e a duração da diarreia e vómitos, a gravidade da febre e da desidratação, bem como a necessidade de tratamento

ou

- a definição de caso clínico com base no critério da Organização Mundial da Saúde (OMS)

A proteção clínica foi avaliada no coorte ATP para a eficácia, que inclui todos os indivíduos do coorte ATP para a segurança que entraram no período de seguimento de eficácia em causa.

#### Eficácia protetora na Europa

Um ensaio clínico realizado na Europa avaliou Rotarix administrado de acordo com os diferentes esquemas de vacinação europeus (2, 3 meses; 2, 4 meses; 3, 4 meses e 3, 5 meses) em aproximadamente 4.000 indivíduos.

Após as duas doses de Rotarix, a eficácia protetora da vacina observada durante o primeiro e segundo ano de vida encontra-se na tabela seguinte:

	<b>1º ano de vida</b> Rotarix N=2.572 Placebo N=1.302		<b>2º ano de vida</b> Rotarix N=2.554 Placebo N=1.294	
<b>Eficácia da vacina (%) contra gastroenterites por rotavírus de qualquer gravidade e graves [IC 95%]</b>				
<b>Genótipo</b>	<b>Qualquer gravidade</b>	<b>Graves†</b>	<b>Qualquer gravidade</b>	<b>Graves†</b>
G1P[8]	95,6 [87,9; 98,8]	96,4 [85,7; 99,6]	82,7 [67,8; 91,3]	96,5 [86,2; 99,6]
G2P[4]	62,0* [<0,0; 94,4]	74,7* [<0,0; 99,6]	57,1 [<0,0; 82,6]	89,9 [9,4; 99,8]
G3P[8]	89,9 [9,5; 99,8]	100 [44,8; 100]	79,7 [<0,0; 98,1]	83,1* [<0,0; 99,7]
G4P[8]	88,3 [57,5; 97,9]	100 [64,9; 100]	69,6* [<0,0; 95,3]	87,3 [<0,0; 99,7]
G9P[8]	75,6 [51,1; 88,5]	94,7 [77,9; 99,4]	70,5 [50,7; 82,8]	76,8 [50,8; 89,7]
Estirpes com genótipo P[8]	88,2 [80,8; 93,0]	96,5 [90,6; 99,1]	75,7 [65,0; 83,4]	87,5 [77,8; 93,4]
Estirpes de rotavírus circulantes	87,1 [79,6; 92,1]	95,8 [89,6; 98,7]	71,9 [61,2; 79,8]	85,6 [75,8; 91,9]
<b>Eficácia da vacina (%) contra gastroenterites por rotavírus que requereram cuidados médicos [IC 95%]</b>				
Estirpes de rotavírus circulantes	91,8 [84; 96,3]		76,2 [63,0; 85,0]	
<b>Eficácia da vacina (%) contra as hospitalizações devido a gastroenterites por rotavírus [IC 95%]</b>				
Estirpes de rotavírus circulantes	100 [81,8; 100]		92,2 [65,6; 99,1]	

† As gastroenterites graves foram definidas como uma pontuação  $\geq 11$  na escala de Vesikari

\* Sem significado estatístico ( $p \geq 0,05$ ). Esta informação deve ser interpretada com precaução

A eficácia da vacina durante o primeiro ano de vida aumentou progressivamente com o aumento da gravidade da doença, atingindo os 100% (IC 95%: 84,7; 100) para uma pontuação  $\geq 17$  na escala de Vesikari.

#### Eficácia protetora na América Latina

Um ensaio clínico realizado na América Latina avaliou Rotarix em mais de 20.000 indivíduos. A gravidade das gastroenterites (GE) foi definida de acordo com os critérios da OMS. A eficácia protetora da vacina contra gastroenterites por rotavírus (RV) graves que requereram hospitalização e/ou tratamento de re-hidratação numa instituição médica e a eficácia da vacina do genótipo específico após as duas doses de Rotarix estão descritos na tabela seguinte:

<b>Genótipo</b>	<b>Gastrenterites por rotavírus graves† (1º ano de vida) Rotarix N=9.009 Placebo N=8.858</b>	<b>Gastrenterites por rotavírus graves† (2º ano de vida) Rotarix N=7.175 Placebo N=7.062</b>
	<b>Eficácia (%) [IC 95%]</b>	<b>Eficácia (%) [IC 95%]</b>
Todas GE por RV	84,7 [71,7; 92,4]	79,0 [66,4; 87,4]
G1P[8]	91,8 [74,1;98,4]	72,4 [34,5;89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3; 99,7]	71,9* [<0,0; 97,1]
G4P[8]	50,8#* [<0,0; 99,2]	63,1 [0,7; 88,2]
G9P[8]	90,6 [61,7; 98,9]	87,7 [72,9; 95,3]
Estirpes com genótipo P[8]	90,9 [79,2; 96,8]	79,5 [67,0; 87,9]

† As gastrenterites graves foram definidas como um episódio de diarreia com ou sem vômitos que requereu hospitalização e/ou tratamento de re-hidratação numa instituição médica (critério da OMS)

\* Sem significado estatístico ( $p \geq 0,05$ ). Esta informação deve ser interpretada com precaução

# O número de casos, em que se basearam as estimativas da eficácia contra G4P[8], foi muito pequeno (1 caso no grupo Rotarix e 2 casos no grupo placebo)

A análise conjunta dos cinco ensaios clínicos\* demonstrou 71,4% (IC 95%: 20,1; 91,1) de eficácia contra as gastrenterites por rotavírus graves (pontuação na escala de Vesikari  $\geq 11$ ) causadas por rotavírus do genótipo G2P[4] durante o primeiro ano de vida.

\* Nestes ensaios clínicos, os pontos estimados e os intervalos de confiança foram, respetivamente: 100% (IC 95%: -1.858,0; 100), 100% (IC 95%: 21,1; 100) e 45,4% (IC 95%: -81,5; 86,6), 74,7 (IC 95%: -386,2; 99,6). Não estava disponível nenhum ponto estimado para o restante ensaio.

### Eficácia protetora em África

Um ensaio clínico realizado em África (Rotarix: N = 2.974; placebo: N = 1.443) avaliou Rotarix administrado aproximadamente às 10 e 14 semanas de idade (2 doses) ou às 6, 10 e 14 semanas de idade (3 doses). A eficácia da vacina contra gastrenterites graves durante o primeiro ano de vida foi de 61,2% (IC 95%: 44,0;73,2). A eficácia protetora da vacina (conjunto das doses) observada contra quaisquer gastrenterites e gastrenterites graves por rotavírus está descrita na tabela seguinte:

<b>Genótipo</b>	<b>Quaisquer gastrenterites por rotavírus Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443</b>	<b>Gastrenterites por rotavírus graves† Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443</b>
	<b>Eficácia (%) [IC 95%]</b>	<b>Eficácia (%) [IC 95%]</b>
G1P[8]	68,3 [53,6;78,5]	56,6 [11,8;78,8]
G2P[4]	49,3 [4,6;73,0]	83,8 [9,6;98,4]
G3P[8]	43,4* [<0,0;83,7]	51,5* [<0,0;96,5]



G8P[4]	38,7* [<0,0;67,8]	63,6 [5,9;86,5]
G9P[8]	41,8* [<0,0;72,3]	56,9* [<0,0;85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7;70,0]	55,5* [<0,0; 82,2]
Estirpes com genótipo P[4]	39,3 [7,7;59,9]	70,9 [37,5;87,0]
Estirpes com genótipo P[6]	46,6 [9,4;68,4]	55,2* [<0,0;81,3]
Estirpes com genótipo P[8]	61,0 [47,3;71,2]	59,1 [32,8;75,3]

† As gastroenterites graves foram definidas como uma pontuação  $\geq 11$  na escala de Vesikari

\* Sem significado estatístico ( $p \geq 0,05$ ). Esta informação deve ser interpretada com precaução

### Eficácia sustentada até aos 3 anos de idade na Ásia

Um ensaio clínico realizado na Ásia (Hong Kong, Singapura e Taiwan) (coorte total de indivíduos vacinados: Rotarix: N= 5.359; placebo: N= 5.349) avaliou Rotarix administrado de acordo com diferentes esquemas (2, 4 meses e idade; 3, 4 meses de idade).

Durante o primeiro ano, significativamente menos indivíduos no grupo de Rotarix notificaram gastroenterites por rotavírus graves causadas pelo tipo selvagem de RV circulante, em comparação com o grupo do placebo, desde das 2 semanas após a Dose 2 até um ano de idade (0,0% versus 0,3%), com uma eficácia da vacina de 100% (IC 95%: 72,2; 100).

A eficácia protetora da vacina após duas doses de Rotarix observada contra as gastroenterites por rotavírus graves até aos 2 anos de idade encontra-se na tabela seguinte:

Eficácia até aos 2 anos de idade Rotarix N= 5.263 Placebo N= 5.256	
Eficácia da vacina (%) contra gastroenterites por rotavírus graves (IC 95%)	
Genótipo	Graves†
G1P[8]	100 (80,8;100)
G2P[4]	100* (<0,0;100)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)
Estirpes com genótipo P[8]	95,8 (83,8;99,5)
Estirpes de rotavírus circulantes	96,1 (85,1;99,5)
Eficácia da vacina (%) contra gastroenterites por rotavírus que requereram hospitalização e/ou tratamento de re-hidratação numa instituição médica (IC 95%)	
Estirpes de rotavírus circulantes	94,2 (82,2;98,8)

† As gastroenterites graves foram definidas como uma pontuação  $\geq 11$  na escala de Vesikari

\* Sem significado estatístico ( $p \geq 0,05$ ). Esta informação deve ser interpretada com precaução

Durante o terceiro ano de vida, não ocorreu nenhum caso de gastroenterites por RV grave no grupo de Rotarix (N=4.222) versus 13 (0,3%) no grupo do placebo (N=4.185). A eficácia da vacina foi de 100%

(IC 95%: 67,5; 100). Os casos de gastroenterites por RV graves foram devido às estirpes de RV G1P[8], G2P[4], G3P[8] e G9P[8]. A incidência de gastroenterites por RV graves associada aos genótipos individualmente foi muito pequena para permitir o cálculo da eficácia. A eficácia contra as gastroenterites por RV graves que requereram hospitalização foi de 100% (IC 95%: 72,4; 100).

#### Eficácia protetora da formulação líquida

Uma vez que resposta imunitária observada após as 2 doses da formulação líquida de Rotarix foi comparável à resposta imunitária observada após as 2 doses da formulação liofilizada de Rotarix, os níveis da eficácia da vacina observados com a formulação liofilizada podem ser extrapolados para a formulação líquida.

#### Resposta imunitária

O mecanismo imunológico pelo qual Rotarix protege contra as gastroenterites por rotavírus não é completamente conhecido. Uma relação entre as respostas dos anticorpos à vacinação de rotavírus e a proteção contra as gastroenterites por rotavírus não foi estabelecida.

A tabela seguinte mostra a percentagem de indivíduos inicialmente seronegativos para o rotavírus (títulos de anticorpos IgA < 20 U/ml) (por ELISA) com títulos de anticorpos IgA antirrotavírus serológicos  $\geq 20$  U/ml um a dois meses após a segunda dose da vacina ou do placebo, como observado nos diferentes ensaios clínicos com a formulação liofilizada de Rotarix.

Esquema de vacinação	Ensaio realizado em	Vacina		Placebo	
		N	% $\geq 20$ U/ml [IC 95%]	N	% $\geq 20$ U/ml [IC 95%]
2, 3 meses	França, Alemanha	239	82,8 [77,5; 87,4]	127	8,7 [4,4; 15,0]
2, 4 meses	Espanha	186	85,5 [79,6; 90,2]	89	12,4 [6,3; 21,0]
3, 5 meses	Finlândia, Itália	180	94,4 [90,0; 97,3]	114	3,5 [1,0; 8,7]
3, 4 meses	Republica Checa	182	84,6 [78,5; 89,5]	90	2,2 [0,3; 7,8]
2, 3 a 4 meses	América Latina; 11 países	393	77,9% [73,8; 81,6]	341	15,1% [11,7; 19,0]
10, 14 semanas e 6, 10, 14 semanas (Em conjunto)	África do Sul, Malawi	221	58,4 [51,6; 64,9]	111	22,5 [15,1; 31,4]

Em três ensaios clínicos controlados comparativos, a resposta imunitária obtida com formulação líquida de Rotarix foi comparável à obtida com a formulação liofilizada de Rotarix.

#### Resposta imunológica em lactentes de pré-termo

Num ensaio clínico realizado em lactentes de pré-termo nascidos depois de pelo menos 27 semanas de idade gestacional, a imunogenicidade de Rotarix foi avaliada num subgrupo de 147 indivíduos e demonstrou-se que Rotarix é imunogénico nesta população; 85,7% (IC 95%: 79,0; 90,9) dos indivíduos obtiveram títulos de anticorpos IgA antirrotavírus séricos  $\geq 20$  U/ml (por ELISA) um mês após a segunda dose da vacina.

## Efetividade

Em estudos observacionais, a efetividade da vacina foi demonstrada contra as gastroenterites graves que originam hospitalização devido aos genótipos frequentes do rotavírus G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] bem como aos genótipos menos frequentes do rotavírus G9P[4] e G9P[6]. Todas estas estirpes circulam mundialmente.

### Efetividade após 2 doses na prevenção de GE por RV que requerem hospitalização

<b>Países Período</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>N<sup>(1)</sup> (casos/controles)</b>	<b>Estirpes</b>	<b>Efetividade % [IC 95%]</b>
<b>Países de rendimentos elevados</b>				
Bélgica 2008- 2010 <sup>(2)</sup>	< 4 ans 3-11 m	160/198	Todas	90 [81;95] 91 [75;97]
	< 4 ans	41/53	G1P[8]	95 [78;99]
	< 4 ans 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64;94] 83 [11;96] <sup>(3)</sup>
	< 4 ans	12/13	G3P[8]	87* [<0;98] <sup>(3)</sup>
	< 4 ans	16/17	G4P[8]	90 [19;99] <sup>(3)</sup>
Singapura 2008- 2010 <sup>(2)</sup>	< 5 ans	136/272	Todas	84 [32;96]
		89/89	G1P[8]	91 [30;99]
Taiwan 2009-2011	< 3 ans	275/1,623 <sup>(4)</sup>	Todas G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
EUA 2010-2011	< 2 ans	85/1,062 <sup>(5)</sup>	Todas G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]
	8-11 m		Todas	89 [48;98]
EUA 2009-2011	< 5 ans	74/255 <sup>(4)</sup>	G3P[8]	68 [34;85]
<b>Países de rendimentos médios</b>				
Bolívia 2010-2011	< 3 ans 6-11 m	300/974	Todas	77 [65;84] <sup>(6)</sup> 77 [51;89]
			G9P[8]	85 [69;93] 90 [65;97]
	< 3 ans		G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
			G9P[6]	87 [19;98]
Brasil 2008-2011	< 2 ans	115/1,481	Todas	72 [44;85] <sup>(6)</sup>
			G1P[8]	89 [78;95]
			G2P[4]	76 [64;84]
Brasil 2008-2009 <sup>(2)</sup>	< 3 ans 3-11 m	249/249 <sup>(5)</sup>	Todas	76 [58;86] 96 [68;99]
	< 3 ans 3-11 m	222/222 <sup>(5)</sup>	G2P[4]	75 [57;86] 95 [66;99] <sup>(3)</sup>

El Salvador 2007-2009	< 2 ans 6-11 m	251/770 <sup>(5)</sup>	Todas	76 [64;84] <sup>(6)</sup> 83 [68;91]
Guatemala 2012-2013	< 4 ans	ND <sup>(7)</sup>	Todas	63 [23;82]
México 2010	< 2 ans	9/17 <sup>(5)</sup>	G9P[4]	94 [16;100]
<b>Países de rendimentos baixos</b>				
Malawi 2012-2014	< 2 ans	81/234 <sup>(5)</sup>	Todas	63 [23;83]

m: meses

ans: anos

\* Sem significado estatístico ( $P \geq 0,05$ ). Estes dados devem ser interpretados com precaução.

(1) É incluído o número dos casos de vacinação completa (2 doses) e de não vacinados e controlos.

(2) Estudos patrocinados pela GSK

(3) Dados de uma análise *post-hoc*

(4) A efetividade da vacina foi calculada utilizando os participantes de controlo do hospital negativos ao rotavírus (as estimativas de Taiwan foram calculadas utilizando a combinação dos participantes de controlo do hospital negativos ao rotavírus e os participantes de controlo do hospital sem diarreia).

(5) A efetividade da vacina foi calculada utilizando os controlos de proximidade.

(6) Nos indivíduos que não receberam o esquema de vacinação completo, a efetividade após uma dose variou de 51% (IC 95%: 26;67, El Salvador) até (IC 95%: 37; 75, Brasil).

(7) ND: não disponível. A estimativa da efetividade da vacina baseia-se em 41 casos de vacinação completa e em 175 controlos com vacinação completa

### Impacto na mortalidade<sup>§</sup>

Os estudos de impacto com Rotarix realizados no Panamá, Brasil e México mostraram uma diminuição em todos os casos de mortalidade devido a diarreia, variando de 17% a 73% em crianças com menos de 5 anos de idade, no período de 2 a 4 anos após a introdução da vacina.

### Impacto na hospitalização<sup>§</sup>

Num estudo retrospectivo com bases de dados na Bélgica realizado em crianças com idade igual e inferior a 5 anos, o impacto direto e indireto da vacinação com Rotarix nas hospitalizações relacionadas com o rotavírus variou de 64% (IC 95%: 49;76) a 80% (IC 95%: 77;83), dois anos após a introdução da vacina. Estudos idênticos realizados na Arménia, Austrália, Brasil, Canadá, El Salvador e Zâmbia mostraram uma redução de 45% a 93% entre 2 e 4 anos após a introdução da vacina.

Adicionalmente, nove estudos de impacto relativo a todas as causas de hospitalização devido a diarreia realizados em África e na América Latina mostraram uma redução de 14% a 57% entre 2 e 5 anos após a introdução da vacina.

<sup>§</sup>NOTA: Os estudos de impacto destinam-se a estabelecer uma relação temporal e não uma relação causal entre a doença e a vacinação. As flutuações naturais da incidência da doença podem também influenciar o efeito temporal observado.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável.

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

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

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

Sacarose  
Adipato dissódico  
Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)  
Água esterilizada

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.  
Após abertura, a vacina deve ser administrada imediatamente.

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

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).  
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

1,5 ml de suspensão **oral** num aplicador **oral** pré-cheio (vidro tipo I) com travão de êmbolo (borracha butílica) e uma cápsula de fecho protetora no topo (borracha butílica) em embalagens de 1, 5, 10 ou 25.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

A vacina apresenta-se como um líquido transparente e incolor, sem partículas soltas visíveis, para administração **oral**.

A vacina está pronta a utilizar (não é necessário reconstituição ou diluição).  
A vacina destina-se apenas a ser administrada **oralmente** sem misturar com quaisquer outras vacinas ou soluções.

A vacina deve ser inspecionada visualmente para verificar partículas estranhas e/ou alteração do aspeto. No caso de alguma destas situações ser observada, a vacina deverá ser eliminada.

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

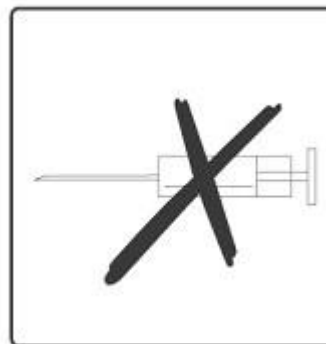
## Instruções de administração da vacina:



1. Retirar a cápsula de fecho protetora do topo do aplicador oral.



2. Esta vacina destina-se **apenas a administração por via oral**. A criança deve estar sentada e reclinada. Administrar **oralmente** (isto é, na boca da criança, para o interior da bochecha) todo o conteúdo do aplicador oral.



3. **Não injetar.**

Eliminar o aplicador **oral** vazio e a cápsula de fecho protetora em contentores de lixo biológico aprovados de acordo com as exigências locais.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Bélgica

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

EU/1/05/330/005  
EU/1/05/330/006  
EU/1/05/330/007  
EU/1/05/330/008

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

Data da primeira autorização: 21 de fevereiro de 2006  
Data da última renovação: 14 de janeiro de 2016

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

17/04/2018

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rotarix suspensão **oral**  
Vacina viva contra o rotavírus

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

1 dose (1,5 ml) contém:

Estirpe RIX4414 do rotavírus humano (viva atenuada) \* não menos que  $10^{6,0}$  DICC<sub>50</sub>

\*Produzido em células Vero

Excipientes com efeito conhecido:  
Este produto contém 1.073 mg de sacarose (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Suspensão **oral**.  
Rotarix é um líquido transparente e incolor.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Rotarix está indicado na imunização ativa de lactentes das 6 às 24 semanas de idade para prevenção de gastroenterites devido à infeção por rotavírus (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

A administração de Rotarix deve ser baseada nas recomendações oficiais.

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

#### Posologia

O esquema de vacinação consiste em duas doses. A primeira dose pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade. Um intervalo de pelo menos 4 semanas deve existir entre as doses. O esquema de vacinação deve preferencialmente ser administrado antes das 16 semanas de idade, mas deve estar completo pelas 24 semanas de idade.

Rotarix pode ser administrado com a mesma posologia em lactentes de pré-termo nascidos, pelo menos, após as 27 semanas de idade gestacional (ver secções 4.8 e 5.1).

Nos ensaios clínicos raramente foi observado o expelir ou a regurgitação da vacina, e nessas circunstâncias não foi administrada uma dose de substituição. Contudo, no caso improvável de um lactente expelir ou regurgitar a maior parte da dose da vacina, pode ser administrada uma única dose de substituição na mesma consulta de vacinação.

Recomenda-se que os lactentes que receberam a primeira dose de Rotarix completem o esquema de 2 doses com Rotarix. Não existe informação sobre a segurança, imunogenicidade ou eficácia quando na primeira dose é administrado Rotarix e na segunda dose é administrada outra vacina contra o rotavírus ou vice-versa.

#### *População pediátrica*

Rotarix não deve ser utilizado em crianças com mais de 24 semanas de idade.

#### Modo de administração

Rotarix destina-se apenas a administração por via **oral**.

### **Rotarix não deve ser injetado em circunstância alguma.**

Para instruções acerca da administração, ver secção 6.6.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade após prévia administração de vacinas contra o rotavírus.

História de intussusceção.

Indivíduos com malformação congénita não corrigida do trato gastrointestinal que poderá predispor para a intussusceção.

Indivíduos com Doença de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) (ver secção 4.8).

A administração de Rotarix deve ser adiada nos indivíduos que apresentem uma doença febril aguda grave. A presença de uma infeção ligeira não constitui uma contraindicação para a imunização.

A administração de Rotarix deve ser adiada nos indivíduos que tenham diarreia ou vómitos.

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

Constitui uma boa prática clínica que a vacinação seja precedida por uma revisão da história médica especialmente em relação às contraindicações e por um exame clínico.

Não há informação sobre a segurança e eficácia de Rotarix nos lactentes com doença gastrointestinal ou atraso de crescimento. A administração de Rotarix pode ser considerada com precaução nestes lactentes, quando, na opinião do médico, não vacinar acarreta um risco maior.

Como medida de precaução, os profissionais de saúde devem fazer o seguimento de algum sintoma indicativo de intussusceção (dores abdominais graves, vómitos persistentes, sangue nas fezes, distensão abdominal e/ou febre elevada) uma vez que a informação dos estudos observacionais de segurança indica um risco de intussusceção aumentado, principalmente nos 7 dias após a administração da vacina contra o rotavírus (ver secção 4.8). Os pais/tutores devem ser aconselhados a notificar imediatamente estes sintomas ao seu profissional de saúde.

Para indivíduos com predisposição para intussusceção, ver secção 4.3.



Não é esperado que a infeção pelo VIH assintomática ou ligeiramente sintomática afete a segurança ou a eficácia de Rotarix. Um ensaio clínico realizado num número limitado de lactentes VIH positivos assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos não demonstrou problemas de segurança aparentes (ver secção 4.8).

A administração de Rotarix em lactentes com imunodeficiência conhecida ou suspeita deve ser baseada numa cuidadosa ponderação dos potenciais benefícios e riscos.

Sabe-se que a excreção do vírus da vacina nas fezes acontece após a vacinação com a excreção máxima à volta do 7º dia. As partículas de antigénio vírico, detetadas por ELISA, foram encontradas em 50% das fezes após a primeira dose da formulação liofilizada de Rotarix e em 4% das fezes após a segunda dose. Quando as fezes foram analisadas para a presença da estirpe da vacina viva, apenas 17% foram positivas. Em dois ensaios clínicos controlados comparativos, a excreção da vacina após a vacinação com a formulação líquida de Rotarix foi comparável à observada após a vacinação com a formulação liofilizada de Rotarix.

Foram observados casos de transmissão deste vírus da vacina excretado para contactos seronegativos dos vacinados sem causar qualquer sintoma clínico.

Rotarix deve ser administrado com precaução nos indivíduos que tenham contactos próximos com imunodeficiências, tais como indivíduos com doenças malignas ou imunocomprometidos por outra causa ou indivíduos a receber tratamento imunossupressor.

O contacto com indivíduos recém-vacinados deve ser feito com cuidados de higiene pessoal (por ex. lavar as mãos após mudar as fraldas à criança).

O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados quando se administra a primo-imunização em lactentes muito prematuros (nascidos  $\leq$  28 semanas de gestação) e particularmente nos que apresentam história prévia de imaturidade respiratória.

Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Poderá não ser atingida uma resposta imunitária protetora em todos os indivíduos vacinados (ver secção 5.1).

A extensão da proteção que Rotarix poderá conferir contra outras estirpes de rotavírus que não circulavam nos ensaios clínicos é atualmente desconhecida. Os ensaios clínicos dos quais provem a informação sobre a eficácia foram conduzidos na Europa, América Central, América do Sul, África e Ásia (ver secção 5.1).

Rotarix não protege contra gastroenterites devido a outros patogénios que não o rotavírus.

Não está disponível informação sobre a utilização de Rotarix para a profilaxia após a exposição.

### **Rotarix não deve ser injetado em circunstância alguma.**

A vacina contém sacarose como excipiente. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou deficiência de sacarose-isomaltase não devem tomar esta vacina.

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

Rotarix pode ser administrado concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo vacinas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacina de difteria-tétano-tosse convulsa de célula completa (DTPw), vacina de difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), vacina do *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib), vacina da poliomielite inativada (IPV), vacina da hepatite B (HBV), vacina pneumocócica conjugada e vacina meningocócica conjugada do serogrupo C. Os ensaios clínicos demonstraram que a resposta imunitária e o perfil de segurança das vacinas administradas não era afetado.

A administração concomitante de Rotarix e a vacina da poliomielite oral (OPV) não afeta a resposta imunitária aos antígenos da poliomielite. Apesar da administração concomitante da OPV poder reduzir ligeiramente a resposta imunitária à vacina do rotavírus, num ensaio clínico envolvendo 4.200 indivíduos que receberam Rotarix concomitantemente com a OPV demonstrou-se que a proteção clínica contra as gastroenterites por rotavírus graves é mantida.

Não existem restrições no consumo de alimentos ou líquidos pelos lactentes quer antes quer após a vacinação.

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

Rotarix não se destina a ser administrado no adulto. Não existe informação sobre a utilização de Rotarix durante a gravidez e amamentação.

Com base na evidência gerada nos ensaios clínicos, a amamentação não diminui a proteção contra gastroenterites proporcionada pelo Rotarix. Por conseguinte, a amamentação pode continuar durante o calendário de vacinação.

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

Não relevante.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### **Resumo do perfil de segurança**

O perfil de segurança descrito seguidamente é baseado em informação de ensaios clínicos realizados quer com a formulação liofilizada quer com a formulação líquida de Rotarix.

Num total de quatro ensaios clínicos, foram administradas aproximadamente 3.800 doses da formulação líquida de Rotarix a aproximadamente 1.900 lactentes. Estes ensaios clínicos demonstraram que o perfil de segurança da formulação líquida é comparável ao da formulação liofilizada.

Num total de vinte e três ensaios clínicos, foram administradas aproximadamente 106.000 doses de Rotarix (formulação liofilizada ou líquida) a aproximadamente 51.000 lactentes.

Em três ensaios clínicos controlados por placebo (Finlândia, Índia e Bangladesh), nos quais Rotarix foi administrado sozinho (a administração das vacinas pediátricas de rotina foi reorganizada), a incidência e a gravidade dos acontecimentos solicitados (recolhidos 8 dias após a vacinação), diarreia, vómitos, perda de apetite, febre, irritabilidade e tosse/corrimento nasal não foi significativamente diferente no grupo a receber Rotarix quando comparada ao grupo a receber placebo. Não foi observado aumento na incidência ou gravidade destes acontecimentos com a segunda dose.

Numa análise conjunta de dezassete ensaios clínicos controlados por placebo (Europa, América do Norte, América Latina, Ásia, África), incluindo ensaios clínicos em que Rotarix foi administrado concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina (ver secção 4.5), as seguintes reações

adversas (recolhidas 31 dias após a vacinação) foram consideradas como possivelmente relacionadas com a vacinação.

### **Lista em formato tabular de reações adversas**

As reações adversas notificadas encontram-se listadas de acordo com as seguintes frequências:

As frequências são notificadas como:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

Muito raros ( $< 1/10.000$ )

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia
	Pouco frequentes	Dor abdominal, flatulência
	Muito raros	Intussusceção (ver secção 4.4)
	Desconhecida*	Hematoquezia
	Desconhecida*	Gastroenterites com excreção do vírus da vacina em lactentes com Doença de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Dermatites
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Irritabilidade
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecida*	Apneia em lactentes muito prematuros ( $\leq 28$ semanas de gestação) (ver secção 4.4)

\* Uma vez que estes acontecimentos foram notificados espontaneamente, não é possível estimar as suas frequências com segurança.

### **Descrição de reações adversas selecionadas**

#### Intussusceção

Os dados provenientes de estudos observacionais de segurança realizados em vários países indicam que as vacinas contra o rotavírus apresentam um risco aumentado de intussusceção, principalmente durante o período de 7 dias após a vacinação. Foram observados até 6 casos adicionais por 100.000 lactentes nestes países, contra uma incidência de base de 25 a 101 por 100.000 lactentes (menos de um ano de idade) por ano, respetivamente.

Existe evidência limitada de um aumento do risco menor após a segunda dose.

Permanece pouco claro se a vacina contra o rotavírus afeta a incidência global da intussusceção com base em períodos de seguimento mais prolongados (ver secção 4.4).

### **Outras populações especiais**

#### Segurança em lactentes de pré-termo

Num ensaio clínico, foi administrada a formulação liofilizada de Rotarix a 670 lactentes de pré-termo com 27 a 36 semanas de idade gestacional e 339 receberam placebo. A primeira dose foi administrada

a partir das 6 semanas após o nascimento. As reações adversas graves foram observadas em 5,1% dos indivíduos que administraram Rotarix, comparativamente com 6,8% dos que receberam placebo. Nos indivíduos que receberam Rotarix e placebo foram observadas taxas semelhantes de outros acontecimentos adversos. Não foram notificados casos de intussusceção.

#### Segurança em lactentes com infeção por imunodeficiência humana (VIH)

Num ensaio clínico, foi administrado a formulação liofilizada de Rotarix ou placebo em 100 lactentes com infeção por VIH. O perfil de segurança foi semelhante entre os indivíduos que receberam Rotarix e placebo.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **4.9 Sobredosagem**

Foram notificados alguns casos de sobredosagem. No geral, o perfil de acontecimentos adversos notificados nestes casos foi semelhante ao observado após a administração da dose recomendada de Rotarix.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: vacinas contra a diarreia por rotavírus, código ATC: J07BH01

#### Eficácia protetora da formulação liofilizada

Nos ensaios clínicos, a eficácia foi demonstrada contra as gastroenterites causadas por rotavírus dos genótipos mais frequentes, G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8]. Adicionalmente, foi demonstrada a eficácia contra os genótipos de rotavírus pouco frequentes, G8P[4] (gastroenterites graves) e G12P[6] (quaisquer gastroenterites). Estas estirpes estão em circulação no mundo.

Foram realizados ensaios clínicos na Europa, na América Latina, em África e na Ásia para avaliar a eficácia protetora de Rotarix contra qualquer gastroenterite por rotavírus e gastroenterite por rotavírus grave.

A gravidade das gastroenterites foi definida de acordo com dois critérios diferentes:

- a escala de 20 pontos de Vesikari, esta avalia o quadro clínico completo das gastroenterites por rotavírus tendo em consideração a gravidade e a duração da diarreia e vômitos, a gravidade da febre e da desidratação, bem como a necessidade de tratamento

ou

- a definição de caso clínico com base no critério da Organização Mundial da Saúde (OMS)

A proteção clínica foi avaliada no coorte ATP para a eficácia, que inclui todos os indivíduos do coorte ATP para a segurança que entraram no período de seguimento de eficácia em causa.

#### Eficácia protetora na Europa

Um ensaio clínico realizado na Europa avaliou Rotarix administrado de acordo com os diferentes esquemas de vacinação europeus (2, 3 meses; 2, 4 meses; 3, 4 meses e 3, 5 meses) em aproximadamente 4.000 indivíduos.

Após as duas doses de Rotarix, a eficácia protetora da vacina observada durante o primeiro e segundo ano de vida encontra-se na tabela seguinte:

	<b>1º ano de vida</b> Rotarix N=2.572 Placebo N=1.302		<b>2º ano de vida</b> Rotarix N=2.554 Placebo N=1.294	
<b>Eficácia da vacina (%) contra gastroenterites por rotavírus de qualquer gravidade e graves [IC 95%]</b>				
<b>Genótipo</b>	<b>Qualquer gravidade</b>	<b>Graves†</b>	<b>Qualquer gravidade</b>	<b>Graves†</b>
G1P[8]	95,6 [87,9; 98,8]	96,4 [85,7; 99,6]	82,7 [67,8; 91,3]	96,5 [86,2; 99,6]
G2P[4]	62,0* [<0,0; 94,4]	74,7* [<0,0; 99,6]	57,1 [<0,0; 82,6]	89,9 [9,4; 99,8]
G3P[8]	89,9 [9,5; 99,8]	100 [44,8; 100]	79,7 [<0,0; 98,1]	83,1* [<0,0; 99,7]
G4P[8]	88,3 [57,5; 97,9]	100 [64,9; 100]	69,6* [<0,0; 95,3]	87,3 [<0,0; 99,7]
G9P[8]	75,6 [51,1; 88,5]	94,7 [77,9; 99,4]	70,5 [50,7; 82,8]	76,8 [50,8; 89,7]
Estirpes com genótipo P[8]	88,2 [80,8; 93,0]	96,5 [90,6; 99,1]	75,7 [65,0; 83,4]	87,5 [77,8; 93,4]
Estirpes de rotavírus circulantes	87,1 [79,6; 92,1]	95,8 [89,6; 98,7]	71,9 [61,2; 79,8]	85,6 [75,8; 91,9]
<b>Eficácia da vacina (%) contra gastroenterites por rotavírus que requereram cuidados médicos [IC 95%]</b>				
Estirpes de rotavírus circulantes	91,8 [84; 96,3]		76,2 [63,0; 85,0]	
<b>Eficácia da vacina (%) contra as hospitalizações devido a gastroenterites por rotavírus [IC 95%]</b>				
Estirpes de rotavírus circulantes	100 [81,8; 100]		92,2 [65,6; 99,1]	

† As gastroenterites graves foram definidas como uma pontuação  $\geq 11$  na escala de Vesikari

\* Sem significado estatístico ( $p \geq 0,05$ ). Esta informação deve ser interpretada com precaução

A eficácia da vacina durante o primeiro ano de vida aumentou progressivamente com o aumento da gravidade da doença, atingindo os 100% (IC 95%: 84,7; 100) para uma pontuação  $\geq 17$  na escala de Vesikari.

#### Eficácia protetora na América Latina

Um ensaio clínico realizado na América Latina avaliou Rotarix em mais de 20.000 indivíduos. A gravidade das gastroenterites (GE) foi definida de acordo com os critérios da OMS. A eficácia protetora da vacina contra gastroenterites por rotavírus (RV) graves que requereram hospitalização e/ou tratamento de re-hidratação numa instituição médica e a eficácia da vacina do genótipo específico após as duas doses de Rotarix estão descritos na tabela seguinte:

<b>Genótipo</b>	<b>Gastrenterites por rotavírus graves† (1º ano de vida) Rotarix N=9.009 Placebo N=8.858</b>	<b>Gastrenterites por rotavírus graves† (2º ano de vida) Rotarix N=7.175 Placebo N=7.062</b>
	<b>Eficácia (%) [IC 95%]</b>	<b>Eficácia (%) [IC 95%]</b>
Todas GE por RV	84,7 [71,7; 92,4]	79,0 [66,4; 87,4]
G1P[8]	91,8 [74,1;98,4]	72,4 [34,5;89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3; 99,7]	71,9* [<0,0; 97,1]
G4P[8]	50,8#* [<0,0; 99,2]	63,1 [0,7; 88,2]
G9P[8]	90,6 [61,7; 98,9]	87,7 [72,9; 95,3]
Estirpes com genótipo P[8]	90,9 [79,2; 96,8]	79,5 [67,0; 87,9]

† As gastrenterites graves foram definidas como um episódio de diarreia com ou sem vômitos que requereu hospitalização e/ou tratamento de re-hidratação numa instituição médica (critério da OMS)

\* Sem significado estatístico ( $p \geq 0,05$ ). Esta informação deve ser interpretada com precaução

# O número de casos, em que se basearam as estimativas da eficácia contra G4P[8], foi muito pequeno (1 caso no grupo Rotarix e 2 casos no grupo placebo)

A análise conjunta dos cinco ensaios clínicos\* demonstrou 71,4% (IC 95%: 20,1; 91,1) de eficácia contra as gastrenterites por rotavírus graves (pontuação na escala de Vesikari  $\geq 11$ ) causadas por rotavírus do genótipo G2P[4] durante o primeiro ano de vida.

\* Nestes ensaios clínicos, os pontos estimados e os intervalos de confiança foram, respetivamente: 100% (IC 95%: -1.858,0; 100), 100% (IC 95%: 21,1; 100) e 45,4% (IC 95%: -81,5; 86,6), 74,7 (IC 95%: -386,2; 99,6). Não estava disponível nenhum ponto estimado para o restante ensaio.

### Eficácia protetora em África

Um ensaio clínico realizado em África (Rotarix: N = 2.974; placebo: N = 1.443) avaliou a Rotarix administrado aproximadamente às 10 e 14 semanas de idade (2 doses) ou às 6, 10 e 14 semanas de idade (3 doses). A eficácia da vacina contra gastrenterites graves durante o primeiro ano de vida foi de 61,2% (IC 95%: 44,0;73,2). A eficácia protetora da vacina (conjunto das doses) observada contra quaisquer gastrenterites e gastrenterites graves por rotavírus está descrita na tabela seguinte:

<b>Genótipo</b>	<b>Quaisquer gastrenterites por rotavírus Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443</b>	<b>Gastrenterites por rotavírus graves† Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443</b>
	<b>Eficácia (%) [IC 95% ]</b>	<b>Eficácia (%) [IC 95%]</b>
G1P[8]	68,3 [53,6;78,5]	56,6 [11,8;78,8]
G2P[4]	49,3 [4,6;73,0]	83,8 [9,6;98,4]
G3P[8]	43,4* [<0,0;83,7]	51,5* [<0,0;96,5]

G8P[4]	38,7* [<0,0;67,8]	63,6 [5,9;86,5]
G9P[8]	41,8* [<0,0;72,3]	56,9* [<0,0;85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7;70,0]	55,5* [<0,0; 82,2]
Estirpes com genótipo P[4]	39,3 [7,7;59,9]	70,9 [37,5;87,0]
Estirpes com genótipo P[6]	46,6 [9,4;68,4]	55,2* [<0,0;81,3]
Estirpes com genótipo P[8]	61,0 [47,3;71,2]	59,1 [32,8;75,3]

† As gastroenterites graves foram definidas como uma pontuação  $\geq 11$  na escala de Vesikari

\* Sem significado estatístico ( $p \geq 0,05$ ). Esta informação deve ser interpretada com precaução

#### Eficácia sustentada até aos 3 anos de idade na Ásia

Um ensaio clínico realizado na Ásia (Hong Kong, Singapura e Taiwan) (coorte total de indivíduos vacinados: Rotarix: N: 5.359; placebo: N: 5.349) avaliou Rotarix administrado de acordo com diferentes esquemas (2, 4 meses e idade; 3, 4 meses de idade).

Durante o primeiro ano, significativamente menos indivíduos no grupo de Rotarix notificaram gastroenterites por rotavírus graves causadas pelo tipo selvagem de RV circulante, em comparação com o grupo do placebo, desde das 2 semanas após a Dose 2 até um ano de idade (0,0% versus 0,3%), com uma eficácia da vacina de 100% (IC 95%: 72,2; 100).

A eficácia protetora da vacina após duas doses de Rotarix observada contra as gastroenterites por rotavírus graves até aos 2 anos de idade encontra-se na tabela seguinte:

Eficácia até aos 2 anos de idade Rotarix N= 5.263 Placebo N= 5.256	
Eficácia da vacina (%) contra gastroenterites por rotavírus graves (IC 95%)	
Genótipo	Graves†
G1P[8]	100 (80,8;100)
G2P[4]	100* (<0,0;100)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)
Estirpes com genótipo P[8]	95,8 (83,8;99,5)
Estirpes de rotavírus circulantes	96,1 (85,1;99,5)
Eficácia da vacina (%) contra gastroenterites por rotavírus que requereram hospitalização e/ou tratamento de re-hidratação numa instituição médica (IC 95%)	
Estirpes de rotavírus circulantes	94,2 (82,2;98,8)

† As gastroenterites graves foram definidas como uma pontuação  $\geq 11$  na escala de Vesikari

\* Sem significado estatístico ( $p \geq 0,05$ ). Esta informação deve ser interpretada com precaução

Durante o terceiro ano de vida, não ocorreu nenhum caso de gastroenterites por RV grave no grupo de Rotarix (N=4.222) versus 13 (0,3%) no grupo do placebo (N=4.185). A eficácia da vacina foi de 100%

(IC 95%: 67,5; 100). Os casos de gastroenterites por RV graves foram devido às estirpes de RV G1P[8], G2P[4], G3P[8] e G9P[8]. A incidência de gastroenterites por RV graves associada aos genótipos individualmente foi muito pequena para permitir o cálculo da eficácia. A eficácia contra as gastroenterites por RV graves que requereram hospitalização foi de 100% (IC 95%: 72,4; 100).

#### Eficácia protetora da formulação líquida

Uma vez que resposta imunitária observada após as 2 doses da formulação líquida de Rotarix foi comparável à resposta imunitária observada após as 2 doses da formulação liofilizada de Rotarix, os níveis da eficácia da vacina observados com a formulação liofilizada podem ser extrapolados para a formulação líquida.

#### Resposta imunitária

O mecanismo imunológico pelo qual Rotarix protege contra as gastroenterites por rotavírus não é completamente conhecido. Uma relação entre as respostas dos anticorpos à vacinação de rotavírus e a proteção contra as gastroenterites por rotavírus não foi estabelecida.

A tabela seguinte mostra a percentagem de indivíduos inicialmente seronegativos para o rotavírus (títulos de anticorpos IgA < 20 U/ml) (por ELISA) com títulos de anticorpos IgA antirrotavírus serológicos  $\geq 20$  U/ml um a dois meses após a segunda dose da vacina ou do placebo, como observado nos diferentes ensaios clínicos com a formulação liofilizada de Rotarix.

Esquema de vacinação	Ensaio realizado em	Vacina		Placebo	
		N	% $\geq 20$ U/ml [IC 95%]	N	% $\geq 20$ U/ml [IC 95%]
2, 3 meses	França, Alemanha	239	82,8 [77,5; 87,4]	127	8,7 [4,4; 15,0]
2, 4 meses	Espanha	186	85,5 [79,6; 90,2]	89	12,4 [6,3; 21,0]
3, 5 meses	Finlândia, Itália	180	94,4 [90,0; 97,3]	114	3,5 [1,0; 8,7]
3, 4 meses	Republica Checa	182	84,6 [78,5; 89,5]	90	2,2 [0,3; 7,8]
2, 3 a 4 meses	América Latina; 11 países	393	77,9% [73,8; 81,6]	341	15,1% [11,7; 19,0]
10, 14 semanas e 6, 10, 14 semanas (Em conjunto)	África do Sul, Malawi	221	58,4 [51,6; 64,9]	111	22,5 [15,1; 31,4]

Em três ensaios clínicos controlados comparativos, a resposta imunitária obtida com formulação líquida de Rotarix foi comparável à obtida com a formulação liofilizada de Rotarix.

#### Resposta imunológica em lactentes de pré-termo

Num ensaio clínico realizado em lactentes de pré-termo nascidos depois de pelo menos 27 semanas de idade gestacional, a imunogenicidade de Rotarix foi avaliada num subgrupo de 147 indivíduos e demonstrou-se que Rotarix é imunogénico nesta população; 85,7% (IC 95%: 79,0; 90,9) dos indivíduos obtiveram títulos de anticorpos IgA antirrotavírus séricos  $\geq 20$  U/ml (por ELISA) um mês após a segunda dose da vacina.



## Efetividade

Em estudos observacionais, a efetividade da vacina foi demonstrada contra as gastroenterites graves que originam hospitalização devido aos genótipos frequentes do rotavírus G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] bem como aos genótipos menos frequentes do rotavírus G9P[4] e G9P[6]. Todas estas estirpes circulam mundialmente.

### Efetividade após 2 doses na prevenção de GE por RV que requerem hospitalização

<b>Países Período</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>N<sup>(1)</sup> (casos/controles)</b>	<b>Estirpes</b>	<b>Efetividade % [IC 95%]</b>
<b>Países de rendimentos elevados</b>				
Bélgica 2008- 2010 <sup>(2)</sup>	< 4 ans 3-11 m	160/198	Todas	90 [81;95] 91 [75;97]
	< 4 ans	41/53	G1P[8]	95 [78;99]
	< 4 ans 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64;94] 83 [11;96] <sup>(3)</sup>
	< 4 ans	12/13	G3P[8]	87* [<0;98] <sup>(3)</sup>
	< 4 ans	16/17	G4P[8]	90 [19;99] <sup>(3)</sup>
Singapura 2008- 2010 <sup>(2)</sup>	< 5 ans	136/272	Todas	84 [32;96]
		89/89	G1P[8]	91 [30;99]
Taiwan 2009-2011	< 3 ans	275/1,623 <sup>(4)</sup>	Todas G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
EUA 2010-2011	< 2 ans	85/1,062 <sup>(5)</sup>	Todas G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]
	8-11 m		Todas	89 [48;98]
EUA 2009-2011	< 5 ans	74/255 <sup>(4)</sup>	G3P[8]	68 [34;85]
<b>Países de rendimentos médios</b>				
Bolívia 2010-2011	< 3 ans 6-11 m	300/974	Todas	77 [65;84] <sup>(6)</sup> 77 [51;89]
			G9P[8]	85 [69;93]
	< 3 ans 6-11 m			90 [65;97]
	< 3 ans		G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
			G9P[6]	87 [19;98]
Brasil 2008-2011	< 2 ans	115/1,481	Todas	72 [44;85] <sup>(6)</sup>
			G1P[8]	89 [78;95]
			G2P[4]	76 [64;84]
Brasil 2008- 2009 <sup>(2)</sup>	< 3 ans 3-11 m	249/249 <sup>(5)</sup>	Todas	76 [58;86] 96 [68;99]
	< 3 ans 3-11 m	222/222 <sup>(5)</sup>	G2P[4]	75 [57;86] 95 [66;99] <sup>(3)</sup>

El Salvador 2007-2009	< 2 ans 6-11 m	251/770 <sup>(5)</sup>	Todas	76 [64;84] <sup>(6)</sup> 83 [68;91]
Guatemala 2012-2013	< 4 ans	ND <sup>(7)</sup>	Todas	63 [23;82]
México 2010	< 2 ans	9/17 <sup>(5)</sup>	G9P[4]	94 [16;100]
<b>Países de rendimentos baixos</b>				
Malawi 2012-2014	< 2 ans	81/234 <sup>(5)</sup>	Todas	63 [23;83]

m: meses

ans: anos

\* Sem significado estatístico ( $P \geq 0,05$ ). Estes dados devem ser interpretados com precaução.

(1) É incluído o número dos casos de vacinação completa (2 doses) e de não vacinados e controlos.

(2) Estudos patrocinados pela GSK

(3) Dados de uma análise *post-hoc*

(4) A efetividade da vacina foi calculada utilizando os participantes de controlo do hospital negativos ao rotavírus (as estimativas de Taiwan foram calculadas utilizando a combinação dos participantes de controlo do hospital negativos ao rotavírus e os participantes de controlo do hospital sem diarreia).

(5) A efetividade da vacina foi calculada utilizando os controlos de proximidade.

(6) Nos indivíduos que não receberam o esquema de vacinação completo, a efetividade após uma dose variou de 51% (IC 95%: 26;67, El Salvador) até (IC 95%: 37; 75, Brasil).

(7) ND: não disponível. A estimativa da efetividade da vacina baseia-se em 41 casos de vacinação completa e em 175 controlos com vacinação completa

### Impacto na mortalidade<sup>§</sup>

Os estudos de impacto com Rotarix realizados no Panamá, Brasil e México mostraram uma diminuição em todos os casos de mortalidade devido a diarreia, variando de 17% a 73% em crianças com menos de 5 anos de idade, no período de 2 a 4 anos após a introdução da vacina.

### Impacto na hospitalização<sup>§</sup>

Num estudo retrospectivo com bases de dados na Bélgica realizado em crianças com idade igual e inferior a 5 anos, o impacto direto e indireto da vacinação com Rotarix nas hospitalizações relacionadas com o rotavírus variou de 64% (IC 95%: 49;76) a 80% (IC 95%: 77;83), dois anos após a introdução da vacina. Estudos idênticos realizados na Arménia, Austrália, Brasil, Canadá, El Salvador e Zâmbia mostraram uma redução de 45% a 93% entre 2 e 4 anos após a introdução da vacina.

Adicionalmente, nove estudos de impacto relativo a todas as causas de hospitalização devido a diarreia realizados em África e na América Latina mostraram uma redução de 14% a 57% entre 2 e 5 anos após a introdução da vacina.

§NOTA: Os estudos de impacto destinam-se a estabelecer uma relação temporal e não uma relação causal entre a doença e a vacinação. As flutuações naturais da incidência da doença podem também influenciar o efeito temporal observado.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável.

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

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

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

Sacarose  
Adipato dissódico  
Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)  
Água esterilizada

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.  
Após abertura, a vacina deve ser administrada imediatamente.

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

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).  
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

1,5 ml de suspensão **oral** numa bisnaga maleável (polietileno) fechada com uma membrana e uma cápsula de fecho da bisnaga (polipropileno) em embalagens de 1, 10 ou 50.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

A vacina apresenta-se como um líquido transparente e incolor, sem partículas soltas visíveis, para administração **oral**.

A vacina está pronta a utilizar (não é necessário reconstituição ou diluição).  
A vacina destina-se apenas a ser administrada **oralmente** sem misturar com quaisquer outras vacinas ou soluções.

A vacina deve ser inspecionada visualmente para verificar partículas estranhas e/ou alteração do aspeto. No caso de alguma destas situações ser observada, a vacina deverá ser eliminada.

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

Instruções de administração da vacina:

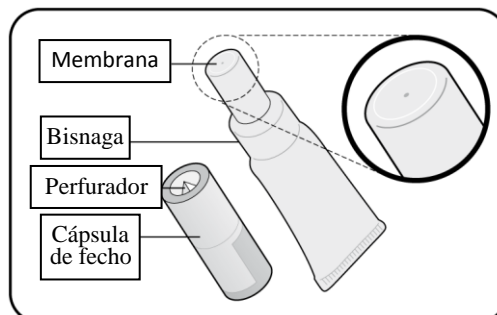
Por favor, leia as instruções de utilização até ao fim antes de iniciar a utilização da vacina

#### **A O que necessita fazer antes de dar Rotarix**

- Confirmar o prazo de validade.
- Confirmar que a bsnaga não está danificada e que não foi já aberta.
- Confirmar que o líquido é transparente e incolor, sem partículas no seu interior.

Se notar algo anormal, não utilizar a vacina

- Esta vacina destina-se a ser administrada oralmente – diretamente da bsnaga.
- Está pronta a utilizar – não é necessário misturar com quaisquer outros produtos.



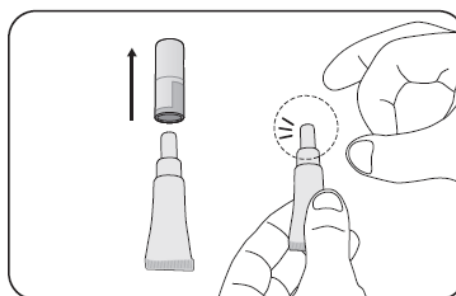
#### **B Como preparar a bsnaga**

##### **1. Retirar a cápsula de fecho**

- *Conservar a cápsula de fecho – vai necessitar dela para perfurar a membrana.*
- *Segurar a bsnaga na vertical direita.*

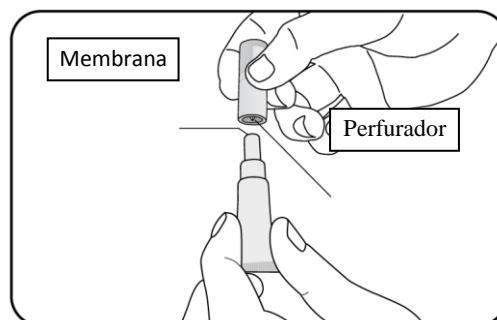
##### **2. Bater repetitivamente com a ponta dos dedos no topo da bsnaga até este não ter líquido**

- Limpar qualquer líquido da secção mais fina da bsnaga, batendo com a ponta dos dedos logo abaixo da membrana.



##### **3. Posicionar a cápsula de fecho para abrir a seringa**

- Manter a bsnaga na posição vertical direita.
- Segurar lateralmente a bsnaga
- Existe um pequeno perfurador no interior da parte superior da cápsula de fecho – no centro.
- Inverter a cápsula de fecho (180°).



##### **4. Para abrir a bsnaga**

- Não é necessário rodar. Pressionar a cápsula de fecho para baixo para perfurar a membrana
- Em seguida, retirar a cápsula de fecho.



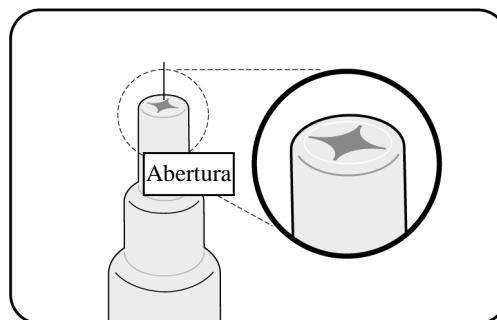
### **C Confirmar se a bisnaga foi aberta corretamente**

#### **1. Confirmar que a membrana está perfurada**

- Deve existir uma abertura no topo da bisnaga.

#### **2. O que fazer se a membrana não estiver perfurada**

- Se a membrana não foi perfurada, voltar à secção B e repetir os passos 2, 3 e 4



### **D Administrar a vacina**

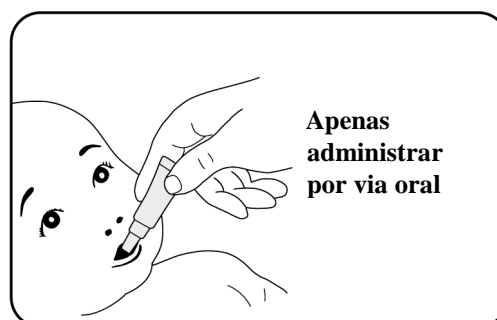
- Uma vez a bisnaga aberta, confirmar que o líquido é transparente, sem partículas no seu interior.  
Se notar algo anormal, não utilizar a vacina
- Administrar a vacina imediatamente.

#### **1. Posicionar a criança para administrar a vacina**

- Sentar a criança ligeiramente inclinada para trás.

#### **2. Administrar a vacina**

- Apertar suavemente o líquido para interior de um lado da boca da criança – para o interior da sua bochecha.
- Pode ser necessário apertar a bisnaga várias vezes para que toda a vacina saia – não há problema se ficar uma gota no topo da bisnaga.



Eliminar a bisnaga vazia e a cápsula de fecho em contentores de lixo biológico aprovados de acordo com as exigências locais.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Bélgica

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

EU/1/05/330/009  
EU/1/05/330/010  
EU/1/05/330/011

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

Data da primeira autorização: 21 de fevereiro de 2006

Data da última renovação: 14 de janeiro de 2016

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

17/04/2018

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.