



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RotaTeq® vacina rotavírus humano/bovino G1, G2, G3, G4 e P1A[8] (atenuada)

APRESENTAÇÕES

RotaTeq® é uma solução oral de dose única apresentada em cartucho contendo 1 tubo plástico com tampa de torção preenchido com 2 mL.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO (DE 6 A 32 SEMANAS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 2 mL contém os seguintes rearranjos de rotavírus humano/bovino: G1, G2, G3, G4 e P1A[8]. Os níveis mínimos dos rearranjos são os seguintes:

G1: 2,2 X 10⁶ unidades infecciosas;

G2: 2,8 X 10⁶ unidades infecciosas;

G3: 2,2 X 10⁶ unidades infecciosas;

G4: 2,0 X 10⁶ unidades infecciosas;

P1A[8]: 2,3 X 10⁶ unidades infecciosas.

Os rearranjos são propagados em células Vero, utilizando técnicas-padrão de cultura de tecidos na ausência de agentes antifúngicos. Os rearranjos são suspensos em solução estabilizante tamponada.

Excipientes: sacarose, citrato de sódio di-hidratado, fosfato de sódio monobásico monohidratado, hidróxido de sódio, polissorbato 80, meios de cultura e traços de soro fetal bovino. A solução não contém conservantes nem timerosal.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RotaTeq® é uma vacina oral, pentavalente, indicada para prevenção de gastroenterite por rotavírus em lactentes e crianças, causada pelos sorotipos G1, G2, G3, G4 e sorotipos G que contenham P1A[8] (como o G9) quando administrada em uma série de três doses para lactentes entre 6 e 32 semanas de idade, sendo que a primeira dose deve ser administrada entre 6 e 12 semanas (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os sorotipos de rotavírus humanos (G1, G2, G3, G4 e P1A[8]) foram selecionados para RotaTeq® porque essas cepas causaram mais de 90% dos casos da doença por rotavírus na América do Norte, Europa e Austrália e mais de 88% dos casos de doença por rotavírus em todo o mundo entre 1973 e 2003.

Eficácia

A eficácia protetora de RotaTeq® foi avaliada de duas formas:

1. A eficácia de RotaTeq® para prevenção da gastroenterite por rotavírus foi avaliada entre 6.983 lactentes que receberam a vacina (n= 3.484) ou placebo (n= 3.499) em 2 estudos: Estudo de Segurança e Eficácia contra Rotavírus (Rotavirus Efficacy and Safety Trial – REST) e o Estudo 007.

Foram avaliadas a eficácia contra gastroenterite por rotavírus de qualquer gravidade e a eficácia contra gastroenterite grave por rotavírus.

2. A redução dos atendimentos médicos devido à gastroenterite por rotavírus, incluindo hospitalizações e consultas em pronto-socorros foi avaliada entre 68.038 lactentes no estudo REST e em um subgrupo de 20.736 lactentes de um estudo de extensão finlandês do REST. Os lactentes foram acompanhados por até 2 anos após a vacinação no REST e os lactentes do estudo de extensão finlandês do REST continuaram sendo acompanhado por até 3 anos após a vacinação. Não foram coletados dados de segurança durante o estudo de extensão. As reduções das consultas médicas de rotina e das faltas ao trabalho dos pais/tutores dos lactentes, também foi avaliada no estudo REST.

A terceira dose da vacina ou placebo foi administrada aos lactentes com até 32 semanas de idade.

Em todos os estudos de fase III foi permitida a administração concomitante de outras vacinas infantis licenciadas, exceto para a vacina poliomielite 1, 2, 3 (atenuada).

A eficácia contra a gastroenterite de qualquer gravidade causada pela infecção natural do rotavírus dos sorotipos G (G1-G4), incluído na vacina foi de 73,8%, e a eficácia contra a gastroenterite grave por rotavírus foi de 98,2% ocorridas durante a primeira temporada de rotavírus após o término da vacinação. RotaTeq® também forneceu proteção contra sorotipos G não incluídos na vacina. Com base em dados limitados, a eficácia contra a gastroenterite de qualquer gravidade causada pelo sorotipo (G9) não incluído na vacina foi de 74,1%. A eficácia de RotaTeq® ocorrida durante as duas temporadas de rotavírus após o término da vacinação contra gastroenterite por rotavírus de qualquer gravidade foi de 71,3%.

RotaTeq® reduziu a taxa de hospitalizações, consultas em pronto-socorro, consultas em consultório e perdas de dias de trabalho pelos pais/tutores da criança. As taxas de redução nos atendimentos médicos (hospitalizações e consultas em pronto-socorro) causados pelos sorotipos G1-G4 nos estudos combinados REST e de extensão foram as seguintes:

- 94,4% para hospitalizações e consultas em pronto-socorro (RotaTeq® n=34.035 lactentes, placebo n=34.003 lactentes);
 - 94,3% para hospitalizações, e;
 - 94,4% para consultas em pronto-socorro.

Durante 3 anos (RotaTeq® n=3.112 lactentes, placebo n=3.126 lactentes) não ocorreram atendimentos médicos devido à gastroenterite por rotavírus no grupo da vacina e ocorreu apenas um (não típavel) atendimento no grupo do placebo.

Consultas médicas sem urgência e perdas de dias de trabalho pelos pais/tutores da criança foram avaliados por até 2 anos pós-vacinação no estudo REST. As taxas de redução foram as seguintes:

- 86,0% para consultas médicas sem urgência (RotaTeq® n=2.834 lactentes, placebo n=2.839 lactentes), e;
- 86,6% para perdas de dias de trabalho pelos pais/tutores legais (RotaTeq® n=34.035 lactentes, placebo n=34.003 lactentes).

A eficácia de RotaTeq® contra a gastroenterite por rotavírus ao longo da primeira temporada inteira de rotavírus após a vacinação completa e a redução das hospitalizações e consultas a pronto-socorro devido à gastroenterite por rotavírus por até 3 anos pós-vacinação por sorotipo G são mostradas nas tabelas 1 a 3.

Tabela 1

Eficácia de RotaTeq® contra gastroenterite de qualquer gravidade e gastroenterite grave por rotavírus G1-G4 durante a primeira temporada de rotavírus pós-vacinação no REST

	Por Protocolo		ITT†	
	RotaTeq®	Placebo	RotaTeq®	Placebo
Vacinados	2.834	2.839	2.834	2.839
Casos de gastroenterite				
Qualquer gravidade	82	315	150	371
Grave*	1	51	2	55
Estimativa de eficácia (%) e (intervalo de confiança de 95%)				
Qualquer gravidade	74,0 (66,8; 79,9)		60,0 (51,5; 67,1)	
Gastroenterite grave*	98,0 (88,3; 100,0)		96,4 (86,2; 99,6)	

* Gastroenterite grave definida por um sistema de pontuação clínico com base na intensidade e duração dos sintomas de febre, vômito, diarreia e alterações comportamentais.

† Análise ITT inclui todos os lactentes na coorte de eficácia que receberam pelo menos uma dose da vacina (ITT – Intenção-de-tratamento).

Tabela 2

Eficácia de RotaTeq® na redução de hospitalizações de gastroenterite por rotavírus G1-G4 no REST

	Por Protocolo		ITT*	
	RotaTeq®	Placebo	RotaTeq®	Placebo
Vacinados	34.035	34.003	34.035	34.003
Número de hospitalizações	6	144	10	187
Estimativa de eficácia (%), e (Intervalo de confiança de 95%)	95,8 (90,5; 98,2)		94,7 (89,3; 97,3)	

* Análise ITT inclui todos os lactentes que receberam pelo menos uma dose da vacina.

Tabela 3

Eficácia de RotaTeq® contra gastroenterite de qualquer gravidade e gastroenterite grave por rotavírus G1-G4 durante a primeira temporada de rotavírus pós-vacinação no estudo 007

	Por Protocolo		ITT†	
	RotaTeq®	Placebo	RotaTeq®	Placebo
Vacinados	650	660	650	660
Casos de gastroenterite				
Qualquer gravidade	15	54	27	64
Grave*	0	6	0	7
Estimativa de eficácia (%) e (intervalo de confiança de 95%)				
Qualquer gravidade	72,5 (50,6; 85,6)		58,4 (33,8; 74,5)	
Grave*	100,0 (13,0; 100,0)		100,0 (30,2; 100,0)	

* Gastroenterite grave definida por um sistema de pontuação clínico com base na intensidade e duração dos sintomas de febre, vômito, diarreia e alterações comportamentais.

† Análise ITT inclui todos os lactentes na coorte de eficácia que receberam pelo menos uma dose da vacina.

As análises também foram realizadas para avaliar a eficácia de RotaTeq® contra a gastroenterite por rotavírus causada pelos sorotipos G1, G2, G3 e G4 em qualquer momento após a primeira dose até a primeira temporada de rotavírus pós-vacinação entre lactentes que receberam pelo menos uma dose da vacina (ITT – Intenção-de-tratamento).

No estudo REST, a eficácia primária de qualquer gravidade de gastroenterite por rotavírus causada pela ocorrência natural dos sorotipos G1, G2, G3 ou G4 até a primeira temporada de rotavírus após a vacinação foi 74,0% (IC 95%: 66,8 a 79,9) e a eficácia ITT foi 60,0% (IC 95%: 51,5 a 67,1).

A eficácia primária contra a gastroenterite grave por rotavírus causada pela ocorrência natural dos sorotipos G1, G2, G3 ou G4 até a primeira temporada de rotavírus após a vacinação foi 98,0% (IC 95%: 88,3 a 100,0), e eficácia ITT foi de 96,4% (IC 95%: 86,2 a 99,6).

A eficácia de RotaTeq® contra a doença grave também foi demonstrada pela redução nas hospitalizações por gastroenterite por rotavírus entre todos os participantes do estudo REST.

RotaTeq® reduziu as hospitalizações por gastroenterite por rotavírus causada pelos sorotipos G1, G2, G3, G4 durante os primeiros dois anos após a terceira dose em 95,8% (IC 95%: 90,5 a 98,2).

A eficácia ITT na redução de hospitalizações foi de 94,7% (IC 95%: 89,3 a 97,3). No estudo 007, a eficácia primária de qualquer gravidade de gastroenterite por rotavírus causada pela ocorrência natural dos sorotipos G1, G2, G3 ou G4 até a primeira temporada de rotavírus após a vacinação foi de 72,5% (IC 95%: 50,6 a 85,6) e a eficácia ITT foi de 58,4% (IC 95%: 33,8 a 74,5).

No estudo 007, a eficácia primária contra a gastroenterite grave por rotavírus causada pela ocorrência natural dos sorotipos G1, G2, G3 ou G4 até a primeira temporada de rotavírus após a vacinação foi de 100% (IC 95%: 13,0 a 100,0) e eficácia ITT contra a doença grave por rotavírus foi 100% (IC 95%: 30,2 a 100,0).

Gastroenterite por rotavírus independente do sorotipo

Os sorotipos de rotavírus identificados no subgrupo de eficácia do REST e do estudo 007 foram G1P1A[8]; G2P1[4]; G3P1A[8]; G4 P1A[8]; e G9P1A[8].

No REST, a eficácia de RotaTeq® contra qualquer gastroenterite por rotavírus natural, de qualquer gravidade e independentemente do sorotipo foi de 71,8% (IC 95%: 64,5 a 77,8) e a eficácia contra a doença grave por rotavírus foi de 98,0% (IC 95%: 88,3 a 99,9). A eficácia ITT a partir da dose 1 foi de 51,0% (IC 95%: 41,7 a 58,9) para qualquer doença por rotavírus de qualquer gravidade foi de 96,4% (IC 95%: 86,4 a 99,6) para doença grave por rotavírus.

No estudo 007, a eficácia primária de RotaTeq® contra qualquer gastroenterite por rotavírus, de qualquer gravidade e independentemente do sorotipo foi de 72,7% (IC 95%: 51,9 a 85,4) e a eficácia contra a doença grave por rotavírus foi de 100% (IC 95%: 12,7 a 100). A eficácia ITT a partir da dose 1 foi de 48,0% (IC 95%: 21,6 a 66,1) para qualquer doença por rotavírus de qualquer gravidade foi de 100% (IC 95%: 31,0 a 100,0) para doença grave por rotavírus.

Eficácia e segurança em lactentes prematuros

Em um estudo controlado por placebo, RotaTeq® ou placebo foram administrados a 2.070 lactentes prematuros (25 a 36 semanas de idade gestacional), sendo que 1.007 receberam RotaTeq®, de acordo com sua idade cronológica. Entre um subgrupo de 308 lactentes prematuros acompanhados para todas as reações adversas, o perfil de segurança foi geralmente semelhante para o grupo que recebeu RotaTeq® em comparação com o que recebeu placebo. A incidência de febre, vômitos, diarreia ou irritabilidade foi geralmente semelhante entre os que receberam a vacina e os que receberam placebo.

Em um subgrupo de 204 lactentes vacinados (99 no grupo da vacina), a eficácia protetora medida pela redução da incidência de gastroenterite por rotavírus de qualquer gravidade causada pelos sorotipos G1-G4 da vacina que ocorreu pelo menos 14 dias após a terceira dose da vacina durante a primeira temporada inteira de rotavírus após a vacinação, foi de 70,3% [IC 95%: < 0 a 94,7].

Em 2.070 lactentes vacinados (1.007 no grupo da vacina) no estudo REST, a eficácia protetora medida pela redução da taxa de hospitalizações e consultas em pronto-socorro devido a gastroenterite por rotavírus causada pelos sorotipos G1-G4 no período de 14 dias até 2 anos após a terceira dose foi de 100% [IC 95%: 74 a 100].

Da mesma forma, a eficácia protetora medida na redução da taxa de hospitalizações e consultas em pronto-socorro devido a gastroenterite por rotavírus causada por qualquer sorotipo no período de 14 dias até 2 anos após a terceira dose foi de 100% [IC 95%: 82 a 100].

Efetividade

Os resultados dos três estudos de efetividade da vacina pós-comercialização, apresentados na Tabela 4, demonstraram redução elevada e consistente nas hospitalizações, consultas em pronto-socorro ou em consultório relacionadas a gastroenterites por rotavírus ou por todas as causas. Estes dados de efetividade da vacina nos Estados Unidos e na França também mostraram que RotaTeq® possui efetividade específica contra a cepa G12P[8] e proteção sustentada contra hospitalizações relacionadas ao rotavírus e consultas em pronto-socorros de crianças até o sétimo ano de vida.

Tabela 4
Estudos pós-comercialização demonstrando a efetividade de RotaTeq® na prevenção de gastroenterite

Desenho do estudo (Região)	População do estudo	Desfechos do estudo	Efetividade % [IC 95%]	Temporada de rotavírus
Análise de banco de dados de solicitações de reembolso para plano de saúde (EUA)*	33.140 vacinados 26.167 não vacinados Idade ≥ 7 meses Recebeu 3 doses	Hospitalizações e consultas em pronto-socorros devido a GER†	100% [87,100]	2007-2008
		Consultas devido a GER†	96% [76,100]	
		Hospitalizações e consultas em pronto-socorros devido todas as causas de gastroenterite	59% [47,68]	
Estudo de coorte (França)‡	1.895 vacinados com 3 doses 2.102 não vacinados Idade < 2 anos	Hospitalizações devido a GER†	98% [83,100]	2007-2008 2008-2009
Estudo de caso-controle (US)§	402 casos 2.559 controles¶ Idade < 8 anos Recebeu 3 doses	Hospitalizações e consultas em pronto-socorros devido a GER†	80% [74,84]	2011-2012 2012-2013
		<u>Cepa-específica</u>		
		- G1P[8]	89% [55,97]	
		- G2P[4]	87% [65,95]	
		- G3P[8]	80% [64,89]	
		- G12P[8]	78% [71,84]	
		<u>Idade-específica</u>		
		- 1º ano de vida	91% [78,96]	
- 2º ano de vida	82% [69,89]			
- 3º ano de vida	88% [78,93]			
- 4º ano de vida	76% [51,88]			
- 5º ano de vida	60% [16,81]			
- 6º ao 7º ano de vida	69% [43,84]			

*Wang FT, et al. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics*. 125 (e208). 2009-1246. 2010.

†GER = Gastroenterite por rotavírus

‡Gagneur, A, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: The IVANHOE study. *Vaccine*. (29). 3753-3759. 2011.

§Payne DC, et al. Long-term consistency in rotavirus vaccine protection: RV5 and RV1 vaccine effectiveness in US children, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 1-7. 2015.

¶Controles com gastroenterite aguda negativa para rotavírus.

Estudos com outras vacinas

A imunogenicidade de RotaTeq® e da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) (DTPa), da vacina de poliomielite 1, 2, 3 (inativada) (IPV), da vacina conjugada de *Haemophilus influenzae* B (HiB), da vacina hepatite B (recombinante) e da vacina pneumocócica (conjugada) foram avaliadas em 1.358 lactentes. A resposta imune às vacinas especificadas não foi afetada por RotaTeq®. Além disso, os estudos demonstraram a eficácia de RotaTeq® (89,5%) quando administrada com essas vacinas.

A administração concomitante de RotaTeq® com a vacina poliomielite 1, 2, 3 (atenuada) (OPV) não afetou a resposta imune aos antígenos da poliomielite em um estudo controlado que envolveu 735 lactentes vacinados. Embora a administração concomitante da OPV tenha reduzido algumas das respostas imunológicas à RotaTeq®, as taxas de resposta sorológica (elevação ≥ 3 vezes em relação ao nível basal) para IgA sérica anti-rotavírus foram > 93%. Houve evidência de manutenção de alto nível de eficácia contra a gastroenterite grave por rotavírus. A resposta imune à RotaTeq® não foi afetada quando a OPV é administrada duas semanas após RotaTeq®.

O perfil de segurança, incluindo a incidência de febre, vômito, diarreia e irritabilidade foi geralmente semelhante entre os lactentes que receberam as vacinas especificadas concomitantemente com RotaTeq® e os lactentes que receberam as vacinas especificadas concomitantemente com placebo.

Em um estudo, 7.367 lactentes receberam uma vacina hexavalente (DTPa, IPV, HiB e hepatite B) concomitantemente à RotaTeq®. A frequência total de reações adversas graves (EAGs), independente da relação causal, foi de 2,9% nos que receberam RotaTeq® e de 3,2% nos que receberam placebo. Informações de segurança mais detalhadas foram avaliadas entre um subgrupo de 638 lactentes que receberam RotaTeq® com uma vacina hexavalente. O perfil de segurança, incluindo a incidência de febre, vômito, diarreia e irritabilidade, foi em geral semelhante entre os lactentes que receberam uma vacina hexavalente com RotaTeq® e os lactentes que receberam uma vacina hexavalente com placebo.

Em um estudo subsequente de segurança e imunogenicidade multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 403 lactentes saudáveis, a administração concomitante de RotaTeq® com a vacina hexavalente não interferiu nas respostas dos anticorpos séricos

ou nas taxas de soroproteção contra qualquer um dos antígenos presentes na vacina hexavalente ou em RotaTeq®. A administração concomitante de RotaTeq® e da vacina hexavalente foi bem tolerada.

Um estudo de segurança e imunogenicidade multicêntrico, randomizado, aberto, comparativo do uso concomitante de RotaTeq® e a vacina meningocócica C (conjugada) foi conduzido com 246 lactentes saudáveis. A administração concomitante não afetou a resposta imune às vacinas, e ambas vacinas foram bem toleradas.

Imunogenicidade

O mecanismo imunológico pelo qual RotaTeq® protege contra a gastroenterite por rotavírus é desconhecido. A relação entre as respostas de anticorpos à RotaTeq® e a proteção contra gastroenterite por rotavírus não foi estabelecida. No entanto RotaTeq® induz anticorpos que neutralizam os sorotipos G1, G2, G3, G4 e P1A[8]. Nos estudos fase III, 92,9% a 100% dos receptores de RotaTeq® obtiveram uma elevação significativa de IgA sérica anti-rotavírus após um esquema de três doses.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O rotavírus é a principal causa de gastroenterite aguda grave em lactentes e crianças pequenas em países industrializados e em desenvolvimento. A gastroenterite por rotavírus é uma doença universal que afeta mais de 95% dos lactentes e crianças pequenas até 5 anos de idade, independentemente de status socioeconômico ou de condições ambientais. Estima-se que, em todo o mundo, 138 milhões de crianças desenvolvam gastroenterite por rotavírus a cada ano, resultando em 25 milhões de consultas médicas, 2,1 milhões de hospitalizações e 352 mil a 592 mil óbitos. Nos EUA, estima-se que 3,5 milhões de crianças desenvolvam gastroenterite por rotavírus a cada ano, resultando em 500 mil consultas médicas, 55 mil hospitalizações e 20 a 102 óbitos. Nos EUA, 1 em cada 8 crianças irá procurar atendimento médico e 1 em cada 73 crianças será hospitalizada em razão de gastroenterite por rotavírus até 5 anos de idade. A proporção mais alta de hospitalizações ocorre entre lactentes e crianças pequenas de 6 a 24 meses de idade. Se não for tratada com administração adequada de líquidos via oral ou intravenosa, a gastroenterite por rotavírus pode causar desidratação fatal.

A gastroenterite por rotavírus é uma doença sazonal em climas temperados, com epidemias que ocorrem nos meses de inverno. A gastroenterite por rotavírus é geralmente endêmica em regiões de clima tropical e subtropical. O rotavírus é responsável por aproximadamente 28% a 71% de todas as hospitalizações por diarreia em todo o mundo, independente da região geográfica e da temporada do ano. RotaTeq® é uma vacina de vírus vivo atenuado que se replica no intestino delgado e induz à imunidade.

Mecanismo de ação: a proteção contra a infecção natural pelo rotavírus é amplamente sorotipo-específica. Os sorotipos humanos de rotavírus (G1, G2, G3, G4 e P1A[8]) foram selecionados para RotaTeq® porque essas cepas causaram quase 90% das doenças por rotavírus nos EUA entre 1996-1999 e mais de 88% das doenças por rotavírus em todo o mundo entre 1973 e 2003. O mecanismo imunológico exato pelo qual RotaTeq® protege contra gastroenterite por rotavírus é desconhecido. Estudos sugerem que uma combinação de fatores é importante na imunidade contra rotavírus, incluindo anticorpos neutralizantes contra as proteínas G do capsídeo externo, IgA sérica e secretória e outras respostas locais da mucosa (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Imunogenicidade**).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina.

Os indivíduos que desenvolvem sintomas sugestivos de hipersensibilidade após receberem uma dose de RotaTeq® não devem receber as outras doses dessa vacina.

Indivíduos com Imunodeficiência Combinada Grave (SCID). Casos de gastroenterite associada ao vírus vacinal em lactentes com SCID foram relatados no período pós-comercialização.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recursos adequados de tratamento, incluindo a injeção de adrenalina (1:1000), devem estar disponíveis para uso imediato caso ocorra uma reação anafilática.

Não há dados de segurança ou eficácia disponíveis em estudos clínicos com relação à administração de RotaTeq® para:

1. Lactentes imunocomprometidas, incluindo:

- lactentes com doenças malignas ou imunocomprometidas por outra causa, tais como: discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de qualquer tipo ou outras neoplasias malignas que afetem a medula óssea ou o sistema linfático;
- lactentes que recebem terapia imunossupressora (incluindo altas doses de corticosteroides sistêmicos). RotaTeq® pode ser administrada a lactentes que estejam sendo tratados com corticosteroides tópicos ou esteroides inalatórios;

2. Lactentes infectadas com HIV, com estados de imunodeficiência primária e adquirida, incluindo HIV/AIDS ou outras manifestações clínicas de infecção com vírus da imunodeficiência humana, deficiências imunológicas celulares e estados hipogamaglobulinêmicos e disgamaglobulinêmicos. Não existem dados suficientes de estudos clínicos para dar suporte à administração de RotaTeq® a lactentes com status indeterminado de HIV nascidos de mães com HIV/AIDS, ou;

3. Lactentes que tenham recebido transfusão de sangue ou hemoderivados, incluindo imunoglobulinas, no período de 42 dias.

Não foi observado nenhum resquício das cepas vacinais nas fezes em um pequeno subgrupo de lactentes com condições clínicas graves (por exemplo, fibrose cística, retardo de crescimento e desenvolvimento, câncer, doença cardíaca congênita e neutropenia) diagnosticadas após a inclusão no estudo. Os profissionais de saúde podem desejar considerar esses dados ao avaliar os benefícios e potenciais riscos da administração de RotaTeq® a lactentes com condições clínicas graves, tendo em mente que quase todas as crianças são infectadas pelo rotavírus natural até os 5 anos de idade.

Nos estudos clínicos, RotaTeq® não foi administrada a lactentes que tivessem familiares com imunodeficiência. Nesses estudos, foram encontrados resquícios de RotaTeq® nas fezes de 8,9% [IC 95% (6,2%, 12,3%)] das crianças vacinadas quase exclusivamente na semana subsequente à primeira dose e em apenas uma criança vacinada (0,3%) após a terceira dose. A transmissão das cepas de vírus vacinais a contactantes não vacinados foi observada no período pós-comercialização. Em estudos fase III, resquícios foram observados logo no primeiro dia e 15 dias após a dose. Portanto, RotaTeq® deve ser administrada com cautela a crianças que tenham contato próximo com indivíduos imunodeficientes como:

- indivíduos com doenças malignas ou que estejam imunocomprometidos por outra causa ou;
- indivíduos recebendo terapia imunossupressora.

No entanto, como quase todas as crianças são infectadas pelo rotavírus natural até 5 anos de idade, a vacinação de lactentes pode diminuir o risco de exposição dos contactantes domiciliares imunodeficientes entrarem em contato com o rotavírus natural. O profissional de saúde deve determinar os riscos e benefícios potenciais da administração de RotaTeq® a lactentes que tenham contato próximo com indivíduos com imunodeficiência.

Lactentes com doença gastrointestinal ativa, diarreia crônica, retardo no crescimento ou com histórico de distúrbios abdominais congênitos, cirurgia abdominal ou intussuscepção não foram incluídos nos estudos clínicos.

A administração de RotaTeq® pode ser considerada com cautela em lactentes nessas condições quando na opinião do médico, a não vacinação acarreta um risco maior.

Na farmacovigilância pós-comercialização mundial, casos de intussuscepção foram relatados em associação temporal com RotaTeq® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS, Relatos pós-comercialização**).

Qualquer infecção aguda ou doença febril pode ser motivo para atraso no uso de RotaTeq®, exceto quando, na opinião do médico, a não administração da vacina represente maior risco. Febre baixa por si só e infecção leve do trato respiratório superior não são contraindicações à vacinação com RotaTeq®.

Assim como qualquer vacina, a vacinação com RotaTeq® pode não resultar em total proteção para todos os vacinados. Os estudos clínicos não foram desenhados para determinar o nível de proteção fornecido por apenas 1 ou 2 doses de RotaTeq®. As análises *post hoc* dos dados de um estudo clínico de grande porte sugerem que RotaTeq® proporciona proteção contra hospitalizações e consultas em pronto-socorro devido a gastroenterite por rotavírus durante a administração da série de vacinação de 3 doses iniciando-se 14 dias após a primeira dose.

Nenhum dado clínico está disponível para RotaTeq® quando administrada após a exposição ao rotavírus.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Gravidez e lactação: categoria de risco C. RotaTeq® é uma vacina pediátrica e não é indicada para uso em adultos. Não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados em mulheres ou animais.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Como RotaTeq® é uma vacina pediátrica e não está indicada para uso em adultos, informações sobre sua segurança quando administrada durante a lactação não estão disponíveis.

Uso pediátrico: RotaTeq® demonstrou ser geralmente bem tolerada e altamente eficaz na prevenção de gastroenterite por rotavírus quando administrada a lactentes com 6 a 32 semanas de idade (veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas em lactentes com menos de 6 semanas de idade ou com mais de 32 semanas de idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relatos de interações medicamentosas conhecidas (veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, **Uso com outras vacinas**).

Terapias imunossupressoras, incluindo radioterapia, antimetabólitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos e corticosteroides (utilizados em doses mais altas que as fisiológicas), podem reduzir a resposta imunológica a vacinas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar e transportar sob refrigeração (2°C a 8°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

RotaTeq® deve ser administrada o mais rapidamente possível após ser retirada da refrigeração.

A vacina deve ser descartada em depósitos de resíduos biológicos aprovados de acordo com as regulamentações locais.

Aparência: RotaTeq® é um líquido amarelado claro a amarelado rosado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

APENAS PARA USO ORAL

NÃO DEVE SER ADMINISTRADA POR VIA INJETÁVEL

A série de vacinação consiste de três doses líquidas de RotaTeq® prontas para administração por via oral a lactentes.

A primeira dose de RotaTeq® deve ser administrada com 6 a 12 semanas de idade; as doses subsequentes devem ser administradas com intervalo mínimo de 4 semanas entre cada dose.

Não existem restrições sobre o consumo de alimentos ou líquidos pelos lactentes, incluindo leite materno, tanto antes como depois da administração de RotaTeq®.

RotaTeq® pode ser administrada a lactentes prematuros, de acordo com a idade cronológica deles.

Se por qualquer motivo for administrada uma dose incompleta (por exemplo, o lactente cuspir ou regurgitar a vacina), não se recomenda uma dose de reposição, uma vez que essa administração não foi avaliada nos estudos clínicos. O lactente deve continuar recebendo as doses remanescentes na série recomendada.

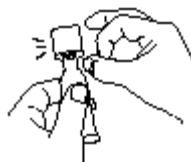
A vacina deve ser administrada por via oral sem ser misturada a outras vacinas ou soluções. Não se deve reconstituir nem diluir.

Cada dose é acondicionada em um recipiente que consiste de um tubo plástico, isento de látex, flexível, com uma tampa de torção, possibilitando a administração oral direta. O tubo de administração é acondicionado em um sachê.

Para administrar a vacina:



Rasgar o sachê e retirar o tubo de administração.

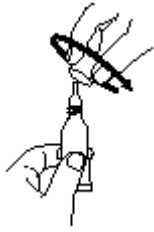


Retirar o líquido da vacina da ponteira do tubo, segurando-o na posição vertical e batendo levemente na tampa.



Abriu o tubo de administração com dois movimentos fáceis:

1. Puncionar a ponteira de dispensação, girando a tampa **no sentido horário** até que esteja firmemente apertada.



- Retirar a tampa, girando-a **no sentido anti-horário**.



Administrar a dose, esguichando suavemente o líquido na boca do lactente contra a bochecha interna até esvaziar o tubo (uma gota residual pode sobrar na ponteira do tubo).

Descartar o tubo vazio e a tampa em depósitos de resíduos biológicos aprovados de acordo com as regulamentações locais.

Uso com outras vacinas

RotaTeq[®] pode ser administrada com a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) (DTPa), vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) (IPV) ou vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada) (OPV), vacina *Haemophilus influenzae* tipo B, vacina hepatite B (recombinante), vacina pneumocócica (conjugada), vacina meningocócica C (conjugada) e com vacinas hexavalentes.

A administração concomitante de RotaTeq[®] com a vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada) (OPV) não afeta a resposta imune aos antígenos. Embora a administração concomitante da OPV possa reduzir em algum grau a resposta imune à RotaTeq[®], há evidência de manutenção de um alto nível de eficácia contra a gastroenterite grave por rotavírus. A resposta imune à RotaTeq[®] não é afetada quando a OPV é administrada duas semanas após RotaTeq[®].

Não houve evidências de respostas reduzidas de anticorpos aos componentes da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) (DTPa) ou a outras vacinas que foram administradas concomitantemente com RotaTeq[®].

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram avaliados 71.725 lactentes em três estudos clínicos controlados por placebo, incluindo 36.165 lactentes que receberam RotaTeq[®] e 35.560 lactentes que receberam placebo. Os pais/tutores foram contatados 7, 14 e 42 dias após cada dose quanto à intussuscepção e quaisquer outras reações adversas graves.

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições que podem não ser típicas como as observadas na prática clínica, as taxas de reações adversas apresentadas abaixo podem não refletir as observadas na prática clínica.

A vacina é geralmente bem tolerada.

Reações adversas graves

Em estudos clínicos de fase III de RotaTeq[®], as reações adversas graves ocorreram em 2,4% dos que receberam RotaTeq[®] em comparação com 2,6% dos que receberam placebo, no período de 42 dias após uma dose. As reações adversas graves mais frequentemente relatadas para RotaTeq[®] em comparação com o placebo foram:

bronquiolite	(0,6% RotaTeq [®] vs. 0,7% placebo),
gastroenterite	(0,2% RotaTeq [®] vs. 0,3% placebo),
pneumonia	(0,2% RotaTeq [®] vs. 0,2% placebo),
febre	(0,1% RotaTeq [®] vs. 0,1% placebo) e,
infecção do trato urinário	(0,1% RotaTeq [®] vs. 0,1% placebo).

Óbitos

Em todos os estudos clínicos, foram relatados 52 óbitos. Houve 25 óbitos entre os receptores de RotaTeq[®] e 27 óbitos entre os receptores de placebo. A causa mais comumente relatada de óbito foi síndrome de morte súbita do lactente (SMSL), que ocorreu em 8 participantes do grupo de RotaTeq[®] e em 9 participantes do grupo placebo.

Intussuscepção

No estudo REST (34.837 receberam a vacina e 34.788 receberam placebo) RotaTeq[®] não aumentou o risco de intussuscepção em relação ao placebo (veja tabela 5). Foi realizada vigilância ativa para identificar casos potenciais de intussuscepção em 7, 14, e 42 dias após cada dose e a cada seis semanas por um ano após a primeira dose.

Não houve casos confirmados de intussuscepção ocorridos dentro de 42 dias após a primeira dose, e não houve agrupamento de casos entre os que receberam a vacina em qualquer período após qualquer dose. Após o período de acompanhamento da segurança de 1 ano, foram notificados 4 casos de intussuscepção em crianças que receberam placebo durante o estudo.

Tabela 5

Casos confirmados de intussuscepção nos que receberam RotaTeq[®] em comparação com os que receberam placebo durante o REST

	RotaTeq [®] (n= 34.837)	Placebo (n= 34.788)
Casos confirmados de intussuscepção no período de 42 dias após qualquer dose	6	5
Risco relativo (IC 95%) [†]	1,6 (0,4; 6,4)	
Casos confirmados de intussuscepção no período de 365 dias após a dose 1	13	15
Risco relativo (IC 95%)	0,9 (0,4; 1,9)	

[†] Risco relativo e intervalo de confiança de 95% com base no desenho de grupo sequencial de critérios de interrupção empregados no REST.

Entre os vacinados, não houve casos confirmados de intussuscepção em um período de 42 dias após a primeira dose, que foi o período de mais alto risco para o produto à base de rotavírus *rhesus* (veja tabela 6).

Tabela 6
Casos de intussuscepção por intervalo de dias em relação à dose no REST

Intervalo de dias	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Qualquer dose	
	RotaTeq®	Placebo	RotaTeq®	Placebo	RotaTeq®	Placebo	RotaTeq®	Placebo
1-7	0	0	1	0	0	0	1	0
1-14	0	0	1	0	0	1	1	1
1-21	0	0	3	0	0	1	3	1
1-42	0	1	4	1	2	3	6	5

Todos os lactentes que desenvolveram intussuscepção recuperaram-se sem sequelas, com exceção de um lactente do sexo masculino de nove meses de idade que desenvolveu intussuscepção 98 dias após a dose 3 e morreu de sepse pós-operatória. Houve um único caso de intussuscepção entre 2.470 participantes que receberam RotaTeq® nos estudos de fase I e II (716 receberam placebo).

Convulsões

Todas as convulsões relatadas nos estudos de fase III de RotaTeq® (por grupo de vacinação e intervalo após a dose) são apresentadas na tabela 7.

Tabela 7
Convulsões relatadas por intervalo de dias em relação a qualquer dose nos estudos de fase III de RotaTeq®

Intervalo de dias	1-7	1-14	1-42
RotaTeq®	10	15	33
Placebo	5	8	24

As convulsões relatadas como reações adversas graves ocorreram em < 0,1% (27/36.150) dos receptores da vacina e < 0,1% (18/35.536) dos que receberam placebo (não significativo). Dez casos de convulsões febris foram relatados como reações adversas graves; cinco foram observadas no grupo da vacina e cinco no grupo placebo.

Em estudos clínicos de fase III, a doença de Kawasaki foi relatada em < 0,1% (5/36.150) no grupo que recebeu a vacina e em < 0,1% (1/35.536) no grupo placebo, no período de 42 dias após qualquer dose (estatisticamente não significativo).

Em 11.711 lactentes (6.138 receberam RotaTeq® de três estudos, um cartão de registro de vacinação foi utilizado por pais/tutores para registrar diariamente a temperatura da criança e quaisquer episódios de diarreia e vômito durante a primeira semana após cada vacinação. A tabela 8 resume as frequências dessas reações adversas, independente da causa.

Tabela 8
Reações adversas de interesse clínico especial na primeira semana após as doses 1, 2 e 3 (coorte de segurança detalhada)

Reação adversa	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	RotaTeq®	Placebo	RotaTeq®	Placebo	RotaTeq®	Placebo
Temperatura elevada*	17,1%	16,2%	20,0%	19,4%	18,2%	17,6%
Vômito	6,7%	5,4%	5,0%	4,4%	3,6%	3,2%
Diarreia	10,4%	9,1%	8,6%	6,4%	6,1%	5,4%

* Temperatura $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$ [$38,1^{\circ}\text{C}$] equivalente retal

Também foi solicitado aos pais/tutores dos 11.711 lactentes que relatassem a presença de outras reações no cartão de registro de vacinação por 42 dias após cada dose.

As seguintes reações adversas relacionadas à vacina foram observadas entre os lactentes que receberam RotaTeq® em uma frequência pelo menos 0,3% maior que a observada entre os que receberam placebo.

As frequências são classificadas como:

Reação muito comum (> 1/10);

Reação comum (> 1/100 e < 1/10);

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100);

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000);

Reação muito rara (< 1/10.000);

Infecções e infestações

Reação incomum: nasofaringite (0,6% que receberam a vacina; 0,3% que receberam placebo).

Distúrbios gastrintestinais

Reações muito comuns: diarreia (17,6 % que receberam a vacina; 15,1% que receberam placebo), vômito (10,1% que receberam a vacina; 8,2% que receberam placebo).

Distúrbios gerais e relacionados à administração

Reação muito comum: pirexia (20,9% que receberam a vacina; 18,7% que receberam placebo).

Outras reações adversas

Em geral ocorreram mais otite média e broncoespasmo no grupo dos vacinados do que no grupo placebo (14,5% vs. 13,0% e 1,1% vs. 0,7%, respectivamente). No entanto, entre os casos que foram considerados relacionados à vacina na opinião do investigador do estudo, a incidência foi a mesma para os dois grupos tanto para a otite média (0,3%) quanto para broncoespasmo (< 0,1%).

A administração de outras vacinas licenciadas foi permitida em todos os estudos. A segurança de RotaTeq® quando administrada concomitantemente com vacinas licenciadas preespecificadas, incluindo a vacina *Haemophilus influenzae* B e vacina hepatite B (recombinante), vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) (DTPa), vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) (IPV), vacina pneumocócica (conjugada) e vacinas hexavalentes foi avaliada em todos os 3 estudos de Fase III, controlados com placebo. Nos estudos subsequentes, foram avaliadas a segurança e imunogenicidade de RotaTeq® quando administrada concomitantemente com a vacina poliomielite 1, 2 e 3 (atenuada) (OPV), vacina meningocócica C (conjugada), ou vacina hexavalente. Em todos estes estudos, o uso concomitante com estas vacinas foi bem tolerado; a frequência dos eventos adversos observados foi geralmente similar à observada no grupo de controle.

Relatos pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas espontaneamente durante a utilização de RotaTeq® após aprovação. Pelo fato dessas reações terem sido relatadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não é possível fazer uma estimativa fidedigna da frequência dessas reações ou estabelecer relação causal à exposição da vacina.

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: urticária, angioedema.

Distúrbios gastrointestinais: gastroenterite com disseminação do vírus vacinal em lactentes com Imunodeficiência Combinada Grave (SCID), intussuscepção.

Estudo de Farmacovigilância da Segurança Observacional Pós-comercialização

Em um estudo observacional prospectivo pós-comercialização utilizando um banco de dados de grande porte de solicitações de reembolso para plano de saúde, os riscos de intussuscepção ou doença de Kawasaki resultando em consultas em pronto-socorro ou hospitalizações durante os 30 dias após qualquer dose de vacina foram analisados entre 85.150 lactentes recebendo uma ou mais doses de RotaTeq®. Os prontuários médicos foram revisados para confirmar estes diagnósticos. Além disso, a segurança geral foi monitorada por pesquisa eletrônica do banco de dados de registros eletrônicos de todas as consultas em pronto-socorro e hospitalizações. O estudo incluiu um Comitê de Monitoramento de Segurança independente e externo.

Durante o período de acompanhamento de 0 a 30 dias após a vacinação, não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa nas taxas de intussuscepção ou doença de Kawasaki comparado com as taxas previamente esperadas. E também, não houve nenhum aumento estatisticamente significativo no risco desses eventos adversos durante o período de acompanhamento de 0 a 30 dias quando comparado a 17.433 pessoas-anos de seguimento entre lactentes recebendo RotaTeq® (n=85.150) com 12.339 pessoas-anos de seguimento entre um grupo controle concomitante de lactentes que receberam DTPa, mas não RotaTeq® (n=62.617). Houve seis casos confirmados de intussuscepção entre os lactentes vacinados com RotaTeq® comparado com cinco casos entre o grupo de controle concomitante vacinado com DTPa (risco relativo = 0,8; IC 95%: 0,22 a 3,52). Houve um caso confirmado de doenças de Kawasaki identificado entre lactentes que receberam RotaTeq® e um caso confirmado de doença de Kawasaki no grupo de controle vacinado com DTPa (risco relativo = 0,7; IC 95%: 0,01 a 55,56). Na análise geral de segurança, o Comitê de Monitoramento de Segurança não identificou nenhuma recomendação específica de segurança (veja 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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

10. SUPERDOSE

Houve relatos de administração de doses maiores que a recomendada de RotaTeq®. Em geral, o perfil dos eventos adversos relatados com a superdose foi comparável ao observado com a dose recomendada da RotaTeq®.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0175

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 – Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp.

West Point, EUA

Venda sob prescrição médica.

ROTATEQ_BU09_082016_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/MAR/2021.

