

Rotarix

GlaxoSmithKline Brasil Ltda

Suspensão oral

Seringa preenchida

1,5mL



Rotarix

Bula do Profissional de Saúde

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Rotarix®

vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)

Cepa RIX4414 (vírus vivos atenuados)

APRESENTAÇÃO

Suspensão oral. **Rotarix®** é apresentada em embalagem com 1 seringa preenchida para administração oral, contendo 1 dose (1,5 mL).

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 SEMANAS

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 1,5 mL da vacina contém rotavírus humano vivo atenuado, cepa RIX4414, na concentração mínima de $10^{6,0}$ CCID₅₀.

Excipientes: sacarose, adipato dissódico, meio de Eagle modificado por Dulbecco, água estéril.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Rotarix® é indicada para a prevenção de gastroenterites causadas por rotavírus (ver os itens Resultados de Eficácia e Advertências e Precauções).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia protetora da formulação de Rotarix® liofilizada

Em estudos clínicos, foi demonstrada a eficácia contra gastroenterites causada por genótipos de rotavírus mais comuns G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] e contra genótipos de rotavírus incomuns G8P[4] (gastroenterites graves) e G12P[6] (qualquer gastroenterites). Todas essas cepas estão em circulação no mundo todo.

Realizaram-se estudos clínicos controlados com placebo na Europa, na América Latina, na África e na Ásia para avaliar a eficácia protetora de **Rotarix®** contra gastroenterite causada por rotavírus.

A gravidade da gastroenterite foi definida de acordo com dois critérios distintos:

- escala de Vesikari de 20 pontos, que avalia todo o quadro clínico da gastroenterite por rotavírus, considerando a gravidade e a duração de diarreia e vômitos e a gravidade da febre e da desidratação, assim como a necessidade de tratamento; ou
- definição do caso clínico baseada nos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Eficácia protetora na Europa

Um estudo clínico realizado na Europa com 4.000 participantes avaliou a administração de **Rotarix®** em diferentes esquemas europeus (2-3 meses; 2-4 meses; 3-4 meses; e 3-5 meses).

Depois de duas doses de **Rotarix®**, a eficácia protetora da vacina observada durante o primeiro e o segundo ano de vida e nos dois anos combinados é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Estudo realizado na Europa

	1º ano de vida Rotarix® (N=2.572) § Placebo (N=1.302)§		2º ano de vida Rotarix® (N=2.554) § Placebo (N=1.294)§		1º e 2º anos de vida combinados Rotarix® (N=2.572) § Placebo (N=1.302)§	
Eficácia da vacina (%) contra gastroenterite por rotavírus de qualquer gravidade e grave [IC de 95%]						
Cepa	Qualquer gravidade	Grave ^a	Qualquer gravidade	Grave ^a	Qualquer gravidade	Grave ^a
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]	89,5 [82,5; 94,1]	96,4 [90,4; 99,1]
G2P[4]	62,0 ^b [<0,0; 94,4]	74,7 ^b [<0,0; 99,6]	57,1 [<0,0; 82,6]	89,9 [9,4; 99,8]	58,3 [10,1; 81,0]	85,5 [24,0; 98,5]
G3P[8]	89,9 [9,5; 99,8]	100 [44,8; 100]	79,7 [<0,0; 98,1]	83,1 ^b [<0,0; 99,7]	84,8 [41,0; 97,3]	93,7 [52,8; 99,9]
G4P[8]	88,3 [57,5; 97,9]	100 [64,9; 100]	69,6 ^b [<0,0; 95,3]	87,3 [<0,0; 99,7]	83,1 [55,6; 94,5]	95,4 [68,3; 99,9]



Rotarix

Bula do Profissional de Saúde

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]	72,5 [58,6; 82,0]	84,7 [71,0; 92,4]
Cepas 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]	81,8 [75,8; 86,5]	91,9 [86,8; 95,3]
Cepas 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]	78,9 [72,7; 83,8]	90,4 [85,1; 94,1]
Eficácia da vacina (%) contra a gastroenterite por rotavírus que precisou de atendimento médico [IC de 95%]						
Cepas de rotavírus circulantes	91,8 [84; 96,3]	76,2 [63,0; 85,0]			83,8 [76,8; 88,9]	
Eficácia da vacina (%) contra a hospitalização por gastroenterite causada por rotavírus [IC de 95%]						
Cepas de rotavírus circulantes	100 [81,8; 100]	92,2 [65,6; 99,1]			96,0 [83,8; 99,5]	

^a Definiu-se a gastroenterite grave como pontuação ≥ 11 na escala de Vesikari.

§ Coorte de eficácia ATP. Essa coorte inclui todos os participantes da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

^b Não estatisticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esses dados devem ser interpretados com cautela.

Quando a gravidade da gastroenterite por rotavírus foi calculada pela escala de Vesikari de 20 pontos, a eficácia da vacina durante o primeiro ano de vida se elevou progressivamente com o aumento da gravidade da doença, atingindo 100% (IC de 95%: 84,7-100) quando as pontuações dessa escala eram ≥ 17 .

Eficácia protetora na América Latina

Um estudo clínico realizado na América Latina com mais de 20.000 participantes avaliou a administração de **Rotarix**[®] aproximadamente aos 2 e aos 4 meses de idade. A gravidade da gastroenterite foi definida de acordo com os critérios da OMS.

Depois de duas doses de **Rotarix**[®], a eficácia protetora da vacina contra a gastroenterite grave por rotavírus que requer hospitalização e/ou terapia de hidratação em instalações clínicas foi de 84,7% (IC de 95%: 71,7; 92,4) durante o primeiro ano de vida. A eficácia protetora de **Rotarix**[®] contra a gastroenterite grave se manteve durante o segundo ano de vida com o percentual de 79,0% (IC de 95%: 66,4; 87,4).

Quando se usou a escala de Vesikari de 20 pontos para calcular a gravidade da gastroenterite por rotavírus, a eficácia da vacina durante o primeiro ano de vida se elevou progressivamente com o aumento da gravidade da doença, atingindo 100% (IC de 95%: 74,5; 100) quando as pontuações dessa escala eram ≥ 19 . Observaram-se casos de gastroenterite causada pelas cepas G1P[8] e G9P[8] suficientes para demonstrar que a vacina atingia eficácia de 100% (IC de 95%: $>72,2$; 100) quando as pontuações da escala de Vesikari eram ≥ 18 .

A eficácia protetora da vacina observada contra a gastroenterite grave por rotavírus é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Estudo realizado na América Latina

Cepa	Gastroenterite grave por rotavírus ^a (1 ^o ano de vida)	Gastroenterite grave por rotavírus ^a (2 ^o ano de vida)
	Rotarix[®] (N=9.009)[§] Placebo (N=8.858)[§]	Rotarix[®] (N=7.175)[§] Placebo (N=7.062)[§]
	Eficácia (%) [IC de 95%]	Eficácia (%) [IC de 95%]
G1P[8]	91,8 [74,1; 98,4]	72,4 [34,5; 89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3; 99,7]	71,9 ^b [<0,0; 97,1]
G9P[8]	90,6 [61,7; 98,9]	87,7 [72,9; 95,3]
Cepas com genótipo P[8]	90,9 [79,2; 96,8]	79,5 [67,0; 87,9]

^a Definiu-se a gastroenterite grave por rotavírus como um episódio de diarreia, com ou sem vômitos, que exigiu hospitalização e/ou terapia de hidratação em instalações clínicas (critérios da OMS).

§ Coorte de eficácia ATP. Essa coorte inclui todos os participantes da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

^b Não estatisticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esses dados devem ser interpretados com cautela.



Rotarix

Bula do Profissional de Saúde

Uma análise combinada de quatro estudos de eficácia* mostrou 71,4% (IC de 95%: 20,1; 91,1) de eficácia contra a gastroenterite grave (pontuação da escala de Vesikari ≥ 11) causada pela cepa G2P[4] do rotavírus.

* Nesses estudos, as estimativas pontuais e os intervalos de confiança foram respectivamente de: 100% (IC de 95%: -1.858,0; 100), 100% (IC de 95%: 21,1; 100), 45,4% (IC de 95%: -81,5; 86,6) e 74,7% (IC de 95%: -386,2; 99,6).

Embora **Rotarix**[®] seja uma vacina de duas doses, observou-se que é eficaz desde a primeira dose. Na Europa, a eficácia da vacina contra a gastroenterite por rotavírus de qualquer gravidade foi, da dose 1 à dose 2, de 89,8% (IC de 95%: 8,9; 99,8). Uma análise combinada de dois estudos realizados na América Latina mostrou eficácia contra a gastroenterite grave por rotavírus, da dose 1 à 2, de 64,4% (IC de 95%: 11,9-86,9).

Eficácia protetora na África

Um estudo clínico realizado na África com mais de 4.900 participantes avaliou **Rotarix**[®], que foi administrado 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 a gastroenterite grave por rotavírus durante o primeiro ano de vida foi de 61,2% (IC de 95%: 44,0; 73,2). O estudo não teve poder para avaliar a diferença entre os esquemas de duas e três doses quanto à eficácia da vacina.

A eficácia protetora da vacina observada em qualquer tipo de gastroenterite ou na forma grave da doença por rotavírus é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Estudo realizado na África

Cepa	Qualquer gastroenterite por rotavírus (1º ano de vida, resultados combinados) Rotarix [®] (N=2.974) [§] Placebo (N=1.443) [§]	Gastroenterite grave por rotavírus ^a (1º ano de vida, resultados combinados) Rotarix [®] (N=2.974) [§] Placebo (N=1.443) [§]
	Eficácia (%) [IC de 95%]	Eficácia (%) [IC de 95%]
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 ^b [<0; 83,7]	51,5 ^b [<0; 96,5]
G8P[4]	38,7 ^b [<0; 67,8]	63,6 [5,9; 86,5]
G9P[8]	41,8 ^b [<0; 72,3]	56,9 ^b [<0; 85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7; 70,0]	55,5 ^b [<0; 82,2]
Cepas com genótipo P[4]	39,3 [7,7; 59,9]	70,9 [37,5; 87,0]
Cepas com genótipo P[6]	46,6 [9,4; 68,4]	55,2 ^b [<0; 81,3]
Cepas com genótipo P[8]	61,0 [47,3; 71,2]	59,1 [32,8; 75,3]

^a Definiu-se a gastroenterite grave como pontuação ≥ 11 na escala de Vesikari.

[§] Coorte de eficácia ATP. Isso inclui todos os participantes da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

^b Não estatisticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esses dados devem ser interpretados com cautela.

Eficácia sustentada até 3 anos de idade na Ásia

Um estudo clínico conduzido na Ásia (Hong Kong, Singapura e Taiwan) com mais de 10.000 participantes avaliou a administração de **Rotarix**[®] de acordo com diferentes esquemas (2 e 4 meses de idade; 3 e 4 meses de idade).

Depois de duas doses de **Rotarix**[®], a eficácia protetora da vacina observada até os 3 anos de idade é apresentada na Tabela 4.

Tabela 4. Estudo realizado na Ásia

	Eficácia até 2 anos de idade Rotarix [®] (N=5.263) [§]	Eficácia até 3 anos de idade Rotarix [®] (N=5.263) [§]
--	---	---



Rotarix

Bula do Profissional de Saúde

	Placebo (N=5.256) [§]	Placebo (N=5.256) [§]
Eficácia da vacina (%) contra gastroenterite grave por rotavírus (IC de 95%)		
Cepa	Grave ^a	Grave ^a
G1P[8]	100,0 (80,8; 100,0)	100,0 (84,8; 100,0)
G2P[4]	100,0 ^b (<0; 100,0)	100,0 ^b (<0; 100,0)
G3P[8]	94,5 (64,9; 99,9)	95,2 (70,4; 99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8; 99,8)	91,7 (43,8; 99,8)
Cepas com genótipo P[8]	95,8 (83,8; 99,5)	96,6 (87,0; 99,6)
Cepas de rotavírus circulantes	96,1 (85,1; 99,5)	96,9 (88,3; 99,6)
Eficácia da vacina (%) contra gastroenterite por rotavírus que requer hospitalização e/ou terapia de hidratação em instalações clínicas (IC de 95%)		
Cepas de rotavírus circulantes	94,2 (82,2; 98,8)	95,5 (86,4; 99,1)

^a Definiu-se a gastroenterite grave como pontuação ≥ 11 na escala de Vesikari.

[§] Coorte de eficácia ATP. Essa coorte inclui todos os participantes da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

^b Não estatisticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esses dados devem ser interpretados com cautela.

Eficácia protetora da formulação líquida de Rotarix[®]

Desde que a resposta imunológica observada depois de 2 doses de formulação líquida de **Rotarix[®]** tenha sido comparável à resposta imunológica constatada depois de 2 doses de formulação liofilizada de **Rotarix[®]**, os níveis de eficácia da vacina registrados com a formulação liofilizada podem ser extrapolados para a formulação líquida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Rotarix[®] da GlaxoSmithKline é uma vacina monovalente de vírus vivo atenuado, cepa RIX4414, do sorotipo G1 P[8].

Grupo farmacoterapêutico: vacina viral, código ATC J07BH01.

Propriedades farmacodinâmicas

Resposta imune

O mecanismo imunológico pelo qual **Rotarix[®]** protege contra a gastroenterite causada por rotavírus não é inteiramente compreendido. Não se estabeleceu relação entre as respostas de anticorpos à vacinação com rotavírus e a proteção contra a gastroenterite causada por rotavírus.

A Tabela 5 a seguir mostra a porcentagem de participantes inicialmente soronegativos para rotavírus (títulos de anticorpos IgA < 20 UI/mL (por ELISA)) com títulos séricos de anticorpos IgA antirrotavírus ≥ 20 UI/mL um a dois meses após a segunda dose de vacina ou placebo, conforme observado em diversos estudos conduzidos com a vacina liofilizada.

Tabela 5. Soroconversão para anticorpos antirrotavírus IgA após a vacinação com Rotarix[®]

Esquema	Estudos conduzidos na Europa	Vacina (n=794)	Placebo (n=422)
2, 3 meses	França	84,3%	14,0%
	Alemanha	82,1%	6,0%
2, 4 meses	Espanha	85,5%	12,4%
3, 5 meses	Finlândia	94,6%	2,9%
	Itália	92,3%	11,1%
3, 4 meses	República Checa	84,6%	2,2%
Esquema	Estudos conduzidos na América Latina	Vacina (n=1.023)	Placebo (n=448)
2, 3 a 4 meses	11 países	77,9%	15,1%
2, 4 meses	3 países	85,5%	17,1%
Esquema	Estudos conduzidos na Ásia	Vacina (n=140)	Placebo (n=136)
2, 4 meses	Taiwan	100%	4,5%
	Hong Kong	95,2%	0,0%
3, 4 meses	Singapura	97,8%	2,1%



Rotarix

Bula do Profissional de Saúde

Esquema	Estudos conduzidos na África	Vacina (n=221)	Placebo (n=111)
10, 14 semanas e 6, 10 e 14 semanas (agrupados)	África do Sul, Malásia	58,4%	22,5%

Em 3 estudos comparativos controlados, a resposta imune por **Rotarix**[®] formulação líquida foi similar à de **Rotarix**[®] na forma farmacêutica de pó liofilizado.

Resposta imune em crianças prematuras

Em um estudo clínico conduzido em crianças prematuras com a forma farmacêutica pó liofilizado, **Rotarix**[®] foi imunogênica; 85,7% das crianças atingiram títulos de anticorpos IgA séricos antirrotavírus ≥ 20 UI/ml (por ELISA) um mês após a segunda dose da vacina.

Segurança em crianças com HIV

Em um estudo clínico, 100 crianças assintomáticas ou com sintomas moderados (de acordo com a classificação da OMS) infectadas pelo HIV na África do Sul receberam três doses de **Rotarix**[®] na forma farmacêutica de pó liofilizado ou placebo às 6, 10 e 14 semanas de idade. Embora a vacinação de **Rotarix**[®] seja em duas doses, foram administradas três doses neste estudo porque o número de doses na população africana ainda estava em discussão quando o estudo iniciou. A taxa de soroconversão antirrotavírus, concentração média geométrica (GMC) e de vacinação foram de 57,1% [IC 95%: 34,0%; 78,2%], 75,5 U/ml [IC 95%: 29,1; 195,7] e 65,2% [IC 95%: 42,7%; 83,6%], respectivamente, no grupo **Rotarix**[®] (coorte de imunogenicidade de ATP). Não foi observada interferência na resposta imune a nenhum dos antígenos coadministrados (Poliovírus tipos 1, 2 e 3, HBs, tétano, PRP, difteria e *Bordetella pertussis*) em crianças infectadas pelo HIV. Na Coorte Total Vacinada, o perfil de reatogenicidade e segurança foi semelhante entre os pacientes que receberam **Rotarix**[®] e os que receberam placebo. Não foram relatados eventos de intussuscepção durante o estudo. A carga viral e o grau de imunossupressão aferido através da contagem absoluta de células CD4+ e do percentual de células CD4+ se mostraram comparáveis entre os dois grupos tanto na triagem quanto quatro meses após a primeira dose da vacina.

Excreção da vacina

A excreção do vírus da vacina nas fezes ocorre após a vacinação e tem a duração média de 10 dias, com excreção máxima por volta do sétimo dia. Partículas do antígeno viral detectadas por ELISA foram encontradas em 50% das amostras de fezes após a primeira dose da formulação de **Rotarix**[®] pó liofilizado e em 4% após a segunda. Quando essas amostras de fezes foram testadas para detecção da presença da cepa viva da vacina, 17% foram positivas.

Em 2 estudos clínicos controlados comparativos, a excreção de **Rotarix**[®] formulação líquida foi similar à de **Rotarix**[®] na forma farmacêutica de pó liofilizado.

Eficácia

A efetividade da vacina contra gastroenterite grave levando à hospitalização devido aos genótipos G1P[8], G2P[4], G3P[8] e G9P[8] e também pelos genótipos menos comum G9P[4] e G9P[6] foi demonstrada em estudos observacionais. Todas essas cepas estão em circulação pelo mundo.

A tabela 6 mostra os resultados de vários estudos de caso-controle combinados para avaliar a efetividade de **Rotarix**[®] contra diversos tipos de rotavírus causadores da gastroenterite grave levando à hospitalização.

Tabela 6. Efetividade contra diversos tipos de rotavírus causadores da gastroenterite grave levando à hospitalização:

Países	Idade	N (Casos / Controles)	Eficácia após 2 Doses Hospitalização por rotavírus	
			Cepas	Eficácia (%) [95% CI]
Países de Alta Renda				
Bélgica	< 4 anos	160/198	Todas G1P[8] G2P[4]	90 [81;95] 95 [78;99] 85 [64;94]
	3 a 11 meses		Todas G2P4	91 [75;97] 83 [22;96]
Cingapura	< 5 anos	136/272	Todas G1P[8]	84 [32;96] 91 [30;99]
Taiwan	< 3 anos	184/1623	Todas G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
EUA	< 2 anos	85/1062	Todas G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]
	8-11 meses		Todas	89 [48;98]
EUA	< 5 anos	74/255	Todas	68 [34;85]



Rotarix

Bula do Profissional de Saúde

Países de Renda Intermediária				
Bolívia	< 3 anos	300/974	Todas G9P[8] G3P[8] G2P[4] G9P[6]	77 [65;84] ^a 85 [69;93] 93 [70;98] 69 [14;89] 87 [19;98]
	6 a 11 meses		Todas G9P[8]	77 [51;89] 90 [65;97]
Brasil	< 2 anos	115/1481	Todas G1P[8] G2P[4]	72 [44;85] ^a 89 [78;95] 76 [64;84]
Brasil	< 3 anos	249/249	Todas G2P[4]	76 [58;86] 75 [57;86]
	3 – 11 meses		Todas G2P[4]	96 [68;99] 95 [66;99]
El Salvador	< 2 anos	251/770	Todas	76 [64;84] ^a
	6 – 11 meses			83 [68;91]
México	< 2 anos	9/17	G9P[4]	94 [16;100]
Países de Baixa Renda				
Malawi	< 2 anos	81/286	Todas	63 [23;83]

^a Em participantes que não receberam o curso completo da vacinação, a eficácia após uma dose variou de 51% (95% CI: 26;67, El Salvador) a 60% (CI: 37;75, Brasil).

Impacto na mortalidade[§]

Estudos de impacto de **Rotarix**® foram conduzidos no Panamá, Brasil e México e demonstraram uma redução da mortalidade por diarreia de qualquer causa entre 22% a 56% em crianças com menos de 5 anos de idade, dentro de 2 a 3 anos após a introdução da vacina.

Impacto na hospitalização[§]

Em um estudo de banco de dados retrospectivo na Bélgica, realizado em crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, o impacto direto e indireto da vacinação de **Rotarix**® em hospitalizações relacionadas a rotavírus variavam entre 64% (95% IC: 49;76) e 80% (95% IC: 77;83), dois anos após a introdução da vacina. Estudos similares no Brasil, Austrália e El Salvador mostraram uma redução de 45 a 88%.

Adicionalmente, 2 estudos de impacto em hospitalizações geradas por diarreias de todas as causas conduzidos na América Latina mostraram uma redução de 38% a 40% quatro anos após a introdução da vacina.

[§]Nota: Estudos de impacto tem objetivo de estabelecer uma relação temporal, mas não uma relação causal entre a doença e a vacinação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Rotarix® não deve ser administrada a indivíduos que já apresentaram hipersensibilidade a esta vacina ou a qualquer componente da sua fórmula (ver o item Composição).

Rotarix® não deve ser administrada a indivíduos com história de intussuscepção.

Rotarix® não deve ser administrada a crianças com malformação congênita não corrigida (como divertículo de Meckel) do trato gastrointestinal que predisponha à intussuscepção.

Rotarix® não deve ser administrada a indivíduos com transtorno de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) (ver o item Reações Adversas).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração de **Rotarix**® deve ser exclusivamente oral.

ROTARIX® NÃO DEVE, SOB NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA, SER INJETADA.

É um princípio das Boas Práticas Clínicas que a vacinação seja precedida por uma avaliação do histórico médico (principalmente com relação à vacinação prévia e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e por um exame clínico.

Tratamento médico adequado deve sempre estar prontamente disponível em caso de um evento anafilático após a administração da vacina (veja Reações Adversas).

Assim como com outras vacinas, deve-se adiar a administração de **Rotarix**® em crianças com doença febril grave aguda. No entanto, a presença de infecção branda, como um resfriado, não deve ocasionar o adiamento da vacinação.

A administração de **Rotarix**® a lactentes com diarreia ou vômito deve ser adiada.



Rotarix

Bula do Profissional de Saúde

Não há dados sobre a segurança e a eficácia de **Rotarix**[®] em lactentes com doenças gastrointestinais. A administração de **Rotarix**[®] pode ser considerada com cautela nesses lactentes quando, na opinião do médico, a não administração acarretaria risco maior.

O risco de intussuscepção foi avaliado em um grande estudo de segurança (que incluiu 63.225 crianças) conduzido na América Latina e na Finlândia. Nesse estudo clínico não foi observado risco de intussuscepção maior, em comparação com placebo após a administração de **Rotarix**[®].

Entretanto, estudos de segurança pós-comercialização indicam uma incidência maior transitória de intussuscepção após a vacinação, principalmente dentro de 7 dias após a primeira dose, e em menor extensão, após a segunda dose.

A incidência global de intussuscepção permanece rara.

Não foi estabelecido se **Rotarix**[®] afeta o risco global de intussuscepção.

Portanto, como precaução, os profissionais de saúde devem fazer o acompanhamento de quaisquer sintomas indicativos de intussuscepção (forte dor abdominal, vômito persistente, fezes com sangue, inchaço abdominal e/ou febre alta). Os pais devem ser aconselhados a relatar imediatamente esses sintomas.

Para indivíduos com predisposição à intussuscepção, ver o item Contraindicações.

O risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório por 48-72h devem ser considerados ao administrar a série de imunização primária para bebês muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e particularmente para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória.

A administração de **Rotarix**[®] em crianças imunodeprimidas, inclusive nas que recebem terapia imunossupressora, deve ser baseada na consideração cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos (ver o item Propriedades farmacodinâmicas, em Características farmacológicas).

Não se espera que as infecções por HIV assintomáticas ou oligossintomáticas afetem a segurança ou eficácia de Rotarix. Um estudo clínico em um número limitado de bebês HIV positivos assintomáticos ou oligossintomáticos não mostrou problemas de segurança aparentes.

A administração de **Rotarix**[®] em lactentes com imunodeficiência conhecida ou suspeita deve ser baseada na consideração cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos.

Sabe-se que a eliminação do vírus da vacina nas fezes ocorre após a vacinação e dura 10 dias, em média, com pico de excreção em torno do sétimo dia (ver o item Propriedades farmacodinâmicas, em Características farmacológicas). Em estudos clínicos, foram observados casos de transmissão do vírus da vacina excretado para contatos soronegativos de vacinados sem causar sintomas clínicos. **Rotarix**[®] deve ser administrada com cuidado quando o paciente tem contatos próximos imunodeficientes, por exemplo, devido a malignidades ou que estejam de outra forma imunocomprometidos ou recebendo terapia imunossupressora. As pessoas que têm contato com crianças recentemente vacinadas devem ser aconselhadas a observar cuidadosamente a higiene (o que inclui a lavagem das mãos) quando trocarem as fraldas dessas crianças.

Como com qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ser induzida em todos os vacinados (ver o item Propriedades farmacodinâmicas).

Não se conhece a extensão de proteção que **Rotarix**[®] pode fornecer contra cepas de rotavírus que não estavam circulando nos estudos clínicos (ver o item Resultados de Eficácia).

Rotarix[®] não protege contra gastroenterite causada por outros patógenos diferentes do rotavírus.

Uso em adultos e idosos

Rotarix[®] não se destina ao uso em adultos ou idosos.

Assim, os dados de humanos sobre o uso durante a gravidez ou a lactação não estão disponíveis e não se realizaram estudos de reprodução em animais.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

A vacina contém 1,073 g de sacarose como excipiente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Rotarix[®] pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo-se as hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacina difteria-tétano-pertussis de célula inteira (DTPw), vacina difteria-tétano-pertussis acelular (DTPa), vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina pólio inativada (IPV), vacina hepatite B (VHB), vacina pneumocócica conjugada e vacina meningocócica de sorogrupo C conjugada.



Rotarix

Bula do Profissional de Saúde

Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes e os perfis de segurança das vacinas administradas não foram afetados.

A administração concomitante de **Rotarix**[®] com a vacina pólio oral (OPV) não afeta a resposta imune aos antígenos da poliomielite. Embora a administração concomitante de OPV possa reduzir ligeiramente a resposta imune à vacina de rotavírus, a proteção clínica contra gastroenterite grave causada por rotavírus é mantida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

A vacina deve ser conservada sob refrigeração a uma temperatura entre + 2°C e + 8°C. Não congele. Conserve na embalagem original, a fim de proteger o produto da luz. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

A vacina é apresentada como um líquido límpido e incolor, livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

Instruções para uso e manuseio

A vacina é apresentada como um líquido límpido e incolor, livre de partículas visíveis, para administração **oral**.

A vacina está pronta para o uso (não é necessário reconstituir ou diluir).

A vacina deve ser administrada por **via oral** sem misturar com outras vacinas ou soluções.

Antes da administração, a vacina deve ser inspecionada visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou de aparência física anormal. Caso sejam observadas, inutilizar a vacina.

A vacina destina-se **apenas a administração oral**. Ao receber a vacina, a criança deve estar sentada em posição reclinada. Administre todo o conteúdo da seringa **POR VIA ORAL**, na parte interna da bochecha. **NÃO INJETE**.

As vacinas não utilizadas ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

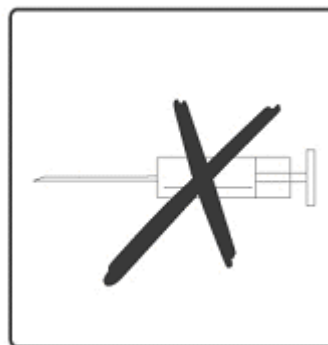
Instruções para administração da vacina com o aplicador oral:



1. Remover a tampa protetora do aplicador oral.



2. Esta vacina destina-se apenas à **administração oral**. A criança deve estar sentada em posição reclinada. Administrar **por via oral** (isto é, na boca da criança, na parte interna da bochecha) todo o conteúdo do **aplicador oral**.



3. **Não injetar.**



Rotarix

Bula do Profissional de Saúde

Incompatibilidade

Este produto não deve ser misturado com outros medicamentos.

Posologia

A vacinação consiste de duas doses. A primeira dose deve ser administrada a partir de 6 semanas de idade.

Deve haver um intervalo de pelo menos 4 semanas entre as doses. O esquema de vacinação deve ser administrado preferencialmente antes de 16 semanas mas pode ser completada até 24 semanas de idade.

Rotarix® pode ser administrada a crianças prematuras nascidas pelo menos com 27 semanas de gestação (ver o item Reações Adversas e Características Farmacológicas).

Em estudos clínicos, raramente se observou um lactente cuspir ou regurgitar a vacina e quando essas circunstâncias ocorreram não foi administrada dose de reposição. No entanto, no evento improvável de um lactente cuspir ou regurgitar a maior parte da dose da vacina, uma única dose de reposição pode ser administrada na mesma consulta de vacinação.

É fortemente recomendado que lactentes que receberem uma dose de **Rotarix®** completem o esquema com a segunda dose da mesma vacina.

Rotarix® destina-se apenas ao uso **oral**.

ROTARIX® NÃO DEVE, SOB NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA, SER INJETADA.

Não há nenhuma restrição ao consumo de alimentos ou líquidos pelo lactente, entre eles o leite materno, antes ou após a vacinação.

Com base nas evidências geradas nos estudos clínicos disponíveis, verificou-se que a amamentação não reduz a proteção contra a gastroenterite causada por rotavírus conferida por **Rotarix®**. Portanto, a amamentação pode ser mantida durante o esquema de vacinação.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas relatadas são listadas de acordo com a seguinte frequência:

Muito comum $\geq 1/10$

Comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Incomum $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$

Rara $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$

Muito rara $< 1/10.000$

Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

O perfil de segurança apresentado a seguir baseia-se nos dados de estudos clínicos conduzidos tanto com a formulação liofilizada como com a líquida de **Rotarix®**.

Em um total de 4 estudos clínicos, aproximadamente 3.800 doses da formulação líquida de **Rotarix®** foram administradas em cerca de 1.900 crianças. Esses estudos têm mostrado que o perfil de segurança da formulação líquida é comparável ao da formulação liofilizada.

Em um total de 23 estudos clínicos, foram administradas aproximadamente 106.000 doses de **Rotarix®** em pó liofilizado ou líquida a cerca de 51.000 lactentes.

Em 3 estudos clínicos controlados com placebo nos quais **Rotarix®** foi administrada isoladamente (a administração de vacinas de rotina foi escalonada), a incidência e a gravidade dos sintomas solicitados (coletados após 8 dias da vacinação), diarreia, vômito, perda de apetite, febre, irritabilidade e tosse/coriza não foram significativamente diferentes no grupo que recebeu **Rotarix®**, em comparação com o que recebeu placebo. Nenhum aumento da incidência ou da gravidade desses eventos foi observado com a segunda dose.

Em uma análise agrupada de 17 estudos clínicos controlados com placebo, entre eles estudos nos quais **Rotarix®** foi coadministrada com vacinas pediátricas de rotina (ver o item Interações medicamentosas), as reações adversas relacionadas adiante (coletadas após 31 dias da vacinação) foram consideradas como possivelmente relacionadas à vacinação.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): diarreia, irritabilidade.

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): flatulência, dor abdominal, dermatite.

Avaliou-se o risco de intussuscepção em um estudo clínico de grande porte conduzido na América Latina e na Finlândia com 63.225 indivíduos recrutados. Esse estudo forneceu evidências de que não houve aumento do risco de intussuscepção no grupo que recebeu **Rotarix®** em comparação com o de placebo, conforme demonstrado na tabela abaixo.

	Rotarix®	Placebo	Risco relativo (IC de 95%)
Intussuscepção no período de 31 dias após a administração de:	n=31.673	n=31.552	
Primeira dose	1	2	0,50 (0,07; 3,80)
Segunda dose	5	5	0,99 (0,31; 3,21)
Intussuscepção até 1 ano de idade	n=10.159	n=10.010	



Rotarix

Bula do Profissional de Saúde

Primeira dose até 1 ano de idade	4	14	0,28 (0,10; 0,81)
----------------------------------	---	----	-------------------

IC: intervalo de confiança.

Segurança em lactentes prematuros

Em um estudo clínico, 1.009 lactentes prematuros receberam **Rotarix**® em pó liofilizado ou placebo (198 estavam com idade gestacional de 27-30 semanas e 801 com idade gestacional de 31-36 semanas). A primeira dose foi administrada a partir de 6 semanas após o nascimento. Eventos adversos graves foram observados em 5,1% dos que tomaram **Rotarix**®, em comparação a 6,8% dos que receberam placebo. Os dois grupos apresentaram taxas similares dos sintomas solicitados e não solicitados que foram observados no estudo. Não foi relatado nenhum caso de intussuscepção.

Deve ser considerado um risco potencial de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48 a 72hs quando se administra a primeira dose em lactentes muito prematuros (nascidos $\leq$ 28 semanas de gestação) e particularmente para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória.

Dados pós-comercialização

Distúrbios do sistema imunológico:

Reação muito rara: reação anafilática

Distúrbios gastrointestinais:

Reação muito comum: vômito

Reações raras ($>1/10.000$ e $<1/1.000$): hematoquezia, gastroenterite com eliminação do vírus vacinal em crianças com transtorno da Imunodeficiência Combinada Grave.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): intussuscepção (ver Advertências e Precauções).

Reação desconhecida: gastroenterite associada à eliminação viral da vacina em lactentes sem deficiência imunológica conhecida.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Alguns casos de sobredosagem têm sido reportados. Em geral, o perfil de reações adversas nestes casos foram similares às observadas após administração da dose recomendada de **Rotarix**®.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0243

Farm. Resp.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ Nº 12108

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

e/ou

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



L2318_rotarix_susp oral_GDS20

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
10/05/2013	0370917/13-5	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2013	0370917/13-5	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	SUS ORAL CT SER PREENCH VD INC X 1,5 ML SUS ORAL CT 10 SER PREENCH VD INC X 1,5 ML
10/10/2014	0909177/14-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2014	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2014	-Retificação de DCB -Interações -Medicamentosas Reações Adversas	VP e VPS	SUS ORAL CT SER PREENCH VD INC X 1,5 ML
28/10/2014	0967023/14-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2014	0385238/12-5	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	29/09/2014	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	SUS ORAL CT SER PREENCH VD INC X 1,5 ML
03/12/2014	1085121/14-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2011	925439/11-1	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	03/11/2014	4. O QUE DEVO SANER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 5. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	SUS ORAL CT SER PREENCH VD INC X 1,5 ML
13/03/2015	0223258/15-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2015	0074141/15-8	10467 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial	18/02/2015	Todos	VP e VPS	SUS ORAL CT SER PREENCH VD INC X 1,5 ML
17/11/2016	2498083/16-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2016	2498083/16-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2016	Bula do Profissional de Saúde IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO; CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; CONTRAINDICAÇÕES; ADVERTÊNCIAS E	VPS e VP	SUS ORAL CT SER PREENCH VD INC X 1,5 ML

							RESTRIÇÕES DE USO; POSOLOGIA E MODO DE USAR; DADOS DE PÓS COMERCIALIZAÇÃO; SUPERDOSE; DIZERES LEGAIS. Bula do Paciente IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO; PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?; COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?; QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?; O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?; DIZERES LEGAIS.		
23/03/2017	0468841/17-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/03/2017	0468841/17-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/03/2017	Bula do Profissional de Saúde APRESENTAÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS e VP	SUS ORAL CT SER PREENCH VD INC X 1,5 ML

							Bula do Paciente APRESENTAÇÃO O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?		
26/01/2018	0066371/18-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2018	0066371/18-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2018	Bula do Profissional de Saúde 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Interações medicamentosas 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS/VP	SUS ORAL CT SER PREENCH VD INC X 1,5 ML
18/11/2019	0592961/17-0	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	10/04/2017	0592961/17-0	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	24/10/2019	Bula do Profissional de Saúde 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS/ VP	SUS ORAL CT SER PREENCH VD INC X 1,5 ML

02/02/2021	0432618/21-1	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/01/2021	0379704/21-0	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	28/01/2021	Bula do Profissional de Saúde 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS/ VP	SUS OR CT SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML
			17/06/2019	0537591/19-6	1692 -PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	04/01/2021	DIZERES LEGAIS Bula do Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS		
25/02/2022	0721172/22-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Profissional de Saúde 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	SUS OR CT SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML
27/06/2024	0880695/24-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2024	0880695/24-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2024	Bula do Profissional de Saúde DIZERES LEGAIS Bula do Paciente DIZERES LEGAIS	VP e VPS	SUS OR CT SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML
24/08/2026	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/08/2026	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/08/2026	Bula do Profissional de Saúde 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	SUS OR CT SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML