

## RotaTeq®

### [Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

Fulfills Part A of the WHO Guidelines for Rotavirus Vaccines (Oral)

#### DESCRIPTION

RotaTeq is a live, oral pentavalent vaccine that contains 5 live reassortant rotaviruses. RotaTeq is a pale yellow clear liquid that may have a pink tint.

The rotavirus parent strains of the reassortants were isolated from human and bovine hosts. Four reassortant rotaviruses express one of the outer capsid proteins (G1, G2, G3, or G4) from the human rotavirus parent strain and the attachment protein (type P7) from the bovine rotavirus parent strain. The fifth reassortant virus expresses the attachment protein, P1A (genotype P[8]), herein referred to as type P1A[8], from the human rotavirus parent strain and the outer capsid protein of type G6 from the bovine rotavirus parent strain (see Table 1).

Table 1

Name of Reassortant	Human Rotavirus Parent Strains and Outer Surface Protein Compositions	Bovine Rotavirus Parent Strain and Outer Surface Protein Composition	Reassortant Outer Surface Protein Composition (Human Rotavirus Component in Bold)
G1	WI79 – G1P1A[8]	WC3 - G6, P7[5]	<b>G1</b> P7[5]
G2	SC2 – G2P2[6]		<b>G2</b> P7[5]
G3	WI78 – G3P1A[8]		<b>G3</b> P7[5]
G4	BrB – G4P2[6]		<b>G4</b> P7[5]
P1A[8]	WI79 – G1P1A[8]		<b>G6P1A</b> [8]

The reassortants are propagated in Vero cells using standard cell culture techniques in the absence of antifungal agents.

#### COMPOSITION

Volume		approx. 2 mL
Reassortant	G1	2.2 X 10 <sup>6</sup> infectious units*
Reassortant	G2	2.8 X 10 <sup>6</sup> infectious units*
Reassortant	G3	2.2 X 10 <sup>6</sup> infectious units*
Reassortant	G4	2.0 X 10 <sup>6</sup> infectious units*
Reassortant	P1[8]	2.3 X 10 <sup>6</sup> infectious units*
Stabilizer	Sucrose (NF)	1080 mg†
Stabilizer	Sodium Citrate Dihydrate (USP)	127 mg†
Stabilizer	Sodium Phosphate Monobasic Monohydrate (USP)	29.8 mg†
pH adjustment	Sodium Hydroxide (NF)	2.75 mg†
Stabilizer	Polysorbate-80 (NF)	0.17-0.86 mg†

\*minimum dose levels

†based on 2.16 ml target fill

RotaTeq, 2 mL for oral use, is a ready-to-use solution of live reassortant rotaviruses, containing G1, G2, G3, G4 and P1A[8] which contains a minimum of 2.0 – 2.8 x 10<sup>6</sup> infectious units (IU) per individual reassortant dose, depending on the reassortant, and not greater than 116 x 10<sup>6</sup> IU per aggregate dose.

The reassortants are suspended in a buffered stabilizer solution.

RotaTeq also contains cell culture media and trace amounts of fetal bovine serum. RotaTeq contains no preservatives.

RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

## ADMINISTRATION

FOR ORAL USE ONLY. NOT FOR INJECTION.

There are no restrictions on the infant's consumption of food or liquid, including breast milk, either before or after vaccination with RotaTeq.

The reassortants are suspended in a buffered stabilizer solution.

Do not mix the RotaTeq vaccine with any other vaccines or solutions. Do not reconstitute or dilute.

For storage instructions see STORAGE.

Each dose is supplied in a container consisting of a squeezable plastic dosing tube with a twist-off cap, allowing for direct oral administration. The dosing tube is contained in a pouch.

### INSTRUCTIONS FOR USE

To administer the vaccine:



Tear open the pouch and remove the dosing tube.



Clear the fluid from the dispensing tip by holding tube vertically and tapping cap.

Open the dosing tube in 2 easy motions:



1. Puncture the dispensing tip by screwing cap **clockwise** until it becomes tight.



2. Remove cap by turning it **counterclockwise**.



Administer dose by gently squeezing liquid into infant's mouth toward the inner cheek until dosing tube is empty. (A residual drop may remain in the tip of the tube.)

If for any reason an incomplete dose is administered (e.g., infant spits or regurgitates the vaccine), a replacement dose is not recommended, since such dosing was not studied in the clinical trials. The infant should continue to receive any remaining doses in the recommended series.

RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

Discard the empty tube and cap in approved biological waste containers according to local regulations.

## IMMUNIZATION SCHEDULE

The vaccination series consists of three ready-to-use liquid doses of RotaTeq administered orally starting at 6 to 12 weeks of age, with the subsequent doses administered at 4- to 10-week intervals. The third dose should not be given after 32 weeks of age (see CLINICAL STUDIES).

As no data exist regarding the interchangeability of RotaTeq with another rotavirus vaccine, it is recommended that infants who receive RotaTeq for the first immunization against rotavirus should receive this same vaccine for the subsequent doses.

### *Use with Other Vaccines*

RotaTeq can be administered with diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis (DTaP) vaccine, inactivated or oral poliovirus vaccine (IPV or OPV), *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine, hepatitis B vaccine, pneumococcal conjugate vaccine, and hexavalent vaccines. The safety data available are in the SIDE EFFECTS section. There was no evidence for reduced antibody responses to the vaccines that were concomitantly administered with RotaTeq.

Concomitant administration of RotaTeq and oral polio vaccine (OPV) does not affect the immune response to the polio antigens. Although concomitant administration of OPV may reduce some immune responses to rotavirus vaccine there is evidence that a high level of efficacy against severe rotavirus gastroenteritis is maintained. The immune responses to RotaTeq are unaffected when OPV is administered two weeks after RotaTeq.

## INDICATIONS AND USAGE

RotaTeq is indicated for the prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children caused by types G1, G2, G3, G4, and G9 when administered as a 3-dose series to infants between the ages of 6 to 32 weeks. The first dose of RotaTeq should be administered between 6 and 12 weeks of age (see ADMINISTRATION and IMMUNIZATION SCHEDULE).

## CONTRAINDICATIONS

### *Hypersensitivity*

A demonstrated history of hypersensitivity to any component of the vaccine.

Infants who develop symptoms suggestive of hypersensitivity after receiving a dose of RotaTeq should not receive further doses of RotaTeq.

### *Severe Combined Immunodeficiency Disease*

Infants with Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID) should not receive RotaTeq. Post-marketing reports of gastroenteritis, including severe diarrhea and prolonged shedding of vaccine virus, have been reported in infants who were administered RotaTeq and later identified as having SCID (see SIDE EFFECTS, *Post-Marketing Experience*).

### *History of Intussusception*

Infants with a history of intussusception should not receive RotaTeq.

## WARNINGS AND PRECAUTIONS

### *Managing Allergic Reactions*

Appropriate medical treatment and supervision must be available to manage possible anaphylactic reactions following administration of the vaccine.

### *Immunocompromised Populations*

No safety or efficacy data are available from clinical trials regarding the administration of RotaTeq to infants who are potentially immunocompromised including:

RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

- Infants with blood dyscrasias, leukemia, lymphomas of any type, or other malignant neoplasms affecting the bone marrow or lymphatic system.
- Infants on immunosuppressive therapy (including high-dose systemic corticosteroids). RotaTeq may be administered to infants who are being treated with topical corticosteroids or inhaled steroids.
- Infants with primary and acquired immunodeficiency states, including HIV/AIDS or other clinical manifestations of infection with human immunodeficiency viruses; cellular immune deficiencies; and hypogammaglobulinemic and dysgammaglobulinemic states. There are insufficient data from the clinical trials to support administration of RotaTeq to infants with indeterminate HIV status who are born to mothers with HIV/AIDS.
- Infants who have received a blood transfusion or blood products, including immunoglobulins within 42 days.

Vaccine virus transmission from vaccine recipient to non-vaccinated contacts has been reported (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Shedding and Transmission).

*Intussusception*

Following administration of a previously licensed live rhesus rotavirus reassortant vaccine, an increased risk of intussusception was observed.<sup>1</sup>

In a post-marketing observational study in the US cases of intussusception were observed in temporal association within 21 days following the first dose of RotaTeq, with a clustering of cases in the first 7 days (see SIDE EFFECTS, *Post-Marketing Experience*)

In worldwide passive post-marketing surveillance, cases of intussusception have been reported in temporal association with RotaTeq (see SIDE EFFECTS, *Post-Marketing Experience*).

*Gastrointestinal Illness*

No safety or efficacy data are available for administration of RotaTeq to infants with a history of gastrointestinal disorders including infants with active acute gastrointestinal illness, infants with chronic diarrhea and failure to thrive, and infants with a history of congenital abdominal disorders, and abdominal surgery. Caution is advised when considering administration of RotaTeq to these infants.

*Shedding and Transmission*

Shedding of vaccine virus was evaluated among a subset of subjects in the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (Study 006, also known as REST) 4 to 6 days after each dose and among all subjects who submitted a stool antigen rotavirus positive sample at any time. RotaTeq was shed in the stools of 32 of 360 [8.9%, 95% CI (6.2%, 12.3%)] vaccine recipients tested after dose 1; 0 of 249 [0.0%, 95% CI (0.0%, 1.5%)] vaccine recipients tested after dose 2; and in 1 of 385 [0.3%, 95% CI (<0.1%, 1.4%)] vaccine recipients after dose 3. In phase 3 studies, shedding was observed as early as 1 day and as late as 15 days after a dose. Transmission of vaccine virus was not evaluated in phase 3 studies.

Transmission of vaccine virus strains from vaccinees to non-vaccinated contacts has been observed post-marketing.

The potential risk of transmission of vaccine virus should be weighed against the risk of acquiring and transmitting natural rotavirus.

Caution is advised when considering whether to administer RotaTeq to individuals with immunodeficient close contacts such as:

- Individuals with malignancies or who are otherwise immunocompromised;
- Individuals with primary immunodeficiency; or
- Individuals receiving immunosuppressive therapy.

*Febrile Illness*

Febrile illness may be reason for delaying use of RotaTeq except when, in the opinion of the physician, withholding the vaccine entails a greater risk. Low-grade fever (<100.5°F [38.1°C]) itself and mild upper respiratory infection do not preclude vaccination with RotaTeq.

*Incomplete Regimen*

The clinical studies were not designed to assess the level of protection provided by only one or two doses of RotaTeq.

RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

#### *Limitations of Vaccine Effectiveness*

RotaTeq may not protect all vaccine recipients against rotavirus.

#### *Post-Exposure Prophylaxis*

No clinical data are available for RotaTeq when administered after exposure to rotavirus.

#### *Drug Interactions*

Immunosuppressive therapies including irradiation, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs and corticosteroids (used in greater than physiologic doses), may reduce the immune response to vaccines.

For administration of RotaTeq with other vaccines, see IMMUNIZATION SCHEDULE, *Use with Other Vaccines*.

#### *Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility*

RotaTeq has not been evaluated for its carcinogenic or mutagenic potential or its potential to impair fertility.

#### *Pediatric Use*

Safety and effectiveness of RotaTeq have not been established in infants less than 6 weeks of age or greater than 32 weeks of age.

Data are available from clinical studies to support the use of RotaTeq in pre-term infants according to their age in weeks since birth (see SIDE EFFECTS, *Safety in Pre-Term Infants*).

Data are available from clinical studies to support the use of RotaTeq in infants with controlled gastroesophageal reflux disease.

#### *Pregnancy*

RotaTeq is not approved for individuals 32 weeks of age and older. No human or animal data are available to assess vaccine-associated risks in pregnancy.

#### *Lactation*

No human or animal data are available to assess the impact of RotaTeq on milk production, its presence in breast milk, or its effect on the breastfed infant.

## **SIDE EFFECTS**

#### *Clinical Studies Experience*

71,725 infants were evaluated in 3 placebo-controlled clinical trials including 36,165 infants in the group that received RotaTeq and 35,560 infants in the group that received placebo. Parents/guardians were contacted on days 7, 14, and 42 after each dose regarding intussusception and any other serious adverse events. The racial distribution was as follows: White (69% in both groups); Hispanic-American (14% in both groups); Black (8% in both groups); Multiracial (5% in both groups); Asian (2% in both groups); Native American (RotaTeq 2%, placebo 1%), and Other (<1% in both groups). The gender distribution was 51% male and 49% female in both vaccination groups.

Because clinical trials are conducted under conditions that may not be typical of those observed in clinical practice, the adverse reaction rates presented below may not be reflective of those observed in clinical practice.

#### *Serious Adverse Events*

Serious adverse events occurred in 2.4% of recipients of RotaTeq when compared to 2.6% of placebo recipients within the 42-day period of a dose in the phase 3 clinical studies of RotaTeq. The most frequently reported serious adverse events for RotaTeq compared to placebo were:

bronchiolitis	(0.6% RotaTeq vs. 0.7% Placebo),
gastroenteritis	(0.2% RotaTeq vs. 0.3% Placebo),
pneumonia	(0.2% RotaTeq vs. 0.2% Placebo),
fever	(0.1% RotaTeq vs. 0.1% Placebo), and
urinary tract infection	(0.1% RotaTeq vs. 0.1% Placebo).

#### *Deaths*

Across the clinical studies, 52 deaths were reported. There were 25 deaths in the RotaTeq recipients compared to 27 deaths in the placebo recipients. The most commonly reported cause of death was sudden infant death syndrome, which was observed in 8 recipients of RotaTeq and 9 placebo recipients.

RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

*Intussusception*

In Study 006, 34,837 vaccine recipients and 34,788 placebo recipients were monitored by active surveillance to identify potential cases of intussusception at 7, 14, and 42 days after each dose, and every 6 weeks thereafter for 1 year after the first dose.

For the primary safety outcome, cases of intussusception occurring within 42 days of any dose, there were 6 cases among RotaTeq recipients and 5 cases among placebo recipients (see Table 2). The data did not suggest an increased risk of intussusception relative to placebo.

Table 2  
Confirmed cases of intussusception in recipients of RotaTeq as compared with placebo recipients during Study 006

	RotaTeq (n=34,837)	Placebo (n=34,788)
Confirmed intussusception cases within 42 days of any dose	6	5
Relative risk (95% CI) <sup>†</sup>	1.6 (0.4, 6.4)	
Confirmed intussusception cases within 365 days of dose 1	13	15
Relative risk (95% CI)	0.9 (0.4, 1.9)	

<sup>†</sup>Relative risk and 95% confidence interval based upon group sequential design stopping criteria employed in Study 006.

Among vaccine recipients, there were no confirmed cases of intussusception within the 42-day period after the first dose, which was the period of highest risk for the rhesus rotavirus-based product (see Table 3).

Table 3  
Intussusception cases by day range in relation to dose in Study 006

Day Range	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Any 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

All of the children who developed intussusception recovered without sequelae with the exception of a 9-month-old male who developed intussusception 98 days after dose 3 and died of post-operative sepsis. There was a single case of intussusception among 2,470 recipients of RotaTeq in a 7-month-old male in the phase 1 and 2 studies (716 placebo recipients).

*Hematochezia*

Hematochezia reported as an adverse experience occurred in 0.6% (39/6,130) of vaccine and 0.6% (34/5,560) of placebo recipients within 42 days of any dose. Hematochezia reported as a serious adverse experience occurred in <0.1% (4/36,150) of vaccine and <0.1% (7/35,536) of placebo recipients within 42 days of any dose.

*Seizures*

All seizures reported in the phase 3 trials of RotaTeq (by vaccination group and interval after dose) are shown in Table 4.

Table 4  
Seizures reported by day range in relation to any dose in the phase 3 trials of RotaTeq

Day range	1-7	1-14	1-42
RotaTeq	10	15	33
Placebo	5	8	24

Seizures reported as serious adverse experiences occurred in <0.1% (27/36,150) of vaccine and <0.1% (18/35,536) of placebo recipients (not significant). Ten febrile seizures were reported as serious adverse experiences, 5 were observed in vaccine recipients and 5 in placebo recipients.

*Kawasaki Disease*

In the phase 3 clinical trials, infants were followed for up to 42 days of vaccine dose. Kawasaki disease was reported in 5 of 36,150 vaccine recipients and in 1 of 35,536 placebo recipients with unadjusted relative risk 4.9 (95% CI 0.6, 239.1).

*Most Common Adverse Events*

*Solicited Adverse Events*

Detailed safety information was collected from 11,711 infants (6,138 recipients of RotaTeq) which included a subset of subjects in Study 006 and all subjects from Studies 007 and 009 (Detailed Safety Cohort). A Vaccination Report Card was used by parents/guardians to record the child's temperature and

RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

any episodes of diarrhea and vomiting on a daily basis during the first week following each vaccination. Table 5 summarizes the frequencies of these adverse events and irritability.

Table 5  
Solicited adverse experiences within the first week after doses 1, 2, and 3 (Detailed Safety Cohort)

Adverse experience	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Elevated temperature*	n=5,616 17.1%	n=5,077 16.2%	n=5,215 20.0%	n=4,725 19.4%	n=4,865 18.2%	n=4,382 17.6%
Vomiting	n=6,130 6.7%	n=5,560 5.4%	n=5,703 5.0%	n=5,173 4.4%	n=5,496 3.6%	n=4,989 3.2%
Diarrhea	10.4%	9.1%	8.6%	6.4%	6.1%	5.4%
Irritability	7.1%	7.1%	6.0%	6.5%	4.3%	4.5%

\*Temperature  $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$  [ $38.1^{\circ}\text{C}$ ] rectal equivalent obtained by adding 1 degree F to otic and oral temperatures and 2 degrees F to axillary temperatures

*Other Adverse Events*

Parents/guardians of the 11,711 infants were also asked to report the presence of other events on the Vaccination Report Card for 42 days after each dose.

Fever was observed at similar rates in vaccine (N=6,138) and placebo (N=5,573) recipients (42.6% vs. 42.8%). Adverse events that occurred at a statistically higher incidence (i.e., 2-sided p-value <0.05) within the 42 days of any dose among recipients of RotaTeq as compared with placebo recipients are shown in Table 6.

Table 6  
Adverse events that occurred at a statistically higher incidence within 42 days of any dose among recipients of RotaTeq as compared with placebo recipients

Adverse event	RotaTeq	Placebo
	N=6,138 n (%)	N=5,573 n (%)
Diarrhea	1,479 (24.1%)	1,186 (21.3%)
Vomiting	929 (15.2%)	758 (13.6%)
Otitis media	887 (14.5%)	724 (13.0%)
Nasopharyngitis	422 (6.9%)	325 (5.8%)
Bronchospasm	66 (1.1%)	40 (0.7%)

*Safety in Pre-Term Infants*

RotaTeq or placebo was administered to 2,070 pre-term infants (25 to 36 weeks gestational age, median 34 weeks) according to their age in weeks since birth in Study 006. All pre-term infants were followed for serious adverse experiences; a subset of 308 infants was monitored for all adverse experiences. There were 4 deaths throughout the study, 2 among vaccine recipients (1 SIDS and 1 motor vehicle accident) and 2 among placebo recipients (1 SIDS and 1 unknown cause). No cases of intussusception were reported. Serious adverse experiences occurred in 5.5% of vaccine and 5.8% of placebo recipients. The most common serious adverse experience was bronchiolitis, which occurred in 1.4% of vaccine and 2.0% of placebo recipients. Parents/guardians were asked to record the child's temperature and any episodes of vomiting and diarrhea daily for the first week following vaccination. The frequencies of these adverse experiences and irritability within the week after dose 1 are summarized in Table 7.

RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

Table 7  
Solicited adverse experiences within the first week of doses 1, 2, and 3 among pre-term infants

Adverse event	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Elevated temperature*	N=127 18.1%	N=133 17.3%	N=124 25.0%	N=121 28.1%	N=115 14.8%	N=108 20.4%
Vomiting	N=154 5.8%	N=154 7.8%	N=137 2.9%	N=137 2.2%	N=135 4.4%	N=129 4.7%
Diarrhea	6.5%	5.8%	7.3%	7.3%	3.7%	3.9%
Irritability	3.9%	5.2%	2.9%	4.4%	8.1%	5.4%

\*Temperature  $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$  [ $38.1^{\circ}\text{C}$ ] rectal equivalent obtained by adding 1 degree F to otic and oral temperatures and 2 degrees F to axillary temperatures

**Post-Marketing Experience**

The following adverse events have been identified during post-approval use of RotaTeq from reports to the U.S. Department of Health and Human Services' Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS).

Reporting of adverse events following immunization to VAERS is voluntary, and the number of doses of vaccine administered is not known; therefore, it is not always possible to reliably estimate the adverse event frequency or establish a causal relationship to vaccine exposure using VAERS data.

In post-marketing experience, the following adverse events have been reported following the use of RotaTeq:

*Immune system disorders:*

Anaphylactic reaction

*Gastrointestinal disorders:*

Intussusception (including death)

Hematochezia

Gastroenteritis with vaccine viral shedding in infants with Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID)

*Skin and subcutaneous tissue disorders:*

Urticaria

Angioedema

*Infections and infestations*

Kawasaki disease

Transmission of vaccine virus strains from vaccine recipient to non-vaccinated contacts.

**Post-Marketing Observational Safety Surveillance Studies**

The temporal association between vaccination with RotaTeq and intussusception was evaluated in the Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) program<sup>2</sup>, an electronic active surveillance program comprised of 3 US health insurance plans.

More than 1.2 million RotaTeq vaccinations (507,000 of which were first doses) administered to infants 5 through 36 weeks of age were evaluated. From 2004 through 2011, potential cases of intussusception in either the inpatient or emergency department setting and vaccine exposures were identified through electronic procedure and diagnosis codes. Medical records were reviewed to confirm intussusception and rotavirus vaccination status.

The risk of intussusception was assessed using self-controlled risk interval and cohort designs, with adjustment for age. Risk windows of 1-7 and 1-21 days were evaluated. Cases of intussusception were observed in temporal association within 21 days following the first dose of RotaTeq, with a clustering of cases in the first 7 days. Based on the results, approximately 1 to 1.5 excess cases of intussusception occur per 100,000 vaccinated US infants within 21 days following the first dose of RotaTeq. In the first year of life, the background rate of intussusception hospitalizations in the US has been estimated to be approximately 34 per 100,000 infants.<sup>3</sup>

In an earlier prospective post-marketing observational cohort study conducted using a large US medical claims database, the risks of intussusception or Kawasaki disease resulting in emergency department visits or hospitalizations during the 30 days following any dose of vaccine were analyzed among 85,150 infants receiving one or more doses of RotaTeq from February 2006 through March 2009.



RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

Medical charts were reviewed to confirm these diagnoses. Evaluation included concurrent (n = 62,617) and historical (n=100,000 from 2001-2005) control groups of infants who received diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine (DTaP) but not RotaTeq.

Confirmed intussusception cases in the RotaTeq group were compared with those in the concurrent DTaP control group and in the historical control group. The data were analyzed post-dose 1 and post any dose, in both 7 day and 30 day risk windows. A statistically significant increased risk of intussusception after RotaTeq vaccination was not observed.

One confirmed case of Kawasaki disease (23 days post-dose 3) was identified among infants vaccinated with RotaTeq and one confirmed case of Kawasaki disease (22 days post-dose 2) was identified among concurrent DTaP controls (relative risk = 0.7; 95% CI: 0.01-55.56).

In addition, general safety was monitored by electronic search of the automated records database for all emergency department visits and hospitalizations in the 30-day period after each dose of RotaTeq compared with: 1) days 31-60 after each dose of RotaTeq (self-matched controls) and 2) the 30-day period after each dose of DTaP vaccine (historical control subset from 2004-2005, n=40,000). In safety analyses which evaluated multiple follow-up windows after vaccination (days: 0-7, 1-7, 8-14 and 0-30), no safety concerns were identified for infants vaccinated with RotaTeq when compared with self-matched controls and the historical control subset.

*Reporting Adverse Events*

Parents or guardians should be instructed to report any adverse reactions to their health care provider. Health care providers should report all adverse events to the local health authorities.

**OVERDOSAGE**

There have been post-marketing reports of infants who received more than one dose or a replacement dose of RotaTeq after regurgitation (see ADMINISTRATION, *INSTRUCTIONS FOR USE*). In limited post-marketing experience of reported overdosage, the adverse events reported after incorrect administration of higher than recommended doses of RotaTeq were similar to adverse events observed with the approved dosage and schedule.

**STORAGE**

Store and transport refrigerated at 2-8°C. RotaTeq should be administered as soon as possible after being removed from refrigeration. RotaTeq is stable for up to 24 months at 2-8°C. If RotaTeq is inadvertently exposed or stored at temperatures above 2-8°C, potency is maintained for the maximum exposure times shown in the following table:

Maximum exposure temperature	Maximum exposure time
9-25°C	48 hours
<b>OR</b>	
26-30°C	12 hours

If these times have elapsed or if RotaTeq is exposed to temperatures above 30°C, the vaccine should be discarded.

Protect from light.

RotaTeq should be discarded in approved biological waste containers according to local regulations.

The product must be used before the expiration date.

Contact of this product with disinfectants is to be avoided.

**PRESENTATION**

RotaTeq, 2 mL, a solution for oral use, is a pale yellow clear liquid that may have a pink tint. It is supplied as follows:

package of 10 individually pouched single-dose tubes.

package of 25 individually pouched single-dose tubes.

RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

The plastic dosing tube and cap do not contain latex.

## CLINICAL PHARMACOLOGY

Rotavirus is a leading cause of severe acute gastroenteritis in infants and young children, with over 95% of these children infected by the time they are 5 years old.<sup>4</sup> The most severe cases occur among infants and young children between 6 months and 24 months of age.<sup>5</sup>

### *Mechanism of Action*

The exact immunologic mechanism by which RotaTeq protects against rotavirus gastroenteritis is unknown (see CLINICAL STUDIES, *Immunogenicity*). RotaTeq is a live viral vaccine that replicates in the small intestine and induces immunity.

## CLINICAL STUDIES

Overall, 73,086 infants were randomized in 4 placebo-controlled, phase 3 studies conducted in 12 countries on 4 continents. The data demonstrating the efficacy of RotaTeq in preventing rotavirus gastroenteritis come from 7,744 of these infants from the US (including Navajo and White Mountain Apache Nations), Finland, and Japan who were enrolled in 3 of these studies: Study 006, Study 007, and Study 029. A fourth trial, Study 009, provided clinical evidence supporting the consistency of manufacture and contributed data to the overall safety evaluation.

The racial distribution of the efficacy subset was as follows: White (RotaTeq 61%, placebo 62%); Hispanic-American (RotaTeq 9%, placebo 8%); Black (2% in both groups); Multiracial (4% in both groups); Asian (10% in both groups); Native American (13% in both groups); and Other (<1% in both groups). The gender distribution was 52% male and 48% female in both vaccination groups.

The efficacy evaluations in these studies included: 1) Prevention of any grade of severity of rotavirus gastroenteritis; 2) Prevention of severe rotavirus gastroenteritis, as defined by a clinical scoring system; and 3) Reduction in hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis.

The vaccine was given as a three-dose series to healthy infants with the first dose administered between 6 and 12 weeks of age and followed by two additional doses administered at 4- to 10-week intervals. The age of infants receiving the third dose was 32 weeks of age or less. Oral polio vaccine administration was not permitted; however, other childhood vaccines could be concomitantly administered. Breast-feeding was permitted in all studies.

The case definition for rotavirus gastroenteritis used to determine vaccine efficacy required that a subject meet both of the following clinical and laboratory criteria: (1) greater than or equal to 3 watery or looser-than-normal stools within a 24-hour period and/or forceful vomiting; and (2) rotavirus antigen detection by enzyme immunoassay (EIA) in a stool specimen taken within 14 days of onset of symptoms. The severity of rotavirus acute gastroenteritis was determined by a clinical scoring system that took into account the intensity and duration of symptoms of fever, vomiting, diarrhea, and behavioral changes.

The primary efficacy analyses included cases of rotavirus gastroenteritis caused by types G1, G2, G3, G4 (and G types containing P1A8 (in Study 029 only)) that occurred at least 14 days after the third dose through the first rotavirus season postvaccination.

Analyses were also done to evaluate the efficacy of RotaTeq against rotavirus gastroenteritis caused by any of types G1, G2, G3, and G4 (and G types containing P1A8 (in Study 029 only)) at any time following the first dose through the first rotavirus season postvaccination among infants who received at least one vaccination (Intent-to-treat, ITT).

### *Rotavirus Efficacy and Safety Trial (Study 006)*

Primary efficacy against any grade of severity of rotavirus gastroenteritis caused by naturally occurring types G1, G2, G3, or G4 through the first rotavirus season after vaccination was 74.0% (95% CI: 66.8, 79.9) and the ITT efficacy was 60.0% (95% CI: 51.5, 67.1). Primary efficacy against severe rotavirus gastroenteritis caused by naturally occurring types G1, G2, G3, or G4 through the first rotavirus season after vaccination was 98.0% (95% CI: 88.3, 100.0), and ITT efficacy was 96.4%, (95% CI: 86.2, 99.6). See Table 8.

RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

Table 8  
Efficacy of RotaTeq against any grade of severity of and severe\* G1-4 rotavirus gastroenteritis through the first rotavirus season postvaccination in Study 006

	Per Protocol		Intent-to-Treat†	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Subjects vaccinated	2,834	2,839	2,834	2,839
Gastroenteritis cases				
Any grade of severity	82	315	150	371
Severe*	1	51	2	55
Efficacy estimate % and (95% confidence interval)				
Any grade of severity	74.0 (66.8, 79.9)		60.0 (51.5, 67.1)	
Severe*	98.0 (88.3, 100.0)		96.4 (86.2, 99.6)	

\*Severe gastroenteritis defined by a clinical scoring system based on the intensity and duration of symptoms of fever, vomiting, diarrhea, and behavioral changes

†ITT analysis includes all subjects in the efficacy cohort who received at least one dose of vaccine.

The efficacy of RotaTeq against severe disease was also demonstrated by a reduction in hospitalizations for rotavirus gastroenteritis among all subjects enrolled in Study 006. RotaTeq reduced hospitalizations for rotavirus gastroenteritis caused by types G1, G2, G3, and G4 through the first two years after the third dose by 95.8% (95% CI: 90.5, 98.2). The ITT efficacy in reducing hospitalizations was 94.7% (95% CI: 89.3, 97.3) as shown in Table 9.

Table 9  
Efficacy of RotaTeq in reducing G1-4 rotavirus-related hospitalizations in Study 006

	Per Protocol		Intent-to-Treat*	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Subjects vaccinated	34,035	34,003	34,035	34,003
Number of hospitalizations	6	144	10	187
Efficacy estimate % and (95% confidence interval)	95.8 (90.5, 98.2)		94.7 (89.3, 97.3)	

\*ITT analysis includes all subjects who received at least one dose of vaccine.

### Study 007

Primary efficacy against any grade of severity of rotavirus gastroenteritis caused by naturally occurring types G1, G2, G3, or G4 through the first rotavirus season after vaccination was 72.5% (95% CI: 50.6, 85.6), and the ITT efficacy was 58.4% (95% CI: 33.8, 74.5). Primary efficacy against severe rotavirus gastroenteritis caused by naturally occurring types G1, G2, G3, or G4 through the first rotavirus season after vaccination was 100% (95% CI: 13.0, 100.0), and ITT efficacy against severe rotavirus disease was 100% (95% CI: 30.2, 100.0) as shown in Table 10.

Table 10  
Efficacy of RotaTeq against any grade of severity of and severe\* G1-4 rotavirus gastroenteritis through the first rotavirus season postvaccination in Study 007

	Per Protocol		Intent-to-Treat†	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Subjects vaccinated	650	660	650	660
Gastroenteritis cases				
Any grade of severity	15	54	27	64
Severe*	0	6	0	7
Efficacy estimate % and (95% confidence interval)				
Any grade of severity	72.5 (50.6, 85.6)		58.4 (33.8, 74.5)	
Severe*	100.0 (13.0, 100.0)		100.0 (30.2, 100.0)	

\*Severe gastroenteritis defined by a clinical scoring system based on the intensity and duration of symptoms of fever, vomiting, diarrhea, and behavioral change

†ITT analysis includes all subjects in the efficacy cohort who received at least one dose of vaccine.

### Multiple Rotavirus Seasons

The efficacy of RotaTeq through a second rotavirus season was evaluated in a single study (Study 006). Efficacy against any grade of severity of rotavirus gastroenteritis caused by rotavirus types G1, G2,

RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

G3, and G4 through the two rotavirus seasons after vaccination was 71.3% (95% CI: 64.7, 76.9). The efficacy of RotaTeq in preventing cases occurring only during the second rotavirus season postvaccination was 62.6% (95% CI: 44.3, 75.4). The efficacy of RotaTeq beyond the second season postvaccination was not evaluated.

*Rotavirus Gastroenteritis Regardless of Type*

The rotavirus types identified in the efficacy subset of Study 006 and Study 007 were G1P1A[8]; G2P1[4]; G3P1A[8]; G4P1A[8]; and G9P1A[8].

In Study 006, the efficacy of RotaTeq against any grade of severity of naturally occurring rotavirus gastroenteritis regardless of type was 71.8% (95% CI: 64.5, 77.8) and efficacy against severe rotavirus disease was 98.0% (95% CI: 88.3, 99.9). The ITT efficacy starting at dose 1 was 50.9% (95% CI: 41.6, 58.9) for any grade of severity of rotavirus disease and was 96.4% (95% CI: 86.3, 99.6) for severe rotavirus disease.

In Study 007, the primary efficacy of RotaTeq against any grade of severity of rotavirus gastroenteritis regardless of type was 72.7% (95% CI: 51.9, 85.4) and efficacy against severe rotavirus disease was 100% (95% CI: 12.7, 100). The ITT efficacy starting at dose 1 was 48.0% (95% CI: 21.6, 66.1) for any grade of severity of rotavirus disease and was 100% (95% CI: 30.4, 100.0) for severe rotavirus disease.

*Rotavirus Gastroenteritis by Type*

The efficacy against any grade of severity of rotavirus gastroenteritis by type was evaluated in Study 006 and Study 029. The efficacy cohort analysis from Study 006 is shown in Table 11.

Table 11  
Type-specific efficacy of RotaTeq against any grade of severity of rotavirus gastroenteritis among infants in the Study 006 efficacy cohort through the first rotavirus season postvaccination (Per Protocol)

Type identified by PCR	Number of cases		% Efficacy (95% Confidence Interval)
	RotaTeq (N=2,834)	Placebo (N=2,839)	
G1P1A[8]	72	286	74.9 (67.3, 80.9)
G2P1[4]	6	17	63.4 (2.6, 88.2)
G3P1A[8]	1	6	NS
G4P1A[8]	3	6	NS
G9P1A[8]	1	3	NS
Unidentified*	11	15	NS

N=number vaccinated  
NS=not significant

\*Includes rotavirus antigen-positive samples in which the specific type could not be identified by PCR

Additional analyses were conducted to evaluate efficacy in the prevention of rotavirus gastroenteritis due to G9P1A[8].

- In Study 029 (a Phase 3 randomized, blinded, placebo-controlled study conducted in Japan), efficacy on the pre-specified primary endpoint (rotavirus gastroenteritis caused by G1, G2, G3, G4, and G-serotypes associated with serotype P1A[8] (e.g., G9)) was 74.5% (95% CI: 39.9, 90.6). G9P1A[8]-associated gastroenteritis was observed in 0/356 and 5/354 subjects in the RotaTeq and placebo groups, respectively (100% (95% CI: -9.0, 100)).
- In a post hoc analysis of health care utilization data from 68,038 infants (RotaTeq 34,035 and placebo 34,003) in Study 006, using a case definition that included culture confirmation, hospitalization and emergency departments visits for rotavirus gastroenteritis, due to G9P1A[8] were reduced (RotaTeq 0 cases: placebo 14 cases) by 100% (95% CI: 69.6, 100.0).

*Immunogenicity*

A relationship between antibody responses to RotaTeq and protection against rotavirus gastroenteritis has not been established. In phase 3 studies, 92.9% to 100% of 439 recipients of RotaTeq achieved a 3-fold or more rise in serum anti-rotavirus IgA after a three-dose regimen when compared to 12.3% to 20.0% of 397 placebo recipients.

**REFERENCES**

1. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 2001;344:564-572.

RotaTeq®  
[Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

2. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in US infants. Mini-Sentinel. [www.mini-sentinel.org](http://www.mini-sentinel.org).
3. Tate JE, Simonsen L, Viboud C, et al. Trends in intussusception hospitalizations among US infants, 1993-2004: implications for monitoring the safety of the new rotavirus vaccination program. *Pediatrics* 2008;121(5):e1125-e1132.
4. Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565-572.
5. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1998;177:13-7.

---

Manuf. and Dist. by: Merck Sharp & Dohme LLC  
Rahway, NJ 07065, USA

---

REVISED April 2023

WHO-PI-V260-OS-042023

## RotaTeq®

### [Vacuna contra el rotavirus de virus vivos, oral, pentavalente]

Cumple con la Parte A de las Pautas de la OMS para las vacunas contra el rotavirus (oral)

#### DESCRIPCIÓN

RotaTeq es una vacuna de virus vivos, oral y pentavalente que contiene 5 rotavirus vivos reagrupados. RotaTeq es un líquido transparente amarillo pálido que puede tener un tinte rosa.

Las cepas progenitoras de rotavirus de los reordenamientos se aislaron de huéspedes humanos y bovinos. Cuatro rotavirus reordenados expresan una de las proteínas de la cápside externa (G1, G2, G3 o G4) de la cepa original de rotavirus humano y la proteína de unión (tipo P7) de la cepa original de rotavirus bovino. El quinto virus reordenado expresa la proteína de unión, P1A (genotipo P[8]), que en este documento es denominada como tipo P1A[8], de la cepa original de rotavirus humano y la proteína de la cápside externa de tipo G6 de la cepa original de rotavirus bovino (consulte la Tabla 1).

Tabla 1

Nombre del reordenamiento	Cepas originales de rotavirus humanos y composiciones de proteínas de superficie externa	Cepa original de rotavirus bovino y composición de la proteína de superficie externa	Composición de la proteína de superficie externa del reordenamiento (Componente de rotavirus humano en negrita)
G1	WI79 – G1P1A[8]	WC3 - G6, P7[5]	<b>G1</b> P7[5]
G2	SC2 – G2P2[6]		<b>G2</b> P7[5]
G3	WI78 – G3P1A[8]		<b>G3</b> P7[5]
G4	BrB – G4P2[6]		<b>G4</b> P7[5]
P1A[8]	WI79 – G1P1A[8]		<b>G6</b> P1A[8]

Los reordenamientos se propagan en células Vero utilizando técnicas de cultivo celular estándar en ausencia de agentes antimicóticos.

#### COMPOSICIÓN

Volumen		aprox. 2 ml
Reordenado	G1	2,2 x 10 <sup>6</sup> unidades infecciosas*
Reordenado	G2	2,8 x 10 <sup>6</sup> unidades infecciosas*
Reordenado	G3	2,2 x 10 <sup>6</sup> unidades infecciosas*
Reordenado	G4	2,0 x 10 <sup>6</sup> unidades infecciosas*
Reordenado	P1[8]	2,3 x 10 <sup>6</sup> unidades infecciosas*
Estabilizador	Sacarosa (NF)	1080 mg†
Estabilizador	Citrato de sodio dihidrato (USP)	127 mg†
Estabilizador	Fosfato de sodio monobásico monohidrato (USP)	29,8 mg
Ajuste del pH	Hidróxido de sodio (NF)	2,75 mg†
Estabilizador	Polisorbato 80 (NF)	0,17-0,86 mg†

\*niveles de dosis mínimos

†basado en un límite de llenado de 2,16 ml

RotaTeq, 2 ml, para administración oral, es una solución lista para usar de rotavirus reordenados vivos que contiene G1, G2, G3, G4 y P1A[8], con un mínimo de 2,0 - 2,8 x 10<sup>6</sup> unidades infecciosas (*infectious units, IU*, por sus siglas en inglés) por dosis reordenada individual, según el reordenando, y no más de 116 x 10<sup>6</sup> IU por dosis agregada.

Los reordenamientos se suspenden en una solución estabilizadora amortiguada.

RotaTeq también contiene medios de cultivo celular y cantidades traza de suero fetal bovino. RotaTeq no contiene conservantes.

#### ADMINISTRACIÓN

SOLO PARA USO ORAL. NO PARA INYECCIÓN.

RotaTeq®

[Vacuna contra el rotavirus de virus vivos, oral, pentavalente]

No existen restricciones en cuanto al consumo de alimentos o líquidos por parte del lactante, incluida la leche materna, antes o después de la vacunación con RotaTeq.

Los reordenados se suspenden en una solución estabilizadora amortiguada.

No mezcle la vacuna RotaTeq con otras vacunas o soluciones. No reconstituir ni diluir.

Para conocer las instrucciones de almacenamiento, consulte la sección ALMACENAMIENTO.

Cada dosis se suministra en un recipiente que consiste en un tubo dosificador de plástico flexible con tapa de rosca, lo que permite la administración oral directa. El tubo dosificador se encuentra dentro de una bolsa.

#### INSTRUCCIONES DE USO

Para administrar la vacuna:



Abra la bolsa y retire el tubo dosificador.



Sostenga el tubo verticalmente y golpee la tapa para quitar el líquido de la punta dispensadora.

Abra el tubo dosificador en 2 movimientos sencillos:



1. Perfore la punta dispensadora; para ello, enrosque la tapa **en el sentido de las agujas del reloj** hasta que quede ajustada.



2. Gire la tapa **en sentido contrario a las agujas del reloj** para retirarla.



Para administrar la dosis, presione suavemente el tubo dosificador de modo que el líquido caiga en el interior de la mejilla del lactante hasta que el tubo quede vacío. (Puede quedar una gota residual en la punta del tubo).

Si por cualquier motivo se administra una dosis incompleta (p. ej., el lactante escupe o regurgita la vacuna), no se recomienda una dosis de reemplazo, ya que no se estudió la dosis de reemplazo en estudios clínicos. El lactante debe continuar recibiendo todas las dosis restantes en el esquema recomendado.

Deseche el tubo vacío y la tapa en contenedores de residuos biológicos aprobados conforme a las normativas locales.

RotaTeq®

[Vacuna contra el rotavirus de virus vivos, oral, pentavalente]

## ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN

El esquema de vacunación consiste en tres dosis líquidas de RotaTeq listas para usar administradas por vía oral a partir de las 6 a 12 semanas de edad, y las dosis posteriores administradas en intervalos de 4 a 10 semanas. La tercera dosis no debe administrarse después de las 32 semanas de edad (consulte la sección ESTUDIOS CLÍNICOS).

Como no existen datos relativos a la intercambiabilidad de RotaTeq con otra vacuna contra el rotavirus, se recomienda que los lactantes que reciban RotaTeq para la primera inmunización contra el rotavirus reciban esta misma vacuna para las siguientes dosis.

### *Uso con otras vacunas*

RotaTeq puede administrarse con toxoides diftérico y tetánico y la vacuna contra la tosferina acelular (DTaP), la vacuna inactivada u oral contra el poliovirus (IPV u OPV), la vacuna conjugada tipo B contra *Haemophilus influenzae*, la vacuna contra la hepatitis B, la vacuna conjugada neumocócica y las vacunas hexavalentes. Los datos de seguridad disponibles se encuentran en la sección EFECTOS SECUNDARIOS. No hubo evidencia de una menor respuesta de anticuerpos a las vacunas que se administraron de forma concomitante con RotaTeq.

La administración concomitante de RotaTeq y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) no afecta la respuesta inmunitaria a los antígenos de polio. Aunque la administración concomitante de la OPV puede reducir algunas respuestas inmunitarias a la vacuna contra el rotavirus, hay evidencia de que se mantiene un alto nivel de eficacia contra la gastroenteritis grave por rotavirus. Las respuestas inmunitarias a RotaTeq no se ven afectadas cuando se administra OPV dos semanas después de RotaTeq.

## INDICACIONES Y USO

RotaTeq está indicada para la prevención de la gastroenteritis por rotavirus en lactantes y niños causada por los tipos G1, G2, G3, G4 y G9 cuando se administra como un esquema de 3 dosis a lactantes de entre 6 y 32 semanas de edad. La primera dosis de RotaTeq debe administrarse entre las 6 y las 12 semanas de edad (consulte las secciones ADMINISTRACIÓN y ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN).

## CONTRAINDICACIONES

### *Hipersensibilidad*

Antecedentes demostrados de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Los lactantes que desarrollen síntomas que sugieran hipersensibilidad después de recibir una dosis de RotaTeq no deben recibir más dosis de RotaTeq.

### *Inmunodeficiencia combinada grave*

Los lactantes con inmunodeficiencia combinada grave (*Severe Combined Immunodeficiency Disease, SCID*, por sus siglas en inglés) no deben recibir RotaTeq. Los informes posteriores a la comercialización han indicado gastroenteritis, incluida diarrea intensa y eliminación prolongada del virus de la vacuna en lactantes que recibieron RotaTeq, que posteriormente se determinó que padecían SCID (consulte la sección EFECTOS SECUNDARIOS, *Experiencia posterior a la comercialización*).

### *Antecedentes de invaginación intestinal (intususcepción)*

Los lactantes con antecedentes de invaginación intestinal no deben recibir RotaTeq.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### *Manejo de reacciones alérgicas*

Deben estar disponibles supervisión y tratamiento médico adecuado para tratar posibles reacciones anafilácticas luego de la administración de la vacuna.

### *Poblaciones inmunocomprometidas*

No se dispone de datos de seguridad o eficacia de estudios clínicos relativos a la administración de RotaTeq en lactantes potencialmente inmunocomprometidos, incluidos los siguientes:



- Lactantes con discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten a la médula ósea o al sistema linfático.
- Lactantes que estén recibiendo terapia inmunosupresora (incluidas dosis altas de corticoesteroides sistémicos). RotaTeq puede administrarse a lactantes que estén recibiendo tratamiento con corticoesteroides tópicos o esteroides inhalados.
- Lactantes con inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluido VIH/SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección por virus de inmunodeficiencia humana; deficiencias inmunitarias celulares; y estados hipogammaglobulinémicos y disgammaglobulinémicos. No hay datos suficientes de los estudios clínicos para respaldar la administración de RotaTeq a lactantes con estado indeterminado de VIH que nacen de madres con VIH/SIDA.
- Lactantes que han recibido una transfusión de sangre o hemoderivados, incluidas inmunoglobulinas dentro de los 42 días.

Se ha notificado la transmisión del virus de la vacuna del receptor de la vacuna a contactos no vacunados (consulte ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Eliminación y transmisión).

#### *Invaginación intestinal*

Luego de la administración de una vacuna reordenada contra el rotavirus rhesus vivo previamente autorizada, se observó un mayor riesgo de invaginación intestinal.<sup>1</sup>

En un estudio observacional posterior a la comercialización en los EE. UU., se observaron casos de invaginación intestinal en asociación temporal dentro de los 21 días después de la primera dosis de RotaTeq, con un agrupamiento de casos en los primeros 7 días (consulte EFECTOS SECUNDARIOS, *Experiencia posterior a la comercialización*).

En la vigilancia mundial pasiva posterior a la comercialización, se han informado casos de invaginación intestinal en asociación temporal con RotaTeq (consulte EFECTOS SECUNDARIOS, *Experiencia posterior a la comercialización*).

#### *Enfermedad gastrointestinal*

No se dispone de datos de seguridad o eficacia para la administración de RotaTeq a lactantes con antecedentes de trastornos gastrointestinales, incluidos lactantes con enfermedad gastrointestinal aguda activa, lactantes con diarrea crónica y retraso en el crecimiento, y lactantes con antecedentes de trastornos abdominales congénitos y cirugía abdominal. Se recomienda precaución al considerar la administración de RotaTeq a estos lactantes.

#### *Eliminación y transmisión*

La eliminación del virus de la vacuna se evaluó entre un subconjunto de sujetos en el Estudio de seguridad y eficacia contra rotavirus (Estudio 006, también conocido como REST, por *Rotavirus Efficacy and Safety Trial*) entre 4 y 6 días después de cada dosis y entre todos los sujetos que entregaron una muestra de heces positiva para el antígeno de rotavirus en cualquier momento. RotaTeq se eliminó en las heces de 32 de 360 [8,9%; IC del 95% (6,2%; 12,3%)] receptores de la vacuna evaluados después de la dosis 1; 0 de 249 [0,0%; IC del 95% (0,0%; 1,5%)] receptores de la vacuna evaluados después de la dosis 2; y 1 de 385 [0,3%, IC del 95% (<0,1%; 1,4%)] receptores de la vacuna después de la dosis 3. En los estudios de fase 3, se observó eliminación desde el día 1 y hasta 15 días después de una dosis. La transmisión del virus de la vacuna no fue evaluada en estudios de fase 3.

Se ha observado la transmisión de cepas del virus de la vacuna de los vacunados a los contactos no vacunados después de la comercialización.

Se debe ponderar el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna contra el riesgo de adquisición y transmisión de rotavirus natural.

Se recomienda precaución al considerar la administración de RotaTeq a personas con contactos inmunodeficientes cercanos como por ejemplo:

- Personas con neoplasias malignas o inmunocomprometidas,
- Personas con inmunodeficiencia primaria, o
- Personas que reciben terapia inmunosupresora.

#### *Enfermedad febril*

La enfermedad febril puede ser motivo para retrasar el uso de RotaTeq, excepto cuando, según la opinión del médico, la no administración de la vacuna implica un mayor riesgo. La fiebre baja (<100,5°F [38,1°C]) en sí misma y una infección leve de las vías respiratorias superiores no impiden la vacunación con RotaTeq.

#### *Esquema incompleto*

Los estudios clínicos no fueron diseñados para evaluar el nivel de protección proporcionado por solamente una o dos dosis de RotaTeq.

RotaTeq®

[Vacuna contra el rotavirus de virus vivos, oral, pentavalente]

#### *Limitaciones de la efectividad de la vacuna*

Es posible que RotaTeq no proteja a todos los receptores de la vacuna contra el rotavirus.

#### *Profilaxis posterior a la exposición*

No hay datos clínicos disponibles sobre RotaTeq administrada después de la exposición al rotavirus.

#### *Interacciones medicamentosas*

Las terapias inmunosupresoras, incluidas irradiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos y corticoesteroides (usados en mayor medida que las dosis fisiológicas), pueden reducir la respuesta inmunitaria a las vacunas.

Para obtener información sobre la administración de RotaTeq con otras vacunas, consulte la sección ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN, *Uso con otras vacunas*.

#### *Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad*

RotaTeq no ha sido evaluada por su potencial carcinogénico o mutagénico o su potencial para deteriorar la fertilidad.

#### *Uso pediátrico*

No se han establecido la seguridad y la efectividad de RotaTeq en lactantes menores de 6 semanas de edad o mayores de 32 semanas de edad.

Existen datos de estudios clínicos para respaldar el uso de RotaTeq en bebés prematuros según su edad en semanas desde el nacimiento (consulte la sección EFECTOS SECUNDARIOS, *Seguridad en lactantes prematuros*).

Existen datos de estudios clínicos para respaldar el uso de RotaTeq en lactantes con enfermedad por reflujo gastroesofágico controlada.

#### *Embarazo*

RotaTeq no está aprobada para personas de 32 semanas de edad o más. No existen datos en humanos ni animales para evaluar los riesgos asociados con la vacuna en el embarazo.

#### *Lactancia*

No existen datos en humanos o animales para evaluar el impacto de RotaTeq sobre la producción de leche, su presencia en la leche materna ni su efecto sobre el lactante amamantado.

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

#### *Experiencia en estudios clínicos*

Se evaluaron 71 725 lactantes en 3 estudios clínicos controlados con placebo, incluidos 36 165 lactantes en el grupo que recibió RotaTeq y 35 560 lactantes en el grupo que recibió placebo. Se contactó a los padres/tutores los días 7, 14 y 42 después de cada dosis en relación con la invaginación intestinal y cualquier otro evento adverso grave. La distribución racial fue la siguiente: blancos (69% en ambos grupos); hispanoamericanos (14% en ambos grupos); negros (8% en ambos grupos); multirraciales (5% en ambos grupos); asiáticos (2% en ambos grupos); nativos americanos (RotaTeq 2%, placebo 1%) y otros (<1% en ambos grupos). La distribución por sexos fue de 51% de varones y de 49% de mujeres en ambos grupos de vacunación.

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones que pueden no ser típicas de las observadas en la práctica clínica, las tasas de reacciones adversas presentadas a continuación pueden no reflejar las observadas en la práctica clínica.

#### *Eventos adversos graves*

Se produjeron eventos adversos graves en el 2,4% de los receptores de RotaTeq en comparación con el 2,6% de los receptores de placebo en el periodo de 42 días de una dosis en los estudios clínicos de fase 3 de RotaTeq. Los eventos adversos graves informados con más frecuencia para RotaTeq en comparación con placebo fueron los siguientes:

bronquiolitis	(0,6% RotaTeq frente a 0,7% placebo)
gastroenteritis	(0,2% RotaTeq frente a 0,3% placebo)
neumonía	(0,2% RotaTeq frente a 0,2% placebo)
fiebre	(0,1% RotaTeq frente a 0,1% placebo) e
infección urinaria	(0,1% RotaTeq frente a 0,1% placebo).

#### *Muertes*

En todos los estudios clínicos, se informaron 52 muertes. Hubo 25 muertes en los receptores de RotaTeq en comparación con 27 muertes en los receptores de placebo. La causa de muerte informada con más frecuencia fue el síndrome de muerte súbita del lactante, observado en 8 receptores de RotaTeq y 9 receptores de placebo.

*Invaginación intestinal*

En el Estudio 006, se monitorearon 34 837 receptores de vacunas y 34 788 receptores de placebo mediante vigilancia activa para identificar posibles casos de invaginación intestinal a los 7, 14 y 42 días después de cada dosis, y cada 6 semanas a partir de entonces durante 1 año después de la primera dosis.

Para el resultado de seguridad primario, los casos de invaginación intestinal ocurrieron dentro de los 42 días después de cualquier dosis, hubo 6 casos entre los receptores de RotaTeq y 5 casos entre los receptores de placebo (consulte la Tabla 2). Los datos no sugirieron un aumento del riesgo de invaginación intestinal con respecto al placebo.

Tabla 2  
Casos confirmados de invaginación intestinal en receptores de RotaTeq en comparación con receptores de placebo durante el Estudio 006

	RotaTeq (n = 34 837)	Placebo (n = 34 788)
Casos de invaginación intestinal confirmados dentro de los 42 días después de cualquier dosis	6	5
Riesgo relativo (IC del 95%) <sup>†</sup>	1,6 (0,4; 6,4)	
Casos de invaginación intestinal confirmados dentro de los 365 días después de la dosis 1	13	15
Riesgo relativo (IC del 95%)	0,9 (0,4; 1,9)	

<sup>†</sup>Riesgo relativo e intervalo de confianza del 95% basados en los criterios de interrupción del diseño secuencial grupal empleado en el Estudio 006.

Entre los receptores de la vacuna, no hubo casos confirmados de invaginación intestinal dentro de los 42 días después de la primera dosis, que fue el periodo de mayor riesgo para el producto a base de rotavirus rhesus (consulte la Tabla 3).

Tabla 3  
Casos de invaginación intestinal por intervalo de días en relación con la dosis en el Estudio 006

Intervalo de días	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Cualquier dosis	
	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 los niños que desarrollaron invaginación intestinal se recuperaron sin secuelas, a excepción de un varón de 9 meses de edad que desarrolló invaginación intestinal 98 días después de la dosis 3 y murió de septicemia posquirúrgica. Hubo un único caso de invaginación intestinal entre 2470 receptores de RotaTeq en un varón de 7 meses de edad en los estudios de fase 1 y 2 (716 receptores de placebo).

*Hematoquecia*

La hematoquecia informada como experiencia adversa se produjo en el 0,6% (39/6130) de los receptores de la vacuna y en el 0,6% (34/5560) de los receptores de placebo dentro de los 42 días después de cualquier dosis. La hematoquecia informada como experiencia adversa grave se produjo en <0,1% (4/36 150) de los receptores de la vacuna y en <0,1% (7/35 536) de los receptores de placebo dentro de los 42 días después de cualquier dosis.

*Convulsiones*

Todas las convulsiones informadas en los estudios de fase 3 de RotaTeq (por grupo de vacunación e intervalo después de la dosis) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4  
Convulsiones informadas por intervalo de días en relación con cualquier dosis en los estudios de fase 3 de RotaTeq

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

Las convulsiones informadas como experiencias adversas graves se produjeron en <0,1% (27/36 150) de los receptores de la vacuna y en <0,1% (18/35 536) de los receptores de placebo (no significativo). Se informaron diez convulsiones febriles como experiencias adversas graves, 5 fueron observadas en receptores de la vacuna y 5 en receptores de placebo.

*Enfermedad de Kawasaki*

En los estudios clínicos de fase 3, se realizó un seguimiento de los lactantes durante un máximo de 42 días después de la dosis de la vacuna. Se informó enfermedad de Kawasaki en 5 de 36 150 receptores de la vacuna y en 1 de los 35 536 receptores de placebo con riesgo relativo no ajustado del 4,9% (IC del 95% 0,6; 239,1).

*Eventos adversos más frecuentes**Eventos adversos solicitados*

Se recopiló información de seguridad detallada de 11 711 lactantes (6138 receptores de RotaTeq) que incluyó un subconjunto de sujetos del Estudio 006 y todos los sujetos de los Estudios 007 y 009 (cohorte de seguridad detallada). Los padres/tutores usaron una Tarjeta de informe de vacunación para registrar todos los días la temperatura del niño y cualquier episodio de diarrea y vómitos durante la primera semana después de cada vacunación. En la Tabla 5, se resumen las frecuencias de estos eventos adversos e irritabilidad.

Tabla 5

Experiencias adversas solicitadas dentro de la primera semana después de las dosis 1, 2 y 3 (cohorte de seguridad detallada)

Experiencia adversa	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Temperatura elevada*	n = 5616 17,1%	n = 5077 16,2%	n = 5215 20,0%	n = 4725 19,4%	n = 4865 18,2%	n = 4382 17,6%
	n = 6130 6,7%	n = 5560 5,4%	n = 5703 5,0%	n = 5173 4,4%	n = 5496 3,6%	n = 4989 3,2%
Vómitos	6,7%	5,4%	5,0%	4,4%	3,6%	3,2%
Diarrea	10,4%	9,1%	8,6%	6,4%	6,1%	5,4%
Irritabilidad	7,1%	7,1%	6,0%	6,5%	4,3%	4,5%

\*Temperatura  $\geq 100,5^{\circ}\text{F}$  [ $38,1^{\circ}\text{C}$ ] equivalente rectal obtenido al agregar 1 grado F a temperaturas ótica y oral, y 2 grados F a temperaturas axilares

*Otros eventos adversos*

También se pidió a los padres/tutores de los 11 711 lactantes que informaran en la Tarjeta de informe de la vacunación la presencia de otros eventos durante 42 días después de cada dosis.

Se observó fiebre con tasas similares en los receptores de la vacuna (N = 6138) y placebo (N = 5573) (42,6% frente a 42,8%). Los eventos adversos que se produjeron con una incidencia estadísticamente mayor (es decir, valor de p de dos colas  $< 0,05$ ) dentro de los 42 días después de cualquier dosis entre los receptores de RotaTeq en comparación con los receptores de placebo se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6  
Eventos adversos que se produjeron con una incidencia estadísticamente mayor dentro de los 42 días después de cualquier dosis entre los receptores de RotaTeq en comparación con los receptores de placebo

Evento adverso	RotaTeq	Placebo
	N = 6138	N = 5573
	n (%)	n (%)
Diarrea	1479 (24,1%)	1186 (21,3%)
Vómitos	929 (15,2%)	758 (13,6%)
Otitis media	887 (14,5%)	724 (13,0%)
Nasofaringitis	422 (6,9%)	325 (5,8%)
Broncoespasmo	66 (1,1%)	40 (0,7%)

*Seguridad en lactantes prematuros*

Se administró RotaTeq o placebo a 2070 lactantes prematuros (de 25 a 36 semanas de edad gestacional, mediana de 34 semanas) según su edad en semanas desde el nacimiento en el Estudio 006. Se realizó el seguimiento de todos los lactantes prematuros para detectar experiencias adversas graves; se monitoreó a un subgrupo de 308 lactantes para detectar todas las experiencias adversas. Hubo 4 muertes durante todo el estudio, 2 entre los receptores de la vacuna (1 síndrome de muerte súbita del lactante y 1 accidente de vehículo automotor) y 2 entre los receptores de placebo (1 síndrome de muerte súbita del lactante y 1 causa desconocida). No se informaron casos de invaginación intestinal. Se produjeron experiencias adversas graves en el 5,5% de los receptores de la vacuna y en el 5,8% de los receptores de placebo. La experiencia adversa grave más frecuente fue la bronquiolitis, que ocurrió en el 1,4% de los receptores de la vacuna y en el 2,0% de los receptores de placebo. Se pidió a los padres/tutores que registraran todos los días la temperatura del niño y cualquier episodio de diarrea y vómitos durante la primera semana después de la vacunación. Las frecuencias de estas experiencias adversas e irritabilidad dentro de la semana posterior a la dosis 1 se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7  
Experiencias adversas solicitadas dentro de la primera semana de las dosis 1, 2 y 3 entre lactantes prematuros

Evento adverso	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Temperatura elevada*	N = 127 18,1%	N = 133 17,3%	N = 124 25,0%	N = 121 28,1%	N = 115 14,8%	N = 108 20,4%
Vómitos	N = 154 5,8%	N = 154 7,8%	N = 137 2,9%	N = 137 2,2%	N = 135 4,4%	N = 129 4,7%
Diarrea	6,5%	5,8%	7,3%	7,3%	3,7%	3,9%
Irritabilidad	3,9%	5,2%	2,9%	4,4%	8,1%	5,4%

\*Temperatura  $\geq 100,5^{\circ}\text{F}$  [ $38,1^{\circ}\text{C}$ ] equivalente rectal obtenido al agregar 1 grado F a temperaturas óptica y oral, y 2 grados F a temperaturas axilares

#### Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado los siguientes eventos adversos durante el uso posterior a la aprobación de RotaTeq de informes al Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (*Vaccine Adverse Events Reporting System, VAERS*, por sus siglas en inglés) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU.

La notificación de eventos adversos después de la inmunización al VAERS es voluntaria, y se desconoce la cantidad de dosis administradas; por lo tanto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia de eventos adversos ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna utilizando datos del VAERS.

En la experiencia posterior a la comercialización, se han informado los siguientes eventos adversos después del uso de RotaTeq:

#### Trastornos del sistema inmunitario:

Reacción anafiláctica

#### Trastornos gastrointestinales:

Invaginación intestinal (incluida la muerte)

Hematoquecia

Gastroenteritis con eliminación del virus de la vacuna en lactantes con inmunodeficiencia combinada grave (SCID)

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Urticaria

Angioedema

#### Infecciones e infestaciones

Enfermedad de Kawasaki

Transmisión de cepas del virus de la vacuna del receptor de la vacuna a contactos no vacunados.

#### Estudios observacionales de vigilancia de seguridad posteriores a la comercialización

Se evaluó la asociación temporal entre la vacunación con RotaTeq y la invaginación intestinal en el programa de monitoreo rápido de seguridad de la inmunización posterior a la licencia (*Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring, PRISM*, por sus siglas en inglés)<sup>2</sup>, un programa de vigilancia activa electrónica compuesto por 3 planes de seguros médicos de los EE. UU.

Se evaluaron más de 1,2 millones de vacunaciones de RotaTeq (507 000 de las cuales fueron primeras dosis) administradas a lactantes de 5 a 36 semanas de edad. Entre 2004 y 2011, los posibles casos de invaginación intestinal tanto en el entorno ambulatorio como en el departamento de emergencias y las exposiciones a la vacuna se identificaron mediante un procedimiento electrónico y códigos de diagnósticos. Se revisaron las historias clínicas para confirmar la invaginación intestinal y el estado de vacunación contra el rotavirus.

El riesgo de invaginación intestinal se evaluó mediante intervalos de riesgo autocontrolados y diseños de cohortes, con ajuste por edad. Se evaluaron ventanas de riesgo de 1-7 y de 1-21 días. Se observaron casos de invaginación intestinal en asociación temporal dentro de los 21 días después de la primera dosis de RotaTeq, con un agrupamiento de casos en los primeros 7 días. Con base en estos resultados, se producen aproximadamente entre 1 y 1,5 casos excesivos de invaginación intestinal por cada 100 000 lactantes estadounidenses vacunados en los 21 días después de la primera dosis de RotaTeq. En el primer año de vida, se ha estimado que la tasa de fondo de hospitalizaciones por invaginación intestinal en los EE. UU. es de aproximadamente 34 por cada 100 000 lactantes.<sup>3</sup>

En un estudio previo de cohorte observacional prospectivo posterior a la comercialización realizado utilizando una extensa base de datos de reclamaciones médicas de los EE. UU., se analizaron los riesgos de invaginación intestinal o de enfermedad de Kawasaki que derivaron en visitas al departamento de emergencias u hospitalizaciones durante los 30 días después de cualquier dosis de la vacuna entre 85 150 lactantes que recibieron una o más dosis de RotaTeq desde febrero de 2006 hasta marzo de 2009.

RotaTeq®

[Vacuna contra el rotavirus de virus vivos, oral, pentavalente]

Se revisaron los expedientes médicos para confirmar estos diagnósticos. La evaluación incluyó grupos de control concurrente (n = 62 617) e histórico (n = 100 000 de 2001-2005) de lactantes que recibieron la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina acelular (DTaP), pero no RotaTeq.

Se compararon los casos confirmados de invaginación intestinal en el grupo de RotaTeq con los del grupo de control DTaP concurrente y el grupo de control histórico. Se analizaron los datos después de la dosis 1 y después de cualquier dosis, tanto en las ventanas de riesgo de 7 días como de 30 días. No se observó un aumento del riesgo de invaginación intestinal estadísticamente significativo después de la vacunación con RotaTeq.

Se identificó un caso confirmado de enfermedad de Kawasaki (23 días después de la dosis 3) entre lactantes vacunados con RotaTeq y un caso confirmado de enfermedad de Kawasaki (22 días después de la dosis 2) entre los controles DTaP concurrentes (riesgo relativo = 0,7; IC del 95%: 0,01-55,56).

Además, se monitoreó la seguridad general mediante la búsqueda electrónica de la base de datos de registros automatizada para todas las visitas al departamento de emergencias y las hospitalizaciones en el periodo de 30 días después de cada dosis de RotaTeq en comparación con: 1) los días 31-60 después de cada dosis de RotaTeq (controles autoequiparados) y 2) el periodo de 30 días después de cada dosis de la vacuna DTaP (subconjunto de control histórico de 2004-2005, n = 40 000). En los análisis de seguridad que evaluaron múltiples intervalos de seguimiento después de la vacunación (días: 0-7, 1-7, 8-14 y 0-30), no se identificaron problemas de seguridad para lactantes vacunados con RotaTeq en comparación con los controles autoequiparados y el subgrupo de control histórico.

#### *Informe de eventos adversos*

Se debe instruir a los tutores para que informen cualquier reacción adversa a su proveedor de cuidados de la salud.

Los proveedores de cuidados de la salud deben informar todos los eventos adversos a las autoridades sanitarias locales.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ha habido informes posteriores a la comercialización de lactantes que recibieron más de una dosis o una dosis de reemplazo de RotaTeq después de regurgitar (consulte la sección ADMINISTRACIÓN, INSTRUCCIONES DE USO). En la experiencia limitada posterior a la comercialización de sobredosis informadas, los eventos adversos informados después de la administración incorrecta de dosis más altas que las recomendadas de RotaTeq fueron similares a los eventos adversos observados con la dosificación y el esquema aprobados.

## **ALMACENAMIENTO**

Almacenar y transportar refrigerada a 2-8°C. RotaTeq debe administrarse lo antes posible después de ser retirada del refrigerador. RotaTeq es estable durante un máximo de 24 meses a 2-8°C. Si RotaTeq se expone o almacena involuntariamente a temperaturas superiores a 2-8°C, la potencia se mantiene durante los tiempos de exposición máximos que se muestran en la siguiente tabla:

Temperatura de exposición máxima	Tiempo de exposición máximo
9-25°C	48 horas
O	
26-30°C	12 horas

Si han transcurrido estos tiempos o si RotaTeq se expone a temperaturas superiores a 30°C, la vacuna deberá desecharse.

Proteger de la luz.

RotaTeq debe desecharse en contenedores de residuos biológicos aprobados conforme a las normativas locales.

El producto debe utilizarse antes de la fecha de caducidad.

Debe evitarse el contacto de este producto con desinfectantes.

## **PRESENTACIÓN**

RotaTeq, 2 ml, una solución para uso por vía oral, es un líquido transparente amarillo pálido que puede tener un tinte rosa. Se proporciona de la siguiente manera:

Paquete de 10 tubos de dosis única en bolsas individuales.

Paquete de 25 tubos de dosis única en bolsas individuales.

RotaTeq®

[Vacuna contra el rotavirus de virus vivos, oral, pentavalente]

El tubo dosificador y la tapa de plástico no contienen látex.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El rotavirus es una de las principales causas de gastroenteritis aguda grave en lactantes y niños pequeños; más del 95% de estos niños se ha infectado para cuando tienen 5 años.<sup>4</sup> Los casos más graves se producen entre los lactantes y los niños pequeños de entre 6 meses y 24 meses de edad.<sup>5</sup>

### *Mecanismo de acción*

Se desconoce el mecanismo inmunitario exacto mediante el cual RotaTeq protege contra la gastroenteritis por rotavirus (consulte la sección ESTUDIOS CLÍNICOS, *Inmunogenicidad*). RotaTeq es una vacuna de virus vivos que se replica en el intestino delgado e induce inmunidad.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

En total, se aleatorizaron 73 086 lactantes en 4 estudios de fase 3 controlados con placebo realizados en 12 países en 4 continentes. Los datos que demuestran la eficacia de RotaTeq en la prevención de la gastroenteritis por rotavirus provienen de 7744 de estos lactantes de los EE. UU. (incluidas las naciones apaches de Navajo y White Mountain), Finlandia y Japón que fueron inscritos en 3 de estos estudios: Estudio 006, Estudio 007 y Estudio 029. En un cuarto ensayo, el Estudio 009, se han proporcionado pruebas clínicas que respaldan la consistencia de la fabricación y los datos aportados a la evaluación global de la seguridad.

La distribución racial del subgrupo de eficacia fue la siguiente: blancos (RotaTeq 61%, placebo 62%); hispanoamericanos (RotaTeq 9%, placebo 8%); negros (2% en ambos grupos); multirraciales (4% en ambos grupos); asiáticos (10% en ambos grupos); nativos americanos (13% en ambos grupos); y otros (<1% en ambos grupos). La distribución por sexos fue de 52% de varones y de 48% de mujeres en ambos grupos de vacunación.

Las evaluaciones de eficacia en estos estudios incluyeron lo siguiente: 1) Prevención de cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus; 2) prevención de la gastroenteritis grave por rotavirus, según lo definido por un sistema de puntuación clínica y 3) reducción de hospitalizaciones debido a gastroenteritis por rotavirus.

La vacuna se administró en un esquema de tres dosis a lactantes sanos; la primera dosis administrada entre las 6 y las 12 semanas de edad, seguida de dos dosis adicionales administradas en intervalos de 4 a 10 semanas. La edad de los lactantes que recibieron la tercera dosis fue de 32 semanas o menos. No se permitió la administración de la vacuna oral contra la poliomielitis; sin embargo, se podían administrar otras vacunas pediátricas de manera concomitante. Se permitió la lactancia en todos los estudios.

La definición de caso de gastroenteritis por rotavirus utilizada para determinar la eficacia de la vacuna requirió que un sujeto cumpliera con los siguientes criterios clínicos y de laboratorio: (1) 3 o más heces acuosas o más blandas que lo normal en un periodo de 24 horas y/o vómitos intensos y (2) detección de antígeno del rotavirus mediante inmunoensayo enzimático (*enzyme immunoassay, EIA*, por sus siglas en inglés) en una muestra de heces tomada dentro de los 14 días del inicio de los síntomas. La gravedad de la gastroenteritis aguda por rotavirus se determinó mediante un sistema de puntuación clínica que tuvo en cuenta la intensidad y duración de los síntomas de fiebre, vómitos, diarrea y cambios conductuales.

Los análisis principales de eficacia incluyeron casos de gastroenteritis por rotavirus causada por los tipos G1, G2, G3, G4 (y los tipos G que contenían P1A8 [solamente en el Estudio 029]) que ocurrieron al menos 14 días después de la tercera dosis durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación.

También se realizaron análisis para evaluar la eficacia de RotaTeq contra la gastroenteritis por rotavirus causada por cualquiera de los tipos G1, G2, G3 y G4 (y los tipos G que contenían P1A8 [solamente en el Estudio 029]) en cualquier momento después de la primera dosis durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación entre los lactantes que recibieron al menos una vacunación (intención de tratar, ITT). *Ensayo sobre la eficacia y la seguridad del rotavirus (Estudio 006)*

La eficacia primaria contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus causada por los tipos G1, G2, G3 o G4 que ocurren naturalmente durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación fue del 74,0% (IC del 95%: 66,8; 79,9) y la eficacia ITT fue del 60,0% (IC del 95%: 51,5; 67,1). La eficacia primaria contra la gastroenteritis grave por rotavirus causada por los tipos G1, G2, G3 o G4 que ocurren naturalmente durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación fue del 98,0% (IC del 95%: 88,3; 100,0) y la eficacia ITT fue del 96,4% (IC del 95%: 86,2; 99,6). Revise la Tabla 8.

Tabla 8  
Eficacia de RotaTeq contra cualquier grado de severidad y gastroenteritis grave\* por rotavirus G1-4 durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación en el Estudio 006

	Por protocolo		Intención de tratar†	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Sujetos vacunados	2834	2839	2834	2839
Casos de gastroenteritis				
Cualquier grado de severidad	82	315	150	371
Grave*	1	51	2	55
% de estimación de la eficacia e (intervalo de confianza del 95%)				
Cualquier grado de severidad	74,0 (66,8; 79,9)		60,0 (51,5; 67,1)	
Grave*	98,0 (88,3; 100,0)		96,4 (86,2; 99,6)	

\*Gastroenteritis grave definida por un sistema de puntuación clínica según la intensidad y duración de los síntomas de fiebre, vómitos, diarrea y cambios conductuales.

†El análisis ITT incluye a todos los sujetos de la cohorte de eficacia que recibieron al menos una dosis de la vacuna.

La eficacia de RotaTeq contra la enfermedad grave también se demostró mediante una reducción en las hospitalizaciones de casos de gastroenteritis por rotavirus entre todos los sujetos inscritos en el Estudio 006. RotaTeq redujo las hospitalizaciones de casos de gastroenteritis por rotavirus causadas por los tipos G1, G2, G3 y G4 durante los dos primeros años después de la tercera dosis en 95,8% (IC del 95%: 90,5; 98,2). La eficacia ITT en la reducción de las hospitalizaciones fue de 94,7% (IC del 95%: 89,3; 97,3), como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9  
Eficacia de RotaTeq en la reducción de las hospitalizaciones relacionadas con el rotavirus G1-4 en el Estudio 006

	Por protocolo		Intención de tratar*	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Sujetos vacunados	34 035	34 003	34 035	34 003
Número de hospitalizaciones	6	144	10	187
% de estimación de la eficacia e (intervalo de confianza del 95%)				
	95,8 (90,5; 98,2)		94,7 (89,3; 97,3)	

\*El análisis ITT incluye a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la vacuna.

### Estudio 007

La eficacia primaria contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus causada por los tipos G1, G2, G3 o G4 que ocurren naturalmente durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación fue del 72,5% (IC del 95%: 50,6; 85,6) y la eficacia ITT fue del 58,4% (IC del 95%: 33,8; 74,5). La eficacia primaria contra la gastroenteritis grave por rotavirus provocada por los tipos G1, G2, G3 o G4 que ocurren naturalmente durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación fue del 100% (IC del 95%: 13,0; 100,0) y la eficacia ITT contra la enfermedad grave por rotavirus fue del 100% (IC del 95%: 30,2; 100,0), como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10  
Eficacia de RotaTeq contra cualquier grado de severidad y gastroenteritis grave\* por rotavirus G1-4 durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación en el Estudio 007

	Por protocolo		Intención de tratar†	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Sujetos vacunados	650	660	650	660
Casos de gastroenteritis				
Cualquier grado de severidad	15	54	27	64
Grave*	0	6	0	7
% de estimación de la eficacia e (intervalo de confianza del 95%)				
Cualquier grado de severidad	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)	

\*Gastroenteritis grave definida por un sistema de puntuación clínica según la intensidad y duración de los síntomas de fiebre, vómitos, diarrea y cambios conductuales.

†El análisis ITT incluye a todos los sujetos de la cohorte de eficacia que recibieron al menos una dosis de la vacuna.

### Múltiples temporadas de rotavirus

Se evaluó la eficacia de RotaTeq durante una segunda temporada de rotavirus en un solo estudio (Estudio 006). La eficacia contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus causada por los tipos G1, G2, G3 o G4 durante una segunda temporada de rotavirus después de la vacunación fue de 71,3% (IC del 95%: 64,7; 76,9). La eficacia de RotaTeq en la prevención de casos que ocurrieron solo durante la segunda temporada de rotavirus después de la vacunación fue de 62,6% (IC del 95%: 44,3; 75,4).



No se evaluó la eficacia de RotaTeq más allá de la segunda temporada después de la vacunación.

*Gastroenteritis por rotavirus, independientemente del tipo*

Los tipos de rotavirus identificados en el subconjunto de eficacia del Estudio 006 y del Estudio 007 fueron G1P1A[8]; G2P1[4]; G3P1A[8]; G4P1A[8] y G9P1A[8].

En el Estudio 006, la eficacia de RotaTeq contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus que ocurre naturalmente, independientemente del tipo, fue de 71,8% (IC del 95%: 64,5; 77,8) y la eficacia contra la enfermedad grave por rotavirus fue de 98,0% (IC del 95%: 88,3; 99,9). La eficacia ITT a partir de la dosis 1 fue de 50,9% (IC del 95%: 41,6; 58,9) para cualquier grado de severidad de la enfermedad por rotavirus y de 96,4% (IC del 95%: 86,3; 99,6) para la enfermedad por rotavirus grave.

En el Estudio 007, la eficacia primaria de RotaTeq contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus, independientemente del tipo, fue de 72,7% (IC del 95%: 51,9; 85,4) y la eficacia contra la enfermedad grave por rotavirus fue de 100% (IC del 95%: 12,7; 100). La eficacia ITT a partir de la dosis 1 fue de 48,0% (IC del 95%: 21,6; 66,1) para cualquier grado de severidad de la enfermedad por rotavirus y de 100% (IC del 95%: 30,4; 100,0) para la enfermedad grave por rotavirus.

*Gastroenteritis por rotavirus por tipo*

Se evaluó la eficacia contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus por tipo en el Estudio 006 y en el Estudio 029. El análisis de cohorte de eficacia del Estudio 006 se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11  
Eficacia específica por tipo de RotaTeq contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus entre los lactantes en la cohorte de eficacia del Estudio 006 durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación (por protocolo)

Tipo identificado por RCP	Número de casos		% de eficacia (Intervalo de confianza del 95%)
	RotaTeq (N = 2834)	Placebo (N = 2839)	
G1P1A[8]	72	286	74,9 (67,3; 80,9)
G2P1[4]	6	17	63,4 (2,6; 88,2)
G3P1A[8]	1	6	NS
G4P1A[8]	3	6	NS
G9P1A[8]	1	3	NS
No identificado*	11	15	NS

N = número de vacunados

NS = no significativo

\*Incluye muestras positivas para antígenos de rotavirus en las que no se pudo identificar el tipo específico mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP).

Se realizaron análisis adicionales para evaluar la eficacia en la prevención de la gastroenteritis por rotavirus debido a G9P1A[8].

- En el Estudio 029 (un estudio de fase 3, aleatorizado, ciego y controlado con placebo realizado en Japón), la eficacia en el criterio de valoración primario preespecificado (gastroenteritis por rotavirus causada por G1, G2, G3, G4 y los serotipos G asociados con el serotipo P1A[8] [p. ej., G9]) fue de 74,5% (IC del 95%: 39,9; 90,6). Se observó gastroenteritis asociada a G9P1A[8] en 0/356 y 5/354 sujetos en los grupos de RotaTeq y placebo, respectivamente (100% [IC del 95%: -9,0; 100]).
- En un análisis *post hoc* de los datos de utilización de atención médica de 68 038 lactantes (RotaTeq 34 035 y placebo 34 003) en el Estudio 006, utilizando una definición de caso que incluyó confirmación del cultivo, hospitalizaciones y visitas al departamento de emergencias por casos de gastroenteritis por rotavirus, causada por G9P1A[8], se redujeron (RotaTeq 0 casos: placebo 14 casos) en el 100% (IC del 95%: 69,6, 100,0).

*Inmunogenicidad*

No se ha establecido una relación entre las respuestas de anticuerpos a RotaTeq y la protección contra la gastroenteritis por rotavirus. En estudios de fase 3, del 92,9% al 100% de los 439 receptores de RotaTeq lograron un aumento de 3 veces o más en los niveles séricos de IgA antirotavirus después de un esquema de tres dosis en comparación con el 12,3% al 20,0% de los 397 receptores de placebo.

**REFERENCIAS**

1. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-572.
2. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in US infants. *Mini-Sentinel*. [www.mini-sentinel.org](http://www.mini-sentinel.org).
3. Tate JE, Simonsen L, Viboud C, et al. Trends in intussusception hospitalizations among US infants, 1993-2004: implications for monitoring the safety of the new rotavirus vaccination program. *Pediatrics* 2008;121(5):e1125-e1132.
4. Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565-572.
5. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United

RotaTeq®

[Vacuna contra el rotavirus de virus vivos, oral, pentavalente]

States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. J Infect Dis 1998;177:13-7.

---

Fabricado y distribuido por: Merck Sharp & Dohme LLC  
Rathway, NJ 07065, EE. UU.

---

REVISADO en junio de 2023

WHO-PI-V260-OS-062023

## RotaTeq®

### [Vaccin antirotavirus, vivant, oral, pentavalent]

Remplit la partie A des recommandations de l'OMS pour les vaccins antirotavirus (oraux)

#### DESCRIPTION

RotaTeq est un vaccin pentavalent oral vivant qui contient 5 rotavirus réassortis vivants. RotaTeq est un liquide clair jaune pâle qui peut avoir une teinte rose.

Les souches mères de rotavirus des réassortiments ont été isolées à partir d'hôtes humains et bovins. Quatre rotavirus réassortis expriment une des protéines de la capsid externe (G1, G2, G3 ou G4) de la souche mère du rotavirus humain et la protéine de fixation (type P7) de la souche mère du rotavirus bovin. Le cinquième virus réassorti exprime la protéine de fixation, P1A (génotype P[8]), ci-après dénommée type P1A[8], de la souche mère du rotavirus humain et la protéine de la capsid externe de type G6 de la souche mère du rotavirus bovin (voir tableau 1).

Tableau 1

Nom du réassortiment	Souches mères du rotavirus humain et compositions protéiques de la surface externe	Souche mère du rotavirus bovin et composition protéique de la surface externe	Composition protéique de la surface externe du réassortiment (Composante du rotavirus humain en gras)
G1	WI79 – G1P1A[8]	WC3 - G6, P7[5]	<b>G1P7[5]</b>
G2	SC2 – G2P2[6]		<b>G2P7[5]</b>
G3	WI78 – G3P1A[8]		<b>G3P7[5]</b>
G4	BrB – G4P2[6]		<b>G4P7[5]</b>
P1A[8]	WI79 – G1P1A[8]		<b>G6P1A[8]</b>

Les réassortiments sont propagés dans des cellules Vero à l'aide de techniques de culture cellulaire standard en l'absence d'agents antifongiques.

#### COMPOSITION

Volume		environ 2 ml
Réassortiment	G1	2,2 X 10 <sup>6</sup> unités infectieuses*
Réassortiment	G2	2,8 X 10 <sup>6</sup> unités infectieuses*
Réassortiment	G3	2,2 X 10 <sup>6</sup> unités infectieuses*
Réassortiment	G4	2,0 X 10 <sup>6</sup> unités infectieuses*
Réassortiment	P1[8]	2,3 X 10 <sup>6</sup> unités infectieuses*
Stabilisateur	Saccharose (NF)	1 080 mg†
Stabilisateur	Citrate de sodium dihydraté (pharmacopée des États-Unis)	127 mg†
Stabilisateur	Phosphate de sodium monobasique monohydraté (pharmacopée des États-Unis)	29,8 mg†
Ajustement du pH	Hydroxyde de sodium (NF)	2,75 mg†
Stabilisateur	Polysorbate-80 (NF)	0,17 - 0,86 mg†

\*niveaux de doses minimums

†basé sur 2,16 ml de remplissage cible

RotaTeq, 2 ml pour administration par voie orale, est une solution prête à l'emploi de rotavirus réassortis vivants, contenant G1, G2, G3, G4 et P1A[8] qui contient un minimum de 2,0 à 2,8 x 10<sup>6</sup> unités infectieuses (UI) par dose individuelle de réassortiment, selon le réassortiment, et pas plus de 116 x 10<sup>6</sup> UI par dose agrégée.

Les réassortiments sont mis en suspension dans une solution stabilisatrice tamponnée.

RotaTeq contient également des milieux de culture cellulaire et des traces de sérum bovin fœtal. RotaTeq ne contient aucun agent de conservation.

## ADMINISTRATION

PAR VOIE ORALE UNIQUEMENT. PRODUIT NON INJECTABLE.

Il n'y a aucune restriction sur la consommation de nourriture ou de liquide par le nourrisson, y compris le lait maternel, que ce soit avant ou après la vaccination avec RotaTeq.

Les réassortiments sont mis en suspension dans une solution stabilisatrice tamponnée.

Ne pas mélanger le vaccin RotaTeq avec d'autres vaccins ou solutions. Ne pas le reconstituer ni le diluer.

Pour les instructions de conservation, voir la rubrique CONSERVATION.

Chaque dose est fournie dans un récipient constitué d'un tube doseur en plastique compressible muni d'un bouchon à visser, permettant une administration par voie orale directe. Le tube doseur est fourni dans une pochette.

### MODE D'EMPLOI

Pour administrer le vaccin :



Déchirez la pochette et retirez le tube doseur.



Éliminez le liquide de l'embout de distribution en tenant le tube verticalement et en tapotant sur le bouchon.

Ouvrez le tube doseur en deux temps :



1. Percez l'embout distributeur en tournant le bouchon **dans le sens des aiguilles d'une montre** jusqu'à ce que celui-ci soit bien serré.



2. Retirez le bouchon en le tournant dans **le sens inverse des aiguilles d'une montre**.



Administrez la dose en pressant doucement pour verser le liquide dans la bouche du nourrisson vers l'intérieur de la joue jusqu'à ce que le tube doseur soit vide. (Une goutte résiduelle peut rester dans l'extrémité du tube).

Si, pour une raison quelconque, une dose incomplète est administrée (par exemple, le nourrisson crache ou régurgite le vaccin), il est déconseillé d'administrer une dose de remplacement, car cette administration n'a pas été étudiée dans les essais cliniques. Le nourrisson doit recevoir les doses restantes selon le calendrier prévu.

Jetez le tube vide et le capuchon dans un conteneur approuvé pour déchets biologiques, conformément à la réglementation locale.

## CALENDRIER DE VACCINATION

Le calendrier de vaccination consiste en trois doses liquides de RotaTeq prêtes à l'emploi, administrées par voie orale à partir de l'âge de 6 à 12 semaines, les doses suivantes étant administrées à des intervalles de 4 à 10 semaines. La troisième dose ne doit pas être administrée après l'âge de 32 semaines (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Comme il n'existe aucune donnée concernant l'interchangeabilité de RotaTeq avec un autre vaccin antirotavirus, il est recommandé que les nourrissons qui reçoivent RotaTeq pour la première vaccination contre le rotavirus reçoivent ce même vaccin pour les doses suivantes.

### *Utilisation avec d'autres vaccins*

RotaTeq peut être administré avec les anatoxines diphtérique et tétanique et le vaccin anticoquelucheux acellulaire (DTaP), le vaccin antipoliomyélitique inactivé ou oral (VPI ou VPO), le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* type b, le vaccin contre l'hépatite B, le vaccin conjugué contre les pneumocoques et les vaccins hexavalents. Les données de sécurité disponibles se trouvent dans la section EFFETS SECONDAIRES. Il n'y a pas de preuve d'une réduction des réponses des anticorps aux vaccins qui ont été administrés en même temps que RotaTeq.

L'administration concomitante de RotaTeq et du vaccin oral contre la polio (VPO) n'affecte pas la réponse immunitaire aux antigènes de la polio. Bien que l'administration concomitante du VPO puisse réduire certaines réponses immunitaires au vaccin antirotavirus, il est prouvé qu'un niveau élevé d'efficacité contre les gastro-entérites sévères à rotavirus est maintenu. Les réponses immunitaires au RotaTeq ne sont pas affectées lorsque le VPO est administré deux semaines après RotaTeq.

## INDICATIONS ET USAGE

RotaTeq est indiqué pour la prévention de la gastro-entérite à rotavirus chez les nourrissons et les enfants, causée par les types G1, G2, G3, G4 et G9, lorsqu'il est administré en série de 3 doses à des nourrissons âgés de 6 à 32 semaines. La première dose de RotaTeq doit être administrée entre 6 et 12 semaines (voir le CALENDRIER D'ADMINISTRATION et de VACCINATION).

## CONTRE-INDICATIONS

### *Hypersensibilité*

Des antécédents démontrés d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin.

Les nourrissons qui développent des symptômes indiquant une hypersensibilité après avoir reçu une dose de RotaTeq ne doivent pas recevoir d'autres doses de RotaTeq.

### *Déficit immunitaire combiné sévère*

Les nourrissons souffrant de déficit immunitaire combiné sévère (DICS) ne doivent pas recevoir RotaTeq. Des cas de gastro-entérite post-AMM, y compris de diarrhée sévère et d'excrétion prolongée du virus du vaccin, ont été signalés chez des nourrissons à qui l'on avait administré RotaTeq et qui ont ensuite été identifiés comme atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère (voir EFFETS SECONDAIRES, *Expérience post-AMM*).

### *Antécédents d'invagination*

Les nourrissons ayant des antécédents d'invagination ne doivent pas recevoir RotaTeq.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### *Prise en charge des réactions allergiques*

Un traitement médical approprié et une supervision doivent être disponibles pour prendre en charge les éventuelles réactions anaphylactiques suite à l'administration du vaccin.

### *Populations immunodéprimées*

Aucune donnée de sécurité d'emploi ou d'efficacité n'est disponible à partir des essais cliniques concernant l'administration de RotaTeq aux nourrissons potentiellement immunodéprimés, y compris :

- les nourrissons atteints de dyscrasie sanguine, de leucémie, de lymphomes de tout type ou d'autres néoplasmes malins affectant la moelle osseuse ou le système lymphatique.
- les nourrissons sous traitement immunosuppresseur (y compris les corticoïdes systémiques à forte dose). RotaTeq peut être administré aux nourrissons qui sont traités avec des corticoïdes topiques ou inhalés.
- les nourrissons présentant des états d'immunodéficience primaire et acquise, y compris le VIH/SIDA ou d'autres manifestations cliniques d'infection par des virus d'immunodéficience humaine; déficiences immunitaires cellulaires; et états hypogammaglobulinémiques et dysgammaglobulinémiques. Les données issues des essais cliniques sont insuffisantes pour justifier l'administration de RotaTeq aux nourrissons dont le statut VIH est indéterminé et qui sont nés de mères atteintes du VIH/SIDA.

- les nourrissons qui ont reçu une transfusion sanguine ou des produits sanguins, y compris des immunoglobulines, dans un délai de 42 jours.

La transmission du virus vaccinal de la personne vaccinée à des contacts non vaccinés a été signalée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Excrétion et transmission).

#### *Invagination*

Suite à l'administration d'un vaccin réassorti à virus rhésus rotavirus vivant, précédemment autorisé, un risque accru d'invagination a été observé.<sup>1</sup>

Dans une étude observationnelle post-AMM menée aux États-Unis, des cas d'invagination ont été observés en association temporelle dans les 21 jours suivant la première dose de RotaTeq, avec un regroupement de cas dans les 7 premiers jours (voir EFFETS SECONDAIRES, *Expérience post-AMM*).

Dans le cadre de la surveillance passive post-AMM à l'échelle mondiale, des cas d'invagination ont été signalés en association temporelle avec RotaTeq (voir EFFETS SECONDAIRES, *Expérience post-AMM*).

#### *Maladies gastro-intestinales*

Aucune donnée de sécurité d'emploi ou d'efficacité n'est disponible pour l'administration de RotaTeq aux nourrissons ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux, y compris les nourrissons souffrant d'une maladie gastro-intestinale aiguë active, les nourrissons souffrant de diarrhée chronique et de retard de croissance, et les nourrissons ayant des antécédents de troubles abdominaux congénitaux et de chirurgie abdominale. La prudence est de mise lorsqu'on envisage d'administrer RotaTeq à ces nourrissons.

#### *Excrétion et transmission*

L'excrétion du virus du vaccin a été évaluée parmi un sous-ensemble de sujets de l'étude Rotavirus Efficacy and Safety Trial (étude 006, également appelée REST) 4 à 6 jours après chaque dose et parmi tous les sujets ayant soumis un échantillon de selles positif à l'antigène du rotavirus à un moment quelconque. RotaTeq a été éliminé dans les selles de 32 des 360 [8,9 %, IC à 95 % (6,2 %, 12,3 %)] sujets vaccinés testés après la première dose ; 0 des 249 [0,0 %, IC à 95 % (0,0 %, 1,5 %)] sujets vaccinés testés après la deuxième dose ; et 1 des 385 [0,3 %, IC à 95 % (< 0,1 %, 1,4 %)] sujets vaccinés après la troisième dose. Dans les études de phase 3, l'excrétion a été observée dès le premier jour et jusqu'à 15 jours après une dose. La transmission du virus vaccinal n'a pas été évaluée dans les études de phase 3.

La transmission de souches de virus vaccinal de personnes vaccinées à des contacts non vaccinés a été observée après la commercialisation.

Le risque potentiel de transmission du virus vaccinal doit être mis en balance avec le risque d'acquisition et de transmission du rotavirus naturel.

La prudence est de mise lorsqu'on envisage d'administrer RotaTeq à des personnes ayant des contacts étroits avec des personnes immunodéficientes, par exemple :

- les personnes atteintes de tumeurs malignes ou qui sont immunodéprimées d'une autre manière ;
- les personnes souffrant d'une immunodéficiência primaire ; ou
- les personnes recevant un traitement immunosuppresseur.

#### *Maladie fébrile*

Une maladie fébrile peut être une raison pour retarder l'utilisation du RotaTeq, sauf si, de l'avis du médecin, le fait de ne pas administrer le vaccin entraîne un risque plus important. Une faible fièvre (< 38,1 °C [100,5° F]) et une légère infection des voies respiratoires supérieures n'excluent pas la vaccination par RotaTeq.

#### *Schéma posologique incomplet*

Les études cliniques n'ont pas été conçues pour évaluer le niveau de protection assuré par une ou deux doses seulement de RotaTeq.

#### *Limites de l'efficacité du vaccin*

RotaTeq ne protège peut-être pas tous les sujets vaccinés contre le rotavirus.

#### *Prophylaxie post-exposition*

Aucune donnée clinique n'est disponible pour RotaTeq lorsqu'il est administré après une exposition à un rotavirus.

#### *Interactions médicamenteuses*

Les traitements immunosuppresseurs, notamment la radiothérapie, les antimétabolites, les agents alkylants, les médicaments cytotoxiques et les corticoïdes (utilisés à des doses supérieures aux doses physiologiques), peuvent réduire la réponse immunitaire aux vaccins.

Pour l'administration du RotaTeq avec d'autres vaccins, voir le CALENDRIER DE VACCINATION, *Utilisation avec d'autres vaccins*.

RotaTeq®  
[Vaccin antirotavirus, vivant, oral, pentavalent]

### *Carcinogénèse, mutagenèse, troubles de la fertilité*

RotaTeq n'a pas été évalué pour son potentiel cancérigène ou mutagène, ni pour son potentiel d'altération de la fertilité.

### *Usage pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité du RotaTeq n'ont pas été établies chez les nourrissons âgés de moins de 6 semaines ou de plus de 32 semaines.

Des données provenant d'études cliniques sont disponibles pour appuyer l'utilisation de RotaTeq chez les nourrissons prématurés en fonction de leur âge en semaines depuis la naissance (voir EFFETS SECONDAIRES, *Sécurité d'emploi chez les nourrissons prématurés*).

Des données provenant d'études cliniques sont disponibles pour soutenir l'utilisation du RotaTeq chez les nourrissons souffrant de reflux gastro-œsophagien pathologique contrôlé.

### *Grossesse*

RotaTeq n'est pas approuvé pour les personnes âgées de 32 semaines et plus. Aucune donnée humaine ou animale n'est disponible pour évaluer les risques associés au vaccin pendant la grossesse.

### *Allaitement*

Aucune donnée humaine ou animale n'est disponible pour évaluer l'impact du RotaTeq sur la production de lait, sa présence dans le lait maternel ou son effet sur le nourrisson allaité.

## **EFFETS SECONDAIRES**

### *Expérience des études cliniques*

71 725 nourrissons ont été évalués dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés par placebo, dont 36 165 nourrissons dans le groupe ayant reçu RotaTeq et 35 560 nourrissons dans le groupe ayant reçu le placebo. Les parents/tuteurs ont été contactés les jours 7, 14 et 42 après chaque dose concernant l'invagination et tout autre événement indésirable grave. La distribution ethnique était la suivante : Blancs (69 % dans les deux groupes) ; hispano-américains (14 % dans les deux groupes) ; noirs (8 % dans les deux groupes) ; multiraciaux (5 % dans les deux groupes) ; asiatiques (2 % dans les deux groupes) ; amérindiens (RotaTeq 2 %, placebo 1 %) et autres (< 1 % dans les deux groupes). La répartition par sexe était de 51 % de sujets masculins et 49 % de sujets féminins dans les deux bras de vaccination.

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions qui peuvent ne pas être typiques de celles observées dans la pratique clinique, les taux de réactions indésirables présentés ci-dessous peuvent ne pas refléter ceux observés dans la pratique clinique.

### *Événements indésirables graves*

Des événements indésirables graves sont survenus chez 2,4 % des receveurs de RotaTeq, contre 2,6 % des receveurs de placebo, au cours de la période de 42 jours suivant l'administration d'une dose dans les études cliniques de phase 3 de RotaTeq. Les événements indésirables graves les plus fréquemment signalés pour RotaTeq par rapport au placebo ont été les suivants :

Bronchiolite	(0,6 % RotaTeq vs 0,7 % placebo),
Gastro-entérite	(0,2 % RotaTeq vs 0,3 % placebo),
Pneumonie	(0,2 % RotaTeq vs 0,2 % placebo),
Fièvre	(0,1 % RotaTeq vs 0,1 % placebo), et
Infection urinaire	(0,1 % RotaTeq vs 0,1 % placebo).

### *Décès*

Dans l'ensemble des études cliniques, 52 décès ont été signalés. Il y a eu 25 décès chez les receveurs de RotaTeq contre 27 chez les receveurs de placebo. La cause de décès la plus fréquemment signalée était le syndrome de mort subite du nourrisson, qui a été observé chez 8 receveurs de RotaTeq et 9 receveurs de placebo.

### *Invagination*

Dans l'étude 006, 34 837 receveurs de vaccin et 34 788 receveurs de placebo ont été suivis lors d'une surveillance active pour identifier les cas potentiels d'invagination à 7, 14 et 42 jours après chaque dose, puis toutes les 6 semaines pendant un an après la première dose.

En ce qui concerne le principal critère d'évaluation de la sécurité d'emploi, à savoir les cas d'invagination survenant dans les 42 jours suivant une dose quelconque, il y a eu 6 cas parmi les receveurs de RotaTeq et 5 cas parmi les receveurs de placebo (voir tableau 2). Les données n'ont pas suggéré de risque accru d'invagination par rapport au placebo.

Tableau 2  
Cas confirmés d'invagination chez les receveurs de RotaTeq par rapport aux receveurs de placebo au cours de l'étude 006

	RotaTeq (n = 34 837)	Placebo (n = 34 788)
Cas d'invagination confirmés dans les 42 jours suivant une dose quelconque	6	5
Risque relatif (IC à 95 %) <sup>†</sup>		1,6 (0,4, 6,4)
Cas d'invagination confirmés dans les 365 jours suivant la dose 1	13	15
Risque relatif (IC à 95 %)		0,9 (0,4, 1,9)

<sup>†</sup>Risque relatif et intervalle de confiance à 95 % basés sur les critères d'arrêt du plan séquentiel de groupe utilisés dans l'étude 006.

Parmi les personnes vaccinées, aucun cas confirmé d'invagination n'a été enregistré dans les 42 jours suivant la première dose, qui était la période où le risque était le plus élevé pour le produit à base de rotavirus rhésus (voir tableau 3).

Tableau 3  
Cas d'invagination par plage de jours par rapport à la dose dans l'étude 006

Plage de jours	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Toute 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

Tous les enfants qui ont développé une invagination se sont rétablis sans séquelles, à l'exception d'un garçon de 9 mois qui a développé une invagination 98 jours après la troisième dose et est mort d'une septicémie postopératoire. Il y a eu un seul cas d'invagination parmi 2 470 receveurs de RotaTeq chez un garçon de 7 mois dans les études de phase 1 et 2 (716 receveurs de placebo).

#### Hématochézie

L'hématochézie rapportée comme une expérience indésirable s'est produite chez 0,6 % (39/6 130) des vaccinés et 0,6% (34/5 560) des personnes ayant reçu un placebo dans les 42 jours suivant l'administration de toute dose. L'hématochézie signalée comme une expérience indésirable grave est survenue chez < 0,1 % (4/36 150) des personnes vaccinées et < 0,1 % (7/35 536) des personnes sous placebo dans les 42 jours suivant l'administration de toute dose.

#### Convulsions

Toutes les convulsions signalées dans les essais de phase 3 du RotaTeq (par bras de vaccination et intervalle après la dose) sont indiquées dans le tableau 4.

Tableau 4  
Convulsions rapportées par plage de jours par rapport à toute dose dans les essais de phase 3 du RotaTeq

Plage de jours	1-7	1-14	1-42
RotaTeq	10	15	33
Placebo	5	8	24

Des convulsions signalées comme des expériences indésirables graves sont survenues chez < 0,1 % (27/36 150) des personnes vaccinées et < 0,1 % (18/35 536) des personnes ayant reçu un placebo (non significatif). Dix convulsions fébriles ont été signalées comme des expériences indésirables graves, 5 ont été observées chez les receveurs du vaccin et 5 chez les receveurs du placebo.

#### Maladie de Kawasaki

Lors des essais cliniques de phase 3, les nourrissons ont été suivis pendant une période pouvant aller jusqu'à 42 jours de la dose de vaccin. La maladie de Kawasaki a été signalée chez 5 des 36 150 personnes ayant reçu le vaccin et chez 1 des 35 536 personnes ayant reçu le placebo, avec un risque relatif non ajusté de 4,9 (IC à 95 % 0,6, 239,1).

#### Événements indésirables les plus fréquents

##### Événements indésirables sollicités

Des informations détaillées sur la sécurité d'emploi ont été recueillies auprès de 11 711 nourrissons (6 138 receveurs de RotaTeq), dont un sous-ensemble de sujets de l'étude 006 et tous les sujets des études 007 et 009 (cohorte de sécurité d'emploi détaillée). Un carnet de vaccination a été utilisé par les parents/tuteurs pour enregistrer quotidiennement la température de l'enfant et tout épisode de diarrhée et de vomissement pendant la première semaine suivant chaque vaccination.

Le tableau 5 résume les fréquences de ces événements indésirables et de l'irritabilité.



Tableau 5

Expériences indésirables sollicitées au cours de la première semaine suivant les doses 1, 2 et 3 (cohorte de sécurité d'emploi détaillée)

Expérience indésirable	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	RotaTeq n = 5 616 17,1 %	Placebo n = 5 077 16,2 %	RotaTeq n = 5 215 20,0 %	Placebo n = 4 725 19,4 %	RotaTeq n = 4 865 18,2 %	Placebo n = 4 382 17,6 %
Température élevée*	n = 6 130 6,7 %	n = 5 560 5,4 %	n = 5 703 5,0 %	n = 5 173 4,4 %	n = 5 496 3,6 %	n = 4 989 3,2 %
Vomissements	10,4 %	9,1 %	8,6 %	6,4 %	6,1 %	5,4 %
Diarrhée	7,1 %	7,1 %	6,0 %	6,5 %	4,3 %	4,5 %
Irritabilité						

\*Température de  $\geq 38,1$  °C (100,5 °F) en équivalent rectal, obtenue en ajoutant 1 degré F aux températures otique et orale et 2 degrés F aux températures axillaires

#### Autres événements indésirables

Les parents/tuteurs des 11 711 nourrissons ont également été invités à signaler la présence d'autres événements sur le carnet de vaccination pendant 42 jours après chaque dose.

La fièvre a été observée à des taux similaires chez les receveurs du vaccin (N = 6 138) et les receveurs du placebo (N = 5 573) (42,6 % vs 42,8 %). Les événements indésirables qui sont survenus à une incidence statistiquement plus élevée (c'est-à-dire une valeur p bilatérale < 0,05) dans les 42 jours suivant l'administration d'une dose quelconque chez les receveurs de RotaTeq par rapport aux receveurs du placebo sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6

Événements indésirables qui se sont produits à une incidence statistiquement plus élevée dans les 42 jours suivant l'administration d'une dose quelconque chez les receveurs du RotaTeq par rapport aux receveurs du placebo

Événement indésirable	RotaTeq N = 6 138 n (%)	Placebo N = 5 573 n (%)
Diarrhée	1 479 (24,1 %)	1 186 (21,3 %)
Vomissements	929 (15,2 %)	758 (13,6 %)
Otite moyenne	887 (14,5 %)	724 (13,0 %)
Rhinopharyngite	422 (6,9 %)	325 (5,8 %)
Bronchospasme	66 (1,1 %)	40 (0,7 %)

#### Sécurité d'emploi chez les nourrissons prématurés

Dans l'étude 006, RotaTeq ou un placebo a été administré à 2 070 nourrissons prématurés (25 à 36 semaines d'âge gestationnel, médiane 34 semaines) en fonction de leur âge en semaines à partir de leur naissance. Tous les nourrissons prématurés ont été suivis pour détecter les expériences indésirables graves ; un sous-ensemble de 308 nourrissons a été suivi pour détecter toutes les expériences indésirables. Il y a eu 4 décès tout au long de l'étude, 2 parmi les receveurs du vaccin (1 MSN et 1 accident de voiture) et 2 parmi les receveurs du placebo (1 MSN et 1 cause inconnue). Aucun cas d'invagination n'a été signalé. Des expériences indésirables graves sont survenues chez 5,5 % des receveurs du vaccin et 5,8 % des receveurs du placebo. L'expérience indésirable grave la plus fréquente était la bronchiolite, qui est survenue chez 1,4 % des receveurs du vaccin et 2,0 % des receveurs du placebo. Il a été demandé aux parents/tuteurs de noter quotidiennement la température de l'enfant et tout épisode de vomissement et de diarrhée pendant la première semaine suivant la vaccination. La fréquence de ces expériences indésirables et de l'irritabilité au cours de la semaine suivant la première dose est résumée dans le tableau 7.

RotaTeq®  
[Vaccin antirotavirus, vivant, oral, pentavalent]

Tableau 7  
Expériences indésirables sollicitées au cours de la première semaine après les doses 1, 2 et 3 chez les nourrissons prématurés

Événement indésirable	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Température élevée*	N = 127 18,1 %	N = 133 17,3 %	N = 124 25,0 %	N = 121 28,1 %	N = 115 14,8 %	N = 108 20,4 %
Vomissements	N = 154 5,8 %	N = 154 7,8 %	N = 137 2,9 %	N = 137 2,2 %	N = 135 4,4 %	N = 129 4,7 %
Diarrhée	6,5 %	5,8 %	7,3 %	7,3 %	3,7 %	3,9 %
Irritabilité	3,9 %	5,2 %	2,9 %	4,4 %	8,1 %	5,4 %

\*Température  $\geq 38,1^{\circ}\text{C}$  ( $100,5^{\circ}\text{F}$ ) en équivalent rectal, obtenue en ajoutant 1 degré F aux températures otique et orale et 2 degrés F aux températures axillaires

### Expérience post-AMM

Les événements indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-AMM du RotaTeq à partir des rapports transmis au système de notification des événements indésirables des vaccins (Vaccine Adverse Events Reporting System, VAERS) du ministère américain de la santé et des services sociaux.

La déclaration des événements indésirables suivant la vaccination au VAERS est volontaire et le nombre de doses de vaccin administrées n'est pas connu ; il n'est donc pas toujours possible d'estimer de manière fiable la fréquence des événements indésirables ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au vaccin en utilisant les données du VAERS.

Dans le cadre de l'expérience post-AMM, les événements indésirables suivants ont été signalés suite à l'utilisation du RotaTeq :

#### Affections du système immunitaire :

Réaction anaphylactique

#### Troubles gastro-intestinaux :

Invagination (y compris le décès)

Hématochézie

Gastro-entérite avec excrétion virale du vaccin chez les nourrissons atteints de déficit immunitaire combiné sévère (DICS)

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Urticaire

Angio-œdème

#### Infections et infestations :

Maladie de Kawasaki

Transmission de souches de virus vaccinal du receveur du vaccin à des personnes non vaccinées.

### Études observationnelles de surveillance de la sécurité d'emploi post-AMM

L'association temporelle entre la vaccination au RotaTeq et l'invagination a été évaluée dans le cadre du programme PRISM (Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring)<sup>2</sup>, un programme de surveillance électronique active comprenant 3 régimes d'assurance maladie américains.

Plus de 1,2 million de vaccinations au RotaTeq (dont 507 000 premières doses) administrées à des nourrissons âgés de 5 à 36 semaines ont été évaluées. De 2004 à 2011, des cas potentiels d'invagination en milieu hospitalier ou dans les services d'urgence et d'exposition aux vaccins ont été identifiés grâce à des codes électroniques de procédure et de diagnostic. Les dossiers médicaux ont été examinés pour confirmer l'invagination et le statut de vaccination contre le rotavirus.

Le risque d'invagination a été évalué à l'aide de modèles d'intervalle de risque et de cohorte autocontrôlés, avec ajustement en fonction de l'âge. Des fenêtres de risque de 1-7 et 1-21 jours ont été évaluées. Des cas d'invagination ont été observés en association temporelle dans les 21 jours suivant la première dose de RotaTeq, avec un regroupement des cas dans les 7 premiers jours. D'après les résultats, il y a environ 1 à 1,5 cas d'invagination en excès pour 100 000 nourrissons américains vaccinés dans les 21 jours suivant la première dose de RotaTeq. Au cours de la première année de vie, le taux de fond des hospitalisations pour invagination aux États-Unis a été estimé à environ 34 pour 100 000 nourrissons.<sup>3</sup>

Dans une précédente étude de cohorte prospective observationnelle post-AMM menée à l'aide d'une importante base de données de demandes de remboursement de frais médicaux aux États-Unis, les risques d'invagination ou de maladie de Kawasaki entraînant des visites aux urgences ou des hospitalisations dans les 30 jours suivant l'administration de toute dose de vaccin ont été analysés chez 85 150 nourrissons ayant reçu une ou plusieurs doses de RotaTeq entre février 2006 et mars 2009.

RotaTeq®  
[Vaccin antirotavirus, vivant, oral, pentavalent]

Les dossiers médicaux ont été examinés pour confirmer ces diagnostics. L'évaluation a porté sur des bras contrôle simultanés (n = 62 617) et historiques (n = 100 000 de 2001 à 2005) de nourrissons ayant reçu le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche acellulaire (DTaP) mais pas RotaTeq.

Les cas d'invagination confirmés dans le bras RotaTeq ont été comparés à ceux du bras contrôle DTaP simultané et du bras contrôle historique. Les données ont été analysées après la première dose et après toute dose, dans des fenêtres de risque de 7 jours et de 30 jours. Aucune augmentation statistiquement significative du risque d'invagination après la vaccination par RotaTeq n'a été observée.

Un cas confirmé de maladie de Kawasaki (23 jours après la troisième dose) a été identifié parmi les nourrissons vaccinés avec RotaTeq et un cas confirmé de maladie de Kawasaki (22 jours après la deuxième dose) a été identifié parmi les contrôles simultanés du DTaP (risque relatif = 0,7 ; IC à 95 % : 0,01 - 55,56).

En outre, la sécurité globale a été contrôlée par une recherche électronique dans la base de données des dossiers automatisés pour toutes les visites aux urgences et les hospitalisations dans la période de 30 jours après chaque dose de RotaTeq par rapport à 1) les jours 31 à 60 après chaque dose de RotaTeq (contrôles auto-appariés) et 2) la période de 30 jours après chaque dose de vaccin DTaP (sous-ensemble de contrôles historiques de 2004-2005, n = 40 000). Dans les analyses de la sécurité d'emploi qui ont évalué plusieurs fenêtres de suivi après la vaccination (jours : 0-7, 1-7, 8-14 et 0-30), aucun problème de sécurité d'emploi n'a été identifié pour les nourrissons vaccinés avec RotaTeq par rapport aux contrôles auto-appariés et au sous-ensemble de contrôle historique.

#### *Déclaration des événements indésirables*

Les parents ou les tuteurs doivent avoir pour instruction de signaler toute réaction indésirable à leur prestataire de soins de santé.

Les prestataires de soins de santé doivent signaler tous les événements indésirables aux autorités sanitaires locales.

## **SURDOSAGE**

Il y a eu des rapports post-AMM de nourrissons qui ont reçu plus d'une dose ou une dose de remplacement de RotaTeq après une régurgitation (voir ADMINISTRATION, *MODE D'EMPLOI*). Dans le cadre d'une expérience post-AMM limitée de surdosage signalé, les événements indésirables signalés après l'administration incorrecte de doses de RotaTeq supérieures aux doses recommandées étaient similaires aux événements indésirables observés avec la posologie et le calendrier approuvés.

## **CONSERVATION**

Conserver et transporter réfrigéré à une température comprise entre 2 et 8 °C. RotaTeq doit être administré dès que possible après avoir été sorti du réfrigérateur. RotaTeq est stable jusqu'à 24 mois à une température comprise entre 2 et 8 °C. Si RotaTeq est exposé ou conservé par inadvertance à des températures supérieures à 2-8 °C, l'activité est maintenue pendant les durées d'exposition maximales indiquées dans le tableau suivant :

Température d'exposition maximale	Durée d'exposition maximale
9 à 25 °C	48 heures
<b>OU</b>	
26 à 30 °C	12 heures

Si ces délais sont écoulés ou si RotaTeq est exposé à des températures supérieures à 30 °C, le vaccin doit être jeté.

À conserver à l'abri de la lumière.

RotaTeq doit être jeté dans des conteneurs approuvés pour déchets biologiques, conformément aux réglementations locales.

Le produit doit être utilisé avant la date d'expiration.

Le contact de ce produit avec des désinfectants est à éviter.

## **PRÉSENTATION**

RotaTeq 2 ml solution pour administration par voie orale, est un liquide clair jaune pâle qui peut avoir une teinte rose. Il est fourni dans les présentations suivantes :

paquet de 10 tubes unidoses en sachet individuel.

paquet de 25 tubes unidoses en sachet individuel.

Le tube doseur et le bouchon en plastique ne contiennent pas de latex.

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le rotavirus est l'une des principales causes de gastro-entérite aiguë sévère chez les nourrissons et les jeunes enfants, plus de 95 % de ces enfants étant infectés avant l'âge de 5 ans.<sup>4</sup> Les cas les plus sévères concernent les nourrissons et les jeunes enfants entre 6 mois et 24 mois.<sup>5</sup>

### *Mécanisme d'action*

Le mécanisme immunologique exact par lequel RotaTeq protège contre la gastro-entérite à rotavirus est inconnu (voir ÉTUDES CLINIQUES, *Immunogénicité*). RotaTeq est un vaccin viral vivant qui se réplique dans l'intestin grêle et induit une immunité.

## ÉTUDES CLINIQUES

Au total, 73 086 nourrissons ont été randomisés dans 4 études de phase 3 contrôlées par placebo, menées dans 12 pays sur 4 continents. Les données démontrant l'efficacité de RotaTeq dans la prévention des gastro-entérites à rotavirus proviennent de 7 744 de ces nourrissons des États-Unis (y compris les nations Navajo et Apache de White Mountain), de Finlande et du Japon qui ont été inclus dans 3 de ces études : Étude 006, Étude 007 et Étude 029. Un quatrième essai, l'étude 009, a fourni des preuves cliniques attestant de la cohérence de la fabrication et a fourni des données pour l'évaluation de la sécurité globale.

La distribution ethnique du sous-ensemble d'efficacité était la suivante : blancs (RotaTeq 61 %, placebo 62 %) ; hispano-américains (RotaTeq 9 %, placebo 8 %) ; noirs (2 % dans les deux groupes) ; multiraciaux (4 % dans les deux groupes) ; asiatiques (10 % dans les deux groupes) ; amérindiens (13 % dans les deux groupes) ; et autres (< 1 % dans les deux groupes). La répartition par sexe était de 52 % de sujets masculins et 48 % de sujets féminins dans les deux bras de vaccination.

Les évaluations de l'efficacité de ces études comprenaient : 1) la prévention de tout grade de sévérité de gastro-entérite à rotavirus ; 2) la prévention de la gastro-entérite à rotavirus sévère, telle que définie par un système de notation clinique ; et 3) la réduction des hospitalisations dues à la gastro-entérite à rotavirus.

Le vaccin a été administré en trois doses à des nourrissons en bonne santé, la première dose étant administrée entre 6 et 12 semaines et suivie de deux autres doses administrées à des intervalles de 4 à 10 semaines. L'âge des nourrissons recevant la troisième dose était de 32 semaines ou moins. L'administration orale du vaccin contre la polio n'était pas autorisée ; cependant, d'autres vaccins pour enfants pouvaient être administrés en même temps. L'allaitement maternel était autorisé dans toutes les études.

La définition de cas pour la gastro-entérite à rotavirus utilisée pour déterminer l'efficacité du vaccin exigeait qu'un sujet réponde aux deux critères cliniques et de laboratoire suivants : (1) plus de ou au moins 3 selles aqueuses ou plus molles que la normale sur une période de 24 heures et/ou vomissements en jet ; et (2) détection de l'antigène du rotavirus par dosage immunoenzymatique (EIA) dans un échantillon de selles prélevé dans les 14 jours suivant l'apparition des symptômes. La sévérité de la gastro-entérite aiguë à rotavirus a été déterminée par un système de notation clinique qui a pris en compte l'intensité et la durée des symptômes de fièvre, de vomissements, de diarrhée et de changements de comportement.

Les analyses principales de l'efficacité ont porté sur des cas de gastro-entérite à rotavirus causée par les types G1, G2, G3, G4 (et les types G contenant P1A8 [dans l'étude 029 uniquement]) qui sont survenus au moins 14 jours après la troisième dose pendant la première saison de rotavirus post-vaccination.

Des analyses ont également été effectuées pour évaluer l'efficacité du RotaTeq contre les gastro-entérites à rotavirus causées par l'un des types G1, G2, G3 et G4 (et les types G contenant P1A8 [dans l'étude 029 uniquement]) à tout moment après la première dose lors de la première saison de rotavirus post-vaccination chez les nourrissons ayant reçu au moins une vaccination (intention de traiter, ITT).

### *Essai sur l'efficacité et la sécurité d'emploi pour le rotavirus (étude 006)*

L'efficacité principale contre tous les grades de sévérité de la gastro-entérite à rotavirus causée par les types G1, G2, G3 ou G4 d'origine naturelle pendant la première saison de rotavirus post-vaccination était de 74,0 % (IC à 95 % : 66,8, 79,9) et l'efficacité ITT était de 60,0 % (IC à 95 % : 51,5, 67,1). L'efficacité principale contre les gastro-entérites sévères à rotavirus causées par les types G1, G2, G3 ou G4 d'origine naturelle au cours de la première saison de rotavirus post-vaccination était de 98,0 % (IC à 95 % : 88,3, 100,0) et l'efficacité ITT était de 96,4 % (IC à 95 % : 86,2, 99,6). Voir le tableau 8.

Tableau 8  
Efficacité du RotaTeq contre tout grade de sévérité de gastro-entérite et les gastro-entérites sévères\* à rotavirus G1-4 pendant la première saison de rotavirus post-vaccination de l'étude 006

	Per protocole		Population en intention de traiter <sup>†</sup>	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Sujets vaccinés	2 834	2 839	2 834	2 839
Cas de gastro-entérite				
Tout grade de sévérité	82	315	150	371
Sévère*	1	51	2	55
Estimation de l'efficacité en % et (intervalle de confiance à 95 %)				
Tout grade de sévérité	74,0 (66,8, 79,9)		60,0 (51,5, 67,1)	
Sévère*	98,0 (88,3, 100,0)		96,4 (86,2, 99,6)	

\*Gastro-entérite sévère définie par un système de notation clinique basé sur l'intensité et la durée des symptômes de fièvre, de vomissements, de diarrhée et de changements de comportement

<sup>†</sup>L'analyse ITT comprend tous les sujets de la cohorte d'efficacité qui ont reçu au moins une dose de vaccin.

L'efficacité du RotaTeq contre la maladie sévère a également été démontrée par une réduction des hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus chez tous les sujets de l'étude 006. RotaTeq a réduit de 95,8 % les hospitalisations pour gastro-entérite à rotavirus causée par les types G1, G2, G3 et G4 au cours des deux premières années suivant la troisième dose (IC à 95 % : 90,5, 98,2). L'efficacité ITT dans la réduction des hospitalisations était de 94,7 % (IC à 95 % : 89,3, 97,3), comme le montre le tableau 9.

Tableau 9  
Efficacité du RotaTeq dans la réduction des hospitalisations liées au rotavirus G1-4 dans l'étude 006

	Per protocole		Intention de traiter*	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Sujets vaccinés	34 035	34 003	34 035	34 003
Nombre d'hospitalisations	6	144	10	187
Estimation de l'efficacité en % et (intervalle de confiance à 95 %)	95,8 (90,5, 98,2)		94,7 (89,3, 97,3)	

\*L'analyse ITT inclut tous les sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin.

### Étude 007

L'efficacité principale contre tout grade de sévérité de la gastro-entérite à rotavirus causée par les types G1, G2, G3 ou G4 d'origine naturelle pendant la première saison de rotavirus post-vaccination était de 72,5% (IC à 95 % : 50,6, 85,6), et l'efficacité ITT était de 58,4% (IC à 95 % : 33,8, 74,5). L'efficacité principale contre les gastro-entérites à rotavirus sévères causées par les types G1, G2, G3 ou G4 d'origine naturelle pendant la première saison de rotavirus post-vaccination était de 100 % (IC à 95 % : 13,0, 100,0), et l'efficacité ITT contre les maladies à rotavirus sévères était de 100 % (IC à 95 % : 30,2, 100,0), comme le montre le tableau 10.

Tableau 10  
Efficacité du RotaTeq contre tout grade de sévérité de gastro-entérite et les gastro-entérites sévères\* à rotavirus G1-4 pendant la première saison de rotavirus post-vaccination de l'étude 007

	Per protocole		Population en intention de traiter <sup>†</sup>	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Sujets vaccinés	650	660	650	660
Cas de gastro-entérite				
Tout grade de sévérité	15	54	27	64
Sévère*	0	6	0	7
Estimation de l'efficacité en % et (intervalle de confiance à 95 %)				
Tout grade de sévérité	72,5 (50,6, 85,6)		58,4 (33,8, 74,5)	
Sévère*	100,0 (13,0, 100,0)		100,0 (30,2, 100,0)	

\*Gastro-entérite sévère définie par un système de notation clinique basé sur l'intensité et la durée des symptômes de fièvre, de vomissements, de diarrhée et de changements de comportement

<sup>†</sup>L'analyse ITT comprend tous les sujets de la cohorte d'efficacité qui ont reçu au moins une dose de vaccin.

### Plusieurs saisons de rotavirus

L'efficacité de RotaTeq au cours d'une deuxième saison de rotavirus a été évaluée dans une seule étude (Étude 006). L'efficacité contre tout grade de sévérité de la gastro-entérite à rotavirus causée par les rotavirus de types G1, G2, G3 et G4 pendant les deux saisons de rotavirus post-vaccination était de 71,3 % (IC à 95 % : 64,7, 76,9).

L'efficacité de RotaTeq pour prévenir les cas n'apparaissant que pendant la deuxième saison de rotavirus post-vaccination était de 62,6 % (IC à 95 % : 44,3, 75,4). L'efficacité de RotaTeq au-delà de la deuxième saison post-vaccination n'a pas été évaluée.

#### *Gastro-entérite à rotavirus, quel qu'en soit le type*

Les types de rotavirus identifiés dans le sous-ensemble d'efficacité des études 006 et 007 étaient G1P1A[8] ; G2P1[4] ; G3P1A[8] ; G4P1A[8] ; et G9P1A[8].

Dans l'étude 006, l'efficacité de RotaTeq contre tous les grades de sévérité des gastro-entérites à rotavirus d'origine naturelle, quel qu'en soit le type, était de 71,8 % (IC à 95 % : 64,5, 77,8) et l'efficacité contre les maladies sévères à rotavirus était de 98,0 % (IC à 95 % : 88,3, 99,9). L'efficacité ITT à partir de la dose 1 était de 50,9 % (IC à 95 % : 41,6, 58,9) pour tous les grades de sévérité des maladies à rotavirus et de 96,4 % (IC à 95 % : 86,3, 99,6) pour les maladies à rotavirus sévères.

Dans l'étude 007, l'efficacité principale de RotaTeq contre tous les grades de sévérité de la gastro-entérite à rotavirus, quel qu'en soit le type, était de 72,7 % (IC à 95 % : 51,9, 85,4) et l'efficacité contre les maladies sévères à rotavirus était de 100 % (IC à 95 % : 12,7, 100). L'efficacité ITT à partir de la dose 1 était de 48,0 % (IC à 95 % : 21,6, 66,1) pour tous les grades de sévérité des maladies à rotavirus et de 100 % (IC à 95 % : 30,4, 100,0) pour les maladies sévères à rotavirus.

#### *Gastro-entérite à rotavirus par type*

L'efficacité contre tous les grades de sévérité de la gastro-entérite à rotavirus par type a été évaluée dans l'étude 006 et l'étude 029. L'analyse de la cohorte d'efficacité de l'étude 006 est présentée dans le tableau 11.

Tableau 11  
Efficacité spécifique de RotaTeq contre tout grade de sévérité de gastro-entérite à rotavirus chez les nourrissons de la cohorte d'efficacité de l'étude 006 pendant la première saison de rotavirus post-vaccination (per protocole)

Type identifié par PCR	RotaTeq (N = 2 834)	Placebo (N = 2 839)	Efficacité en % (Intervalle de confiance à 95 %)
G1P1A[8]	72	286	74,9 (67,3, 80,9)
G2P1[4]	6	17	63,4 (2,6, 88,2)
G3P1A[8]	1	6	NS
G4P1A[8]	3	6	NS
G9P1A[8]	1	3	NS
Non identifié*	11	15	NS

N = nombre de sujets vaccinés

NS = non significatif

\*Inclut les échantillons positifs à l'antigène de rotavirus dans lesquels le type spécifique n'a pas pu être identifié par PCR

Des analyses supplémentaires ont été menées pour évaluer l'efficacité dans la prévention de la gastro-entérite à rotavirus due au G9P1A [8].

- Dans l'étude 029 (une étude de phase 3 randomisée, en aveugle et contrôlée par placebo, menée au Japon), l'efficacité sur le critère d'évaluation principal prédéfini (gastro-entérite à rotavirus causée par les sérotypes G1, G2, G3, G4 et G associés au sérotype P1A[8] [par exemple, G9]) était de 74,5 % (IC à 95 % : 39,9, 90,6). Une gastro-entérite associée au G9P1A[8] a été observée chez 0/356 et 5/354 sujets dans les bras RotaTeq et placebo, respectivement (100 % [IC 95 % : -9,0, 100]).
- Dans une analyse post-hoc des données sur l'utilisation des soins de santé chez 68 038 nourrissons (RotaTeq 34 035 et placebo 34 003) de l'étude 006, en utilisant une définition de cas comprenant la confirmation de la culture, les hospitalisations et les visites aux urgences pour une gastro-entérite à rotavirus, due au G9P1A[8] ont été réduites de 100 % (RotaTeq 0 cas : placebo 14 cas) (IC 95 % : 69,6, 100,0).

#### *Immunogénicité*

Aucune relation entre les réponses des anticorps au RotaTeq et la protection contre la gastro-entérite à rotavirus n'a été établie. Dans les études de phase 3, 92,9 % à 100 % des 439 receveurs de RotaTeq ont obtenu une augmentation de 3 fois ou plus des IgA antirotavirus sériques après un traitement de trois doses, contre 12,3 % à 20,0 % des 397 receveurs de placebo.

## RÉFÉRENCES

1. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-572.
2. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in US infants. *Mini-Sentinel*. www.mini-sentinel.org.
3. Tate JE, Simonsen L, Viboud C, et al. Trends in intussusception hospitalizations among US infants, 1993-2004: implications for monitoring the safety of the new rotavirus vaccination program. *Pediatrics* 2008;121(5):e1125-e1132.

RotaTeq®

[Vaccin antirotavirus, vivant, oral, pentavalent]

4. Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565-572.
5. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1998;177:13-7.

---

Fabrication et distribution : Merck Sharp & Dohme LLC  
Rahway, NJ 07065, États-Unis

---

RÉVISÉ en juin 2023

WHO-PI-V260-OS-062023

## RotaTeq®

### [Vacina Viva, Oral, Pentavalente contra rotavírus]

Cumpra a Parte A das Orientações da OMS para as Vacinas contra Rotavírus (Via Oral)

#### DESCRIÇÃO

RotaTeq é uma vacina viva, oral, pentavalente, que contém 5 rotavírus recombinantes vivos. RotaTeq é um líquido transparente amarelo pálido que poderá ter uma tonalidade rosa.

As estirpes-mãe de rotavírus dos recombinantes foram isoladas a partir de hospedeiros humanos e bovinos. Quatro rotavírus recombinantes expressam uma das proteínas da cápside externa (G1, G2, G3 ou G4) da estirpe-mãe de rotavírus humano, e a proteína de ligação (tipo P7) da estirpe-mãe do rotavírus bovino. O quinto vírus recombinante expressa a proteína de ligação, P1A (genótipo P[8]), aqui referido como tipo P1A[8], da estirpe-mãe do rotavírus humano, e a proteína da cápside exterior do tipo G6 da estirpe-mãe do rotavírus bovino (ver Tabela 1).

Tabela 1

Nome do Recombinante	Estirpes-mãe de rotavírus humano e composições proteicas da superfície externa	Estirpe-mãe de rotavírus bovino e composição proteica da superfície externa	Composição proteica da superfície externa do recombinante (Componente de Rotavírus Humano em Negrito)
G1	WI79 – G1P1A[8]	WC3 - G6, P7[5]	<b>G1P7[5]</b>
G2	SC2 – G2P2[6]		<b>G2P7[5]</b>
G3	WI78 – G3P1A[8]		<b>G3P7[5]</b>
G4	BrB – G4P2[6]		<b>G4P7[5]</b>
P1A[8]	WI79 – G1P1A[8]		<b>G6P1A[8]</b>

Os recombinantes são propagados em células Vero utilizando técnicas de cultura celular padrão na ausência de agentes antifúngicos.

#### COMPOSIÇÃO

Volume		aprox. 2 ml
Recombinante	G1	2,2 X 10 <sup>6</sup> unidades infecciosas*
Recombinante	G2	2,8 X 10 <sup>6</sup> unidades infecciosas*
Recombinante	G3	2,2 X 10 <sup>6</sup> unidades infecciosas*
Recombinante	G4	2,0 X 10 <sup>6</sup> unidades infecciosas*
Recombinante	P1[8]	2,3 X 10 <sup>6</sup> unidades infecciosas*
Estabilizador	Sacarose (NF)	1080 mg†
Estabilizador	Citrato de sódio di-hidratado (USP)	127 mg†
Estabilizador	Fosfato de sódio Monobásico Mono-hidratado (USP)	29,8 mg†
Ajuste do Ph	Hidróxido de sódio (NF)	2,75 mg†
Estabilizador	Polissorbato 80 (NF)	0,17-0,86 mg†

\*níveis mínimos de dose

†com base no enchimento alvo de 2,16 ml

RotaTeq, 2 ml para utilização oral, é uma solução pronta a utilizar de rotavírus recombinantes vivos, contendo G1, G2, G3, G4 e P1A[8], que contém um mínimo de 2,0 – 2,8 x 10<sup>6</sup> unidades infecciosas (UI) por dose individual de recombinante, dependendo do recombinante, e não superior a 116 x 10<sup>6</sup> UI por dose agrupada.

Os recombinantes estão suspensos numa solução estabilizadora tamponada.

RotaTeq também contém meios de cultura celular e quantidades vestigiais de soro fetal bovino. RotaTeq não contém conservantes.



## ADMINISTRAÇÃO

APENAS PARA USO ORAL. NÃO SE DESTINA A INJEÇÃO.

Não existem restrições sobre o consumo de alimentos ou líquidos por parte do bebé, incluindo leite materno, antes ou depois da vacinação com RotaTeq.

Os recombinantes estão suspensos numa solução estabilizadora tamponada.

Não misture a vacina RotaTeq com quaisquer outras vacinas ou soluções. Não reconstitua, nem dilua.

Para instruções de armazenamento, consulte ARMAZENAMENTO.

Cada dose é fornecida num recipiente, que consiste num tubo de dosagem de plástico passível de ser comprimido, com uma tampa destacável, permitindo a administração oral direta. O tubo de dosagem está contido numa bolsa.

### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Para administrar a vacina:



Rasgue a bolsa e retire o tubo de dosagem.



Limpe o fluido da ponta dispensadora, segurando o tubo na vertical e batendo na tampa.

Abra o tubo de dosagem em 2 movimentos fáceis:



1. Perfure a ponta dispensadora, apertando a tampa **no sentido dos ponteiros do relógio** até ficar apertada.



2. Remova a tampa rodando-a **no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio**.

Administre a dose, apertando suavemente o líquido para dentro da boca do bebé, em direção à bochecha interior, até o tubo de dosagem estar vazio. (Poderá restar uma gota na ponta do tubo.)



Se, por qualquer motivo, for administrada uma dose incompleta (por ex., a criança cuspir ou regurgitar a vacina), não é recomendada uma dose de substituição, uma vez que tal dosagem não foi estudada nos ensaios clínicos. O bebé deve continuar a receber quaisquer doses restantes dentro da série recomendada.

Elimine o tubo vazio e a tampa em recipientes de resíduos biológicos aprovados, de acordo com a regulamentação local.

## CALENDÁRIO DE IMUNIZAÇÃO

A série de vacinação consiste em três doses líquidas prontas a usar de RotaTeq, administradas por via oral, começando às 6 a 12 semanas de idade, com as doses subsequentes sendo administradas em intervalos de 4 a 10 semanas. A terceira dose não deve ser administrada após as 32 semanas de idade (consulte ESTUDOS CLÍNICOS).

Como não existem dados relativamente à permutabilidade de RotaTeq com outra vacina contra rotavírus, recomenda-se que os lactentes que recebem RotaTeq para a primeira imunização contra rotavírus recebam esta mesma vacina para as doses subsequentes.

### *Utilização com outras vacinas*

RotaTeq pode ser administrada com toxoides da difteria e tétano, e a vacina convulsa acelular (DTap), a vacina de poliovírus inativado ou oral (inactivated poliovirus [IPV], ou oral poliovirus [OPV]), a vacina de conjugado de *Haemophilus influenzae* de tipo b, a vacina contra a hepatite B, a vacina pneumocócica conjugada e vacinas hexavalentes. Os dados de segurança disponíveis encontram-se na secção EFEITOS SECUNDÁRIOS. Não houve evidência de respostas de anticorpos reduzidas às vacinas que foram administradas concomitantemente com RotaTeq.

A administração concomitante de RotaTeq e da vacina oral contra a poliomielite (OPV) não afeta a resposta imunitária aos antigénios da poliomielite. Embora a administração concomitante da OPV possa reduzir algumas respostas imunitárias à vacina contra rotavírus, existem evidências de que é mantido um elevado nível de eficácia contra gastroenterite severa por rotavírus. As respostas imunitárias a RotaTeq não são afetadas quando a OPV é administrada duas semanas após a RotaTeq.

## INDICAÇÕES E UTILIZAÇÃO

Rotateq está indicada para a prevenção de gastroenterite por rotavírus em lactentes e crianças, causada pelos tipos G1, G2, G3, G4 e G9, quando administrada como uma série de 3 doses para crianças com idades entre as 6 e as 32 semanas. A primeira dose de Rotateq deve ser administrada entre as 6 e 12 semanas de idade (consulte ADMINISTRAÇÃO e CALENDÁRIO DE IMUNIZAÇÃO).

## CONTRAINDICAÇÕES

### *Hipersensibilidade*

Historial demonstrado de hipersensibilidade a qualquer componente da vacina.

Os bebés que desenvolvam sintomas sugestivos de hipersensibilidade depois de receberem uma dose de RotaTeq não devem receber doses subsequentes de RotaTeq.

### *Doença de Imunodeficiência Combinada Severa*

Os bebés com Doença de Imunodeficiência Combinada Severa (Severe Combined Immunodeficiency Disease, SCID) não devem receber RotaTeq. Foram relatadas notificações pós-comercialização de gastroenterite, incluindo diarreia severa e disseminação prolongada do vírus da vacina em lactentes que receberam RotaTeq e, posteriormente, identificados como tendo SCID (ver EFEITOS SECUNDÁRIOS, *Experiência Pós-Comercialização*).

### **História de intussuscepção**

Os bebés com história de intussuscepção não devem receber RotaTeq.

## ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### *Gerir reacções alérgicas*

Devem estar disponíveis tratamento médico adequado e supervisão para gerir possíveis reacções anafilácticas após a administração da vacina.

### *Populações imunocomprometidas*

Não estão disponíveis dados de segurança ou eficácia de ensaios clínicos relativos à administração de RotaTeq a bebés que estejam potencialmente imunocomprometidos, incluindo:

- Bebés com discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de qualquer tipo, ou outras neoplasias malignas que afetem a medula óssea ou o sistema linfático.
- Bebés com terapêutica imunossupressora (incluindo corticosteroides sistêmicos de dose elevada). RotaTeq pode ser administrada a bebés que estejam a ser tratados com corticosteroides tópicos ou esteróides inalados.
- Bebés com estados de imunodeficiência primários e adquiridos, incluindo VIH/SIDA ou outras manifestações clínicas de infeção com vírus de imunodeficiência humana; deficiências imunitárias celulares; e estados hipogamaglobulinémicos e disgamaglobulinémicos. Não existem dados suficientes de ensaios clínicos para apoiar a administração de RotaTeq a bebés com um estado de VIH indeterminado que nascem de mães com VIH/SIDA.
- Bebés que tenham recebido uma transfusão sanguínea ou produtos sanguíneos, incluindo imunoglobulinas, no prazo de 42 dias.

Foi notificada a transmissão do vírus da vacina a partir do recetor da vacina a contactos não vacinados (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Disseminação e Transmissão).

#### *Intussuscepção*

Após a administração de uma vacina viva de rotavírus rhesus recombinante previamente licenciada, observou-se um risco aumentado de intussuscepção.<sup>1</sup>

Num estudo observacional pós-comercialização nos EUA, foram observados casos de intussuscepção na associação temporal, no prazo de 21 dias após a primeira dose de RotaTeq, com uma agregação de casos nos primeiros 7 dias (ver EFEITOS SECUNDÁRIOS, *Experiência Pós-Comercialização*)

Na vigilância passiva pós-comercialização em todo o mundo, foram relatados casos de intussuscepção na associação temporal com o RotaTeq (ver EFEITOS SECUNDÁRIOS, *Experiência Pós-Comercialização*).

#### *Doença gastrointestinal*

Não estão disponíveis dados de segurança ou eficácia para a administração de RotaTeq a crianças com historial de distúrbios gastrointestinais, incluindo bebés com doença gastrointestinal aguda ativa, bebés com diarreia crónica e má evolução ponderal, e bebés com historial de distúrbios abdominais congénitos e cirurgia abdominal. Aconselha-se precaução ao considerar a administração de RotaTeq a estes bebés.

#### *Disseminação e transmissão*

A disseminação do vírus da vacina foi avaliada entre um subconjunto de participantes no Ensaio de Eficácia e Segurança de Rotavírus (Estudo 006, também conhecido como REST [Rotavirus Efficacy and Safety Trial]) 4 a 6 dias após cada dose e entre todos os participantes que forneceram, em qualquer altura, uma amostra fecal positiva para o antigénio do rotavírus. O RotaTeq estava disseminado nas fezes de 32 de 360 (8,9%, IC de 95% [6,2%, 12,3%]) recetores da vacina testados após a dose 1; 0 dos 249 (0,0%, IC de 95% [0,0%, 1,5%]) recetores da vacina testados após a dose 2; e em 1 de 385 (0,3%, IC de 95% [ $<$  0,1%, 1,4%]) recetores da vacina após a dose 3. Em estudos de fase 3, observou-se disseminação tão cedo como 1 dia e até 15 dias após uma dose. A transmissão do vírus da vacina não foi avaliada em estudos de fase 3.

Foi observada em pós-comercialização a transmissão de estirpes de vírus da vacina a partir de indivíduos vacinados a contactos não vacinados.

O potencial risco de transmissão do vírus da vacina deve ser ponderado relativamente ao risco de aquisição e transmissão de rotavírus natural.

Aconselha-se precaução quando se considera a administração de RotaTeq a indivíduos com contactos próximos com imunodeficiência, tais como:

- Indivíduos com malignidades ou que estejam de outra forma imunocomprometidos;
- Indivíduos com imunodeficiência primária; ou
- Indivíduos que recebem terapêutica imunossupressora.

#### *Doença febril*

A doença febril pode ser motivo para adiar a utilização de RotaTeq, exceto quando, na opinião do médico, a suspensão da vacina acarreta um risco maior. Febre de grau baixo ( $<$ 38,1 °C [100,5 °F]) em si e a infeção respiratória superior ligeira não excluem a vacinação com RotaTeq.

#### *Regime incompleto*

Os estudos clínicos não foram concebidos para avaliar o nível de proteção fornecido por apenas uma ou duas doses de RotaTeq.

RotaTeq®  
[Vacina Viva, Oral, Pentavalente contra rotavírus]

#### *Limitações da efetividade da vacina*

RotaTeq pode não proteger todos os recetores da vacina contra rotavírus.

#### *Profilaxia pós-exposição*

Não estão disponíveis dados clínicos para RotaTeq quando administrado após exposição ao rotavírus.

#### *Interações medicamentosas*

As terapêuticas imunossupressoras, incluindo radiação, antimetabolitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos e corticosteroides (utilizados em doses superiores às fisiológicas), podem reduzir a resposta imunitária às vacinas.

Para a administração de RotaTeq com outras vacinas, consulte o CALENDÁRIO DE IMUNIZAÇÃO, *Utilização com outras vacinas.*

#### *Carcinogénese, mutagénese, comprometimento da fertilidade*

Rotateq não foi avaliada pelo seu potencial carcinogénico ou mutagénico, ou pelo seu potencial para comprometer a fertilidade.

#### *Utilização pediátrica*

A segurança e eficácia de RotaTeq não foram estabelecidas em bebés com menos de 6 semanas de idade ou mais de 32 semanas de idade.

Estão disponíveis dados de estudos clínicos que apoiam a utilização de RotaTeq em bebés prematuros, de acordo com a sua idade em semanas, desde o nascimento (ver EFEITOS SECUNDÁRIOS, *Segurança em bebés prematuros*).

Estão disponíveis dados de estudos clínicos que apoiam a utilização de RotaTeq em bebés com doença de refluxo gastroesofágico controlada.

#### *Gravidez*

RotaTeq não tem aprovação para indivíduos com idade igual ou superior a 32 semanas. Não estão disponíveis dados humanos ou animais para avaliar os riscos associados à vacina na gravidez.

#### *Aleitamento*

Não estão disponíveis dados humanos ou animais para avaliar o impacto de RotaTeq na produção de leite, a sua presença no leite materno ou o seu efeito no bebé amamentado.

## **EFEITOS SECUNDÁRIOS**

#### *Experiência de estudos clínicos*

71.725 bebés foram avaliados em 3 ensaios clínicos controlados por placebo, incluindo 36.165 bebés no braço em que receberam RotaTeq, e 35.560 bebés no braço em que receberam placebo. Os pais/tutores foram contactados nos dias 7, 14 e 42 após cada dose relativamente a intussuscepção e quaisquer outros acontecimentos adversos graves. A distribuição racial foi a seguinte: Caucasianos (69% em ambos os braços); Hispânico-Americanos (14% em ambos os braços); Negros (8% em ambos os braços); Multi-raciais (5% em ambos os braços); Asiáticos (2% em ambos os braços); Nativo-americanos (Rotateq 2%, placebo 1%) e Outras (<1% em ambos os braços). A distribuição de género foi de 51% para o sexo masculino e 49% para o sexo feminino em ambos os braços de vacinação.

Uma vez que os ensaios clínicos são realizados sob condições que podem não ser as tipicamente observadas na prática clínica, as taxas de reações adversas apresentadas abaixo podem não refletir as observadas na prática clínica.

#### *Acontecimentos adversos graves*

Ocorreram acontecimentos adversos graves em 2,4% dos recetores de RotaTeq, em comparação com 2,6% dos recetores de placebo no período de 42 dias de uma dose nos estudos clínicos de fase 3 de RotaTeq. Os acontecimentos adversos graves relatados com maior frequência para RotaTeq, comparativamente ao 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).

#### *Mortes*

Em todos os estudos clínicos, foram relatadas 52 mortes. Houve 25 mortes nos recetores de RotaTeq em comparação com 27 mortes nos recetores de placebo. A causa de morte mais frequentemente relatada foi síndrome de morte súbita infantil, que foi observada em 8 recetores de RotaTeq e 9 recetores de placebo.

### Intussuscepção

No Estudo 006, 34.837 recetores de vacina e 34.788 recetores de placebo foram monitorizados por vigilância ativa para identificar potenciais casos de intussuscepção aos 7, 14 e 42 dias após cada dose e a cada 6 semanas daí em diante, durante 1 ano após a primeira dose.

Para o resultado de segurança primário, em casos de intussuscepção que ocorreram no período de 42 dias após qualquer dose, ocorreram 6 casos entre os recetores de RotaTeq e 5 casos entre os recetores de placebo (ver Tabela 2). Os dados não sugerem um risco aumentado de intussuscepção relativamente ao placebo.

Tabela 2  
Casos confirmados de intussuscepção nos recetores de RotaTeq em comparação com os recetores de placebo durante o Estudo 006

	RotaTeq (n=34.837)	Placebo (n=34.788)
Casos de intussuscepção confirmados num período de 42 dias após qualquer dose	6	5
Risco relativo (IC de 95%)	1,6 (0,4, 6,4)	
Casos de intussuscepção confirmados num período de 365 dias após qualquer dose	13	15
Risco relativo (IC de 95%)	0,9 (0,4, 1,9)	

<sup>†</sup>Risco relativo e intervalo de confiança de 95% com base nos critérios de interrupção de desenho sequencial de braço utilizados no Estudo 006.

Entre os recetores da vacina, não houve casos confirmados de intussuscepção no período de 42 dias após a primeira dose, que foi o período de maior risco para o produto à base de rotavírus rhesus (ver Tabela 3).

Tabela 3  
Casos de intussuscepção por intervalo de dias em relação à dose no Estudo 006

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

Todas as crianças que desenvolveram intussuscepção recuperaram sem sequelas, com exceção de um bebé do sexo masculino de 9 meses, que desenvolveu intussuscepção 98 dias após a dose 3 e morreu de sépsia pós-operatória. Houve um único caso de intussuscepção entre 2.470 recetores de RotaTeq, num bebé do sexo masculino de 7 meses nos estudos de fase 1 e 2 (716 recetores de placebo).

### Hematoquezia

Foi relatada hematoquezia como acontecimento adverso que ocorreu em 0,6% (39/6.130) dos recetores da vacina e 0,6% (34/5.560) dos recetores de placebo no prazo de 42 dias após qualquer dose. Foi relatada hematoquezia como acontecimento adverso grave que ocorreu em <0,1% (4/36.150) dos recetores da vacina e <0,1% (7/35.536) dos recetores de placebo no prazo de 42 dias após qualquer dose.

### Convulsões

Todas as convulsões relatadas nos ensaios de fase 3 de RotaTeq (por braço de vacinação e intervalo após a dose) são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4  
Convulsões relatadas por intervalo de dias em relação a qualquer dose nos ensaios de fase 3 de RotaTeq

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

As convulsões reportadas como acontecimentos adversos graves ocorreram em <0,1% (27/36.150) dos recetores da vacina e <0,1% (18/35.536) dos recetores de placebo (não significativos). Foram registadas dez convulsões febris como acontecimentos adversos graves, 5 foram observadas nos recetores da vacina e 5 nos recetores de placebo.

### Doença de Kawasaki

Nos ensaios clínicos de fase 3, os bebés foram seguidos até 42 dias após a dose da vacina. A doença de Kawasaki foi relatada em 5 de 36.150 recetores de vacina e em 1 de 35.536 recetores de placebo com risco relativo não ajustado de 4,9 (IC de 95% 0,6, 239,1).

### Acontecimentos adversos mais frequentes

#### Acontecimentos adversos solicitados

Foram recolhidas informações de segurança detalhadas de 11.711 bebés (6.138 recetores de RotaTeq) que incluíram um subconjunto de participantes no Estudo 006 e todos os participantes dos Estudos 007 e 009 (Coorte de Segurança Detalhada). Foi utilizado um Cartão de Relatório de Vacinação pelos pais/tutores para registar a temperatura da criança e quaisquer episódios de diarreia e vómitos diariamente, durante a primeira semana após cada vacinação. A Tabela 5 resume as frequências destes acontecimentos adversos e irritabilidade.

Tabela 5:

Acontecimento adverso	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Temperatura elevada*	n = 5.616 17,1%	n = 5.077 16,2%	n = 5.215 20,0%	n = 4.725 19,4%	n = 4.865 18,2%	n = 4.382 17,6%
Vômito	n = 6.130 6,7%	n = 5.560 5,4%	n = 5.703 5,0%	n = 5.173 4,4%	n = 5.496 3,6%	n = 4.989 3,2%
Diarreia	10,4%	9,1%	8,6%	6,4%	6,1%	5,4%
Irritabilidade	7,1%	7,1%	6,0%	6,5%	4,3%	4,5%

\*Temperatura retal equivalente  $\geq 38,1^{\circ}\text{C}$  [ $100,5^{\circ}\text{F}$ ] obtida adicionando 1 grau F às temperaturas óticas e orais e 2 graus F às temperaturas axilares

#### Outros acontecimentos adversos

Também foi pedido aos pais/tutores dos 11.711 bebês para relatarem a presença de outros acontecimentos no Cartão de Relatório de Vacinação durante 42 dias após cada dose.

Foi observada febre a taxas semelhantes nos recetores da vacina (N=6.138) e placebo (N=5.573) (42,6% vs. 42,8%). Os acontecimentos adversos que ocorreram com uma incidência estatisticamente superior (ou seja, valor de p bilateral  $<0,05$ ) nos 42 dias de qualquer dose entre os recetores de RotaTeq, em comparação com os recetores de placebo, são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6

Acontecimentos adversos que ocorreram com uma incidência estatisticamente superior nos 42 dias de qualquer dose entre os recetores de RotaTeq, em comparação com os recetores de placebo

Acontecimento adverso	RotaTeq (n=6.138) n (%)	Placebo (n=5.573) n (%)
Diarreia	1.479 (24,1%)	1.186 (21,3%)
Vômito	929 (15,2%)	758 (13,6%)
Otite média	887 (14,5%)	724 (13,0%)
Nasofaringite	422 (6,9%)	325 (5,8%)
Broncoespasmo	66 (1,1%)	40 (0,7%)

#### Segurança em bebês prematuros

RotaTeq ou placebo foram administrados a 2.070 bebês prematuros (25 a 36 semanas de idade gestacional, mediana de 34 semanas), de acordo com a sua idade em semanas, desde o nascimento, no Estudo 006. Todos os bebês prematuros foram seguidos para acontecimentos adversos graves; um subconjunto de 308 bebês foi monitorizado para todos os acontecimentos adversos. Houve 4 mortes ao longo do estudo, 2 entre recetores de vacina (1 SMSI e 1 acidente com acidente em veículo motorizado) e 2 entre recetores de placebo (1 SMSI e 1 de causa desconhecida). Não foram relatados casos de intussuscepção. Ocorreram acontecimentos adversos graves em 5,5% dos recetores da vacina e 5,8% dos recetores de placebo. O acontecimento adverso grave mais frequente foi a bronquiolite, que ocorreu em 1,4% dos recetores da vacina e 2,0% dos recetores de placebo. Foi pedido aos pais/tutores para registar a temperatura da criança e quaisquer episódios de diarreia e vômitos diariamente, durante a primeira semana após cada vacinação. As frequências destes acontecimentos adversos e irritabilidade, dentro da semana após a dose 1, encontram-se resumidas na Tabela 7.

Tabela 7  
Acontecimentos adversos solicitados na primeira semana das doses 1, 2 e 3 entre bebés prematuros

Acontecimento adverso	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
	N = 127	N = 133	N = 124	N = 121	N = 115	N = 108
Temperatura elevada*	18,1%	17,3%	25,0%	28,1%	14,8%	20,4%
Vómito	N = 154 5,8%	N = 154 7,8%	N = 137 2,9%	N = 137 2,2%	N = 135 4,4%	N = 129 4,7%
Diarreia	6,5%	5,8%	7,3%	7,3%	3,7%	3,9%
Irritabilidade	3,9%	5,2%	2,9%	4,4%	8,1%	5,4%

\*Temperatura retal equivalente  $\geq 38,1^{\circ}\text{C}$  [ $100,5^{\circ}\text{F}$ ] obtida adicionando 1 grau F às temperaturas óticas e orais e 2 graus F às temperaturas axilares

### Experiência pós-comercialização

Foram identificados os seguintes acontecimentos adversos durante a utilização pós-aprovação de RotaTeq, a partir de relatórios ao Sistema de Comunicação de Acontecimentos Adversos da Vacina (Vaccine Adverse Events Reporting System, VAERS) do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA.

A comunicação de acontecimentos adversos, após imunização, ao VAERS é voluntária e o número de doses de vacina administradas não é conhecido; por conseguinte, nem sempre é possível estimar de forma fiável a frequência do acontecimento adverso, nem estabelecer uma relação causal com a exposição da vacina utilizando os dados do VAERS.

Na experiência pós-comercialização, foram relatados os seguintes acontecimentos adversos após a utilização de RotaTeq:

#### Doenças do sistema imunitário:

Reação anafilática

#### Doenças gastrointestinais:

Intussuscepção (incluindo morte)

Hematoquezia

Gastroenterite com disseminação viral da vacina em bebés com Imunodeficiência Combinada Severa Doença (SCID)

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Urticária

Angioedema

#### Infeções e infestações

Doença de Kawasaki

Transmissão de estirpes de vírus da vacina a partir do recetor da vacina para contactos não vacinados.

### Estudos de Vigilância de Segurança Observacionais Pós-Comercialização

A associação temporal entre a vacinação com RotaTeq e a intussuscepção foi avaliada no programa Pós-licenciamento de Monitorização Rápida de Segurança de Imunização (Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring, PRISM)<sup>2</sup>, um programa eletrónico de vigilância ativo composto por 3 planos de seguro de saúde dos EUA.

Foram avaliadas mais de 1,2 milhões de vacinações de RotaTeq (507.000 das quais foram primeiras doses) administradas a lactentes com idades compreendidas entre os 5 e as 36 semanas. De 2004 a 2011, os potenciais casos de intussuscepção no contexto do serviço de internamento ou emergência e exposições à vacina foram identificados através de procedimentos eletrónicos e códigos de diagnóstico. Os registos clínicos foram revistos para confirmar o estado de intussuscepção e vacinação contra rotavírus.

O risco de intussuscepção foi avaliado utilizando o intervalo de risco auto-controlado e desenhos de coorte, com ajuste para a idade. Foram avaliadas as janelas de risco de 1-7 e 1-21 dias. Foram observados casos de intussuscepção na associação temporal no prazo de 21 dias após a primeira dose de RotaTeq, com um agrupamento de casos nos primeiros 7 dias. Com base nos resultados, aproximadamente 1 a 1,5 casos em excesso de intussuscepção ocorrem por 100.000 bebés norte-americanos vacinados, nos 21 dias seguintes à primeira dose de RotaTeq. No primeiro ano de vida, estima-se que a taxa de fundo das hospitalizações por intussuscepção nos EUA seja de aproximadamente 34 por 100.000 bebés.<sup>3</sup>

Num estudo de coorte observacional pós-comercialização prospetivo anterior, realizado utilizando uma grande base de dados de reclamações médicas nos EUA, os riscos de intussuscepção ou de doença de Kawasaki que resultem em consultas de urgência ou hospitalizações durante os 30 dias após qualquer dose de vacina foram analisados entre 85.150 bebés a receber uma ou mais doses de Rotateq entre fevereiro de 2006 e março de 2009.

Foram revistos os registos clínicos para confirmar estes diagnósticos. A avaliação incluiu grupos de controlo concomitantes (n = 62.617) e históricos (n = 100.000 de 2001-2005) de bebés que receberam vacina contra a difteria, o tétano e tosse convulsa acelular (diphtheria, tetanus and acellular pertussis, DTap), mas não RotaTeq.

Os casos de intussuscepção confirmados no braço de Rotateq foram comparados com aqueles no grupo de controlo DTap concomitante e no grupo de controlo histórico. Os dados foram analisados após a dose 1 e após qualquer dose, em janelas de risco de 7 dias e 30 dias. Não foi observado um risco aumentado estatisticamente significativo de intussuscepção após a vacinação com RotaTeq.

Foi identificado um caso confirmado de doença de Kawasaki (23 dias após a dose 3) entre os bebés vacinados com RotaTeq, e um caso confirmado de doença de Kawasaki (22 dias após a dose 2) entre os controlos concomitantes DTaP (risco relativo = 0,7; IC de 95%: 0,01-55,56).

Além disso, a segurança geral foi monitorizada através da pesquisa eletrónica da base de dados de registos automatizados para todas as consultas do serviço de urgência e hospitalizações no período de 30 dias após cada dose de RotaTeq em comparação com: 1) dias 31-60 após cada dose de RotaTeq (controlos autocorrespondentes) e 2) o período de 30 dias após cada dose de vacina DTaP (subconjunto de controlo histórico de 2004-2005, n=40.000). Em análises de segurança que avaliaram várias janelas de seguimento após a vacinação (dias: 0-7, 1-7, 8-14 e 0-30), não foram identificadas preocupações de segurança para bebés vacinados com RotaTeq, quando comparados com controlos autocorrespondentes e o subconjunto de controlo histórico.

#### *Comunicação de acontecimentos adversos*

Os pais ou tutores devem ser instruídos para comunicar quaisquer reações adversas ao seu prestador de cuidados de saúde.

Os prestadores de cuidados de saúde devem comunicar todos os acontecimentos adversos às autoridades de saúde locais.

## **SOBREDOSAGEM**

Houve relatórios pós-comercialização de bebés que receberam mais do que uma dose, ou uma dose de substituição de RotaTeq após regurgitação (ver ADMINISTRAÇÃO, INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO). Em uma experiência pós-comercialização limitada de sobredosagem comunicada, os acontecimentos adversos relatados após administração incorreta de doses superiores às recomendadas de RotaTeq foram semelhantes aos acontecimentos adversos observados com a posologia e calendário aprovados.

## **ARMAZENAMENTO**

Conservar e transportar com refrigeração a 2-8 °C. RotaTeq deve ser administrada assim que possível após ser retirada do frigorífico. RotaTeq permanece estável durante até 24 meses entre 2 °C e 8 °C. Se RotaTeq for inadvertidamente exposta ou armazenada a temperaturas superiores a 2 °C-8 °C, a potência é mantida para os tempos de exposição máximos indicados na tabela seguinte:

Temperatura de exposição máxima	Tempo de exposição máxima
9-25 °C	48 horas
<b>OU</b>	
26-30 °C	12 horas

Se estes tempos tiverem decorrido, ou se RotaTeq for exposta a temperaturas acima dos 30 °C, a vacina deve ser eliminada.

Proteger da luz.

RotaTeq deve ser eliminada em recipientes de resíduos biológicos aprovados, de acordo com a regulamentação local.

O produto tem de ser utilizado antes do prazo de validade.

O contacto deste produto com desinfetantes deve ser evitado.

## **APRESENTAÇÃO**

RotaTeq, 2 mL, é uma solução para uso por via oral, é um líquido transparente amarelo pálido que poderá ter uma tonalidade rosa. É fornecido da seguinte forma:

embalagem de 10 tubos de dose única embalados individualmente.

embalagem de 25 tubos de dose única embalados individualmente.



O tubo de dosagem plástico e a tampa não contêm látex.

## FARMACOLOGIA CLÍNICA

O rotavírus é uma das principais causas de gastroenterite aguda severa em bebês e crianças pequenas, com mais de 95% destas crianças infetadas até aos 5 anos de idade.<sup>4</sup> Os casos mais graves ocorrem entre bebês e crianças pequenas com idades entre os 6 meses e os 24 meses.<sup>5</sup>

### *Mecanismo de ação*

O mecanismo imunológico exato pelo qual RotaTeq protege contra a gastroenterite por rotavírus é desconhecido (consulte ESTUDOS CLÍNICOS, *Imunogenicidade*). RotaTeq é uma vacina viral viva que tem replicação no intestino delgado e induz imunidade.

## ESTUDOS CLÍNICOS

De um modo geral, 73.086 bebês foram aleatorizados em 4 estudos de fase 3 controlados por placebo, realizados em 12 países em 4 continentes. Os dados que demonstram a eficácia de RotaTeq na prevenção da gastroenterite por rotavírus vêm de 7.744 destes bebês dos EUA (incluindo Navajo e Nações Apache da Montanha Branca), Finlândia e Japão, que foram incluídos em 3 destes estudos: Estudo 006, Estudo 007 e Estudo 029. Um quarto ensaio, o Estudo 009, forneceu evidências clínicas que apoiam a consistência do fabrico e contribuíram com os dados para a avaliação de segurança geral.

A distribuição racial do subconjunto de eficácia foi a seguinte: Caucasianos (RotaTeq 61%, placebo 62%); Hispânico-Americanos (RotaTeq 9%, placebo 8%); Negros (2% em ambos os braços); Multi-raciais (4% em ambos os braços); Asiáticos (10% em ambos os braços); Nativo-americanos (13% em ambos os braços) e Outras (<1% em ambos os braços). A distribuição de gênero foi de 52% para o sexo masculino e 48% para o sexo feminino em ambos os braços de vacinação.

As avaliações de eficácia nestes estudos incluíram: 1) Prevenção de qualquer grau de intensidade da gastroenterite por rotavírus; 2) Prevenção de gastroenterite severa por rotavírus, conforme definido por um sistema de pontuação clínica; e 3) Redução nas hospitalizações devido a gastroenterite por rotavírus.

A vacina foi administrada como uma série de três doses a bebês saudáveis, com a primeira dose administrada entre as 6 e 12 semanas de idade, seguida de duas doses adicionais administradas em intervalos de 4 a 10 semanas. A idade dos bebês que receberam a terceira dose foi de 32 semanas ou menos. Não foi permitida a administração de vacina oral contra a poliomielite; no entanto, outras vacinas infantis podem ser administradas concomitantemente. A amamentação foi permitida em todos os estudos.

A definição de caso para gastroenterite por rotavírus utilizada para determinar a eficácia da vacina exigiu que um participante cumpra ambos os seguintes critérios clínicos e laboratoriais: (1) número de fezes aquosas ou mais soltas que o normal num período de 24 horas e/ou vômitos forçados maior ou igual a 3; e (2) detecção de antígenos de rotavírus por imunoensaio enzyme (enzymatic immunoassay, EIA) numa amostra de fezes colhida até 14 dias após o início dos sintomas. A intensidade da gastroenterite aguda por rotavírus foi determinada por um sistema de classificação clínica que teve em consideração a intensidade e duração dos sintomas de febre, vômitos, diarreia e alterações comportamentais.

As análises de eficácia primárias incluíram casos de gastroenterite por rotavírus causada pelos tipos G1, G2, G3, G4 (e tipos G contendo P1A8 [no Estudo 029 apenas]) que ocorreram pelo menos 14 dias após a terceira dose até à primeira época de rotavírus pós-vacinação.

Foram também realizadas análises para avaliar a eficácia de RotaTeq contra gastroenterite por rotavírus provocada por qualquer dos tipos G1, G2, G3 e G4 (e tipos G contendo P1A8 [no Estudo 029 apenas]) em qualquer momento após a primeira dose até à primeira época de rotavírus pós-vacinação entre crianças que receberam pelo menos uma vacinação (Intenção de tratar, ITT).

### *Ensaio de Eficácia e Segurança de Rotavírus (Estudo 006)*

A eficácia primária contra qualquer grau de intensidade da gastroenterite por rotavírus causada por tipos com ocorrência natural G1, G2, G3 ou G4 através da primeira época de rotavírus após a vacinação foi de 74,0% (IC de 95%: 66,8, 79,9) e a eficácia ITT foi de 60,0% (IC de 95%: 51,5, 67,1). A eficácia primária contra gastroenterite severa por rotavírus causada por tipos com ocorrência natural G1, G2, G3 ou G4 através da primeira época de rotavírus após a vacinação foi de 98,0% (IC de 95%: 88,3, 100,0) e a eficácia ITT foi de 96,4% (IC de 95%: 86,2, 99,6). Consulte a Tabela 8.

Tabela 8  
Eficácia de RotaTeq contra qualquer grau de intensidade de e gastroenterite severa\* por rotavírus G1-4 através da primeira época de rotavírus pós-vacinação no Estudo 006

	Segundo o protocolo		Intenção de tratar†	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Indivíduos vacinados	2.834	2.839	2.834	2.839
Casos de gastroenterite				
Qualquer grau de intensidade	82	315	150	371
Severa*	1	51	2	55
Estimativa da eficácia % e (intervalo de confiança de 95%)				
Qualquer grau de intensidade	74,0 (66,8, 79,9)		60,0 (51,5, 67,1)	
Severa*	98,0 (88,3, 100,0)		96,4 (86,2, 99,6)	

\*Gastroenterite severa definida por um sistema de classificação clínica com base na intensidade e duração dos sintomas de febre, vômitos, diarreia e alterações comportamentais

†A análise ITT inclui todos os participantes na coorte de eficácia que receberam pelo menos uma dose de vacina.

A eficácia de RotaTeq contra doença severa foi também demonstrada por uma redução nas hospitalizações por gastroenterite por rotavírus entre todos os participantes incluídos no Estudo 006. RotaTeq reduziu as hospitalizações devido a gastroenterite por rotavírus causada pelos tipos G1, G2, G3 e G4 nos primeiros dois anos após a terceira dose em 95,8% (IC de 95%: 90,5, 98,2). A eficácia da ITT na redução de hospitalizações foi de 94,7% (IC de 95%: 89,3, 97,3), conforme se mostra na tabela 9.

Tabela 9  
Eficácia de RotaTeq na redução de hospitalizações relacionadas com rotavírus G1-4 no Estudo 006

	Segundo o protocolo		Intenção de tratar*	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Indivíduos vacinados	34.035	34.003	34.035	34.003
Número de hospitalizações	6	144	10	187
Estimativa da eficácia % e (intervalo de confiança de 95%)	95,8 (90,5, 98,2)		94,7 (89,3, 97,3)	

\*A análise ITT inclui todos os participantes que receberam pelo menos uma dose de vacina.

### Estudo 007

A eficácia primária contra qualquer grau de intensidade da gastroenterite por rotavírus causada por tipos com ocorrência natural G1, G2, G3 ou G4 através da primeira época de rotavírus após a vacinação foi de 72,5% (IC de 95%: 50,6, 85,6) e a eficácia ITT foi de 58,4% (IC de 95%: 33,8, 74,5). A eficácia primária contra gastroenterite severa por rotavírus causada por tipos com ocorrência natural G1, G2, G3 ou G4 através da primeira época de rotavírus após a vacinação foi de 100,0% (IC de 95%: 13,0, 100,0) e a eficácia ITT contra doença severa por rotavírus foi de 100% (IC de 95%: 30,2, 100,0), conforme é demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10  
Eficácia de RotaTeq contra qualquer grau de intensidade de e gastroenterite severa\* por rotavírus G1-4 através da primeira época de rotavírus pós-vacinação no Estudo 007

	Segundo o protocolo		Intenção de tratar†	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Indivíduos vacinados	650	660	650	660
Casos de gastroenterite				
Qualquer grau de intensidade	15	54	27	64
Severa*	0	6	0	7
Estimativa da eficácia % e (intervalo de confiança de 95%)				
Qualquer grau de intensidade	72,5 (50,6, 85,6)		58,4 (33,8, 74,5)	
Severa*	100,0 (13,0; 100,0)		100,0 (30,2; 100,0)	

\*Gastroenterite severa definida por um sistema de classificação clínica com base na intensidade e duração dos sintomas de febre, vômitos, diarreia e alterações comportamentais

†A análise ITT inclui todos os participantes na coorte de eficácia que receberam pelo menos uma dose de vacina.

### Múltiplas Épocas de Rotavírus

A eficácia de RotaTeq através de uma segunda época de rotavírus foi avaliada num único estudo (Estudo 006). A eficácia contra qualquer grau de intensidade da gastroenterite por rotavírus causada pelos tipos de rotavírus G1, G2, G3 e G4 através das duas épocas de rotavírus após a vacinação foi de 71,3% (IC de 95%: 64,7, 76,9). A eficácia de RotaTeq na prevenção de casos que ocorreram apenas durante a segunda época de rotavírus pós-vacinação foi de 62,6% (IC de 95%: 44,3, 75,4). A eficácia de RotaTeq além da segunda época pós-vacinação não foi avaliada.

#### Gastroenterite por rotavírus independentemente do tipo

Os tipos de rotavírus identificados no subconjunto de eficácia do Estudo 006 e do Estudo 007 foram G1P1A[8]; G2P1[4]; G3P1A[8]; G4P1A[8] e G9P1A[8].

No Estudo 006, a eficácia de RotaTeq contra qualquer grau de intensidade de gastroenterite por rotavírus que ocorre naturalmente, independentemente do tipo, foi de 71,8% (IC de 95%: 64,5, 77,8) e a eficácia contra a doença grave por rotavírus foi de 98,0% (IC de 95%: 88,3, 99,9). A eficácia ITT a partir da dose 1 foi de 50,9% (IC de 95%: 41,6, 58,9) para qualquer grau de intensidade da doença por rotavírus e foi de 96,4% (IC de 95%: 86,3, 99,6) para doença severa por rotavírus.

No Estudo 007, a eficácia primária de RotaTeq contra qualquer grau de intensidade de gastroenterite por rotavírus, independentemente do tipo, foi de 72,7% (IC de 95%: 51,9, 85,4) e a eficácia contra a doença severa por rotavírus foi de 100% (IC de 95%: 12,7, 100). A eficácia ITT a partir da dose 1 foi de 48,0% (IC de 95%: 21,6, 66,1) para qualquer grau de intensidade da doença por rotavírus e foi de 100% (IC de 95%: 30,4, 100,0) para doença severa por rotavírus.

#### Gastroenterite por Rotavírus por Tipo

A eficácia contra qualquer grau de intensidade da gastroenterite por rotavírus, por tipo, foi avaliada no Estudo 006 e no Estudo 029. A análise da coorte de eficácia do Estudo 006 é apresentada na Tabela 11.

Tabela 11  
Eficácia específica por tipo de RotaTeq contra qualquer grau de intensidade da gastroenterite por rotavírus entre os bebês na coorte de eficácia do Estudo 006, através da primeira época de rotavírus pós-vacinação (Segundo o Protocolo)  
Número de casos

Tipo identificado por PCR	RotaTeq (N=2.834)	Placebo (N=2.839)	% Eficácia (Intervalo de confiança de 95%)
G1P1A[8]	72	286	74,9 (67,3; 80,9)
G2P1[4]	6	17	63,4 (2,6, 88,2)
G3P1A[8]	1	6	NS
G4P1A[8]	3	6	NS
G9P1A[8]	1	3	NS
Não identificado*	11	15	NS

N=número de vacinados

NS = não significativo

\*Inclui amostras positivas para antígenos de rotavírus nas quais não foi possível identificar o tipo específico por PCR

Foram realizadas análises adicionais para avaliar a eficácia na prevenção da gastroenterite por rotavírus devido ao G9P1A[8].

- No Estudo 029 (um estudo de Fase 3 aleatorizado, em ocultação, controlado por placebo realizado no Japão), a eficácia no parâmetro primário de avaliação pré-especificado (gastroenterite por rotavírus causada por G1, G2, G3, G4 e serótipos G associados ao serótipo P1A[8] [por exemplo, G9]) foi de 74,5% (IC de 95%: 39,9, 90,6). Foi observada gastroenterite associada a G9P1A[8] em 0/356 e 5/354 participantes nos braços de RotaTeq e placebo, respetivamente (100% [IC de 95%: -9,0, 100]).
- Numa análise post hoc dos dados de utilização de cuidados de saúde de 68.038 bebês (RotaTeq 34.035 e placebo 34.003) no Estudo 006, utilizando uma definição de caso que incluiu culturas de confirmação, a hospitalização e as consultas nos serviços de urgência para gastroenterite por rotavírus, devido a G9P1A[8] foram reduzidas (RotaTeq 0 casos: placebo 14 casos) em 100% (IC de 95%: 69,6, 100,0).

#### Imunogenicidade

Não foi estabelecida uma relação entre as respostas de anticorpos ao RotaTeq e a proteção contra gastroenterite por rotavírus. Nos estudos de fase 3, 92,9% a 100% dos 439 recetores de RotaTeq atingiram um aumento de 3 vezes ou mais de IgA anti-rotavírus sérica após um regime de três doses, quando comparado com 12,3% a 20,0% de 397 recetores de placebo.

## REFERÊNCIAS

1. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 2001;344:564-572.

RotaTeq®  
[Vacina Viva, Oral, Pentavalente contra rotavírus]

2. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in US infants. [Mini-Sentinel](http://www.mini-sentinel.org). [www.mini-sentinel.org](http://www.mini-sentinel.org).
3. Tate JE, Simonsen L, Viboud C, et al. Trends in intussusception hospitalizations among US infants, 1993-2004: implications for monitoring the safety of the new rotavirus vaccination program. *Pediatrics* 2008;121(5):e1125-e1132.
4. Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5): 565-572.
5. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1998;177:13-7.

---

Fabr. e Dist. por: Merck Sharp & Dohme LLC  
Rahway, NJ 07065, EUA

---

REVISTO em junho de 2023

WHO-PI-V260-OS-062023

## РотаТек®

### [вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, живая, пятивалентная, для перорального применения]

Соответствует требованиям части А Руководства ВОЗ по вакцинам для профилактики ротавирусной инфекции (для перорального применения)

#### ОПИСАНИЕ

Вакцина РотаТек представляет собой живую пятивалентную вакцину для перорального применения, содержащую 5 живых реассортантных штаммов ротавируса. Вакцина РотаТек представляет собой бледно-желтую прозрачную жидкость, которая может иметь розоватый оттенок.

Родительские штаммы реассортантов были выделены из организмов-хозяев человека и крупного рогатого скота. Четыре реассортантных штамма ротавируса экспрессируют один из наружных капсидных белков (G1, G2, G3 или G4) из человеческого родительского штамма ротавируса и белок, отвечающий за прикрепление к поверхности клеток (тип P7), из бычьего родительского штамма ротавируса. Пятый реассортантный вирус экспрессирует отвечающий за прикрепление белок P1A (генотип P[8]), именуемый в настоящем документе типом P1A[8], из человеческого родительского штамма ротавируса и наружный капсидный белок типа G6 из бычьего родительского штамма ротавируса (см. Таблицу 1).

Таблица 1

Название реассортанта	Состав: человеческий родительский штамм ротавируса и наружный поверхностный белок	Состав: бычий родительский штамм ротавируса и наружный поверхностный белок	Состав реассортанта: наружный поверхностный белок (компонент человеческого ротавируса выделен жирным шрифтом)
G1	WI79 — G1P1A[8]	WC3 — G6, P7[5]	<b>G1P7[5]</b>
G2	SC2 — G2P2[6]		<b>G2P7[5]</b>
G3	WI78 — G3P1A[8]		<b>G3P7[5]</b>
G4	BrB — G4P2[6]		<b>G4P7[5]</b>
P1A[8]	WI79 — G1P1A[8]		<b>G6P1A[8]</b>

Реассортанты размножают в клетках Vero с использованием стандартных методик выращивания клеточной культуры при отсутствии противогрибковых препаратов.

#### СОСТАВ

Объем		Прибл. 2 мл
Реассортант	G1	2,2 X 10 <sup>6</sup> инфекционных единиц*
Реассортант	G2	2,8 X 10 <sup>6</sup> инфекционных единиц*
Реассортант	G3	2,2 X 10 <sup>6</sup> инфекционных единиц*
Реассортант	G4	2,0 X 10 <sup>6</sup> инфекционных единиц*
Реассортант	P1[8]	2,3 X 10 <sup>6</sup> инфекционных единиц*
Стабилизатор	Сахароза (НФ)	1080 мг†
Стабилизатор	Натрия цитрат дигидрат (Фарм. США)	127 мг†
Стабилизатор	Натрия фосфат однозамещенный моногидрат (Фарм. США)	29,8 мг†
Регулировка pH	Гидроксид натрия (НФ)	2,75 мг†
Стабилизатор	Полисорбат 80 (НФ)	0,17–0,86 мг†

\*Минимальные дозы

†На основании целевого объема заполнения 2,16 мл

Вакцина РотаТек 2 мл для перорального применения представляет собой готовый к употреблению раствор живых реассортантов ротавируса G1, G2, G3, G4 и P1A[8], который содержит как минимум 2,0–2,8 x 10<sup>6</sup> инфекционных единиц (ИЕ) на дозу отдельного реассортанта, в зависимости от реассортанта, и не более 116 x 10<sup>6</sup> ИЕ на совокупную дозу. Реассортанты суспендированы в стабилизирующем буферном растворе.

Вакцина РотаТек также содержит культуральную клеточную среду и следовые количества эмбриональной бычьей сыворотки. Вакцина РотаТек не содержит консервантов.

РотаТек®

[вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, живая, пятивалентная, для перорального применения]

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

ТОЛЬКО ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ. НЕ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ.

Ограничения в отношении потребления ребенком пищи или жидкости, включая грудное молоко, до или после вакцинации вакциной РотаТек отсутствуют.

Реассортанты суспендированы в стабилизирующем буферном растворе.

Не смешивайте вакцину РотаТек с другими вакцинами или растворами. Не восстанавливайте и не разбавляйте.

Инструкции по хранению см. в разделе «ХРАНЕНИЕ».

Каждая доза поставляется в контейнере, состоящем из эластичной пластиковой дозирующей тубы с отвинчивающимся колпачком, что обеспечивает возможность непосредственного перорального применения. Дозирующая туба находится в пакете.

### ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Чтобы ввести вакцину:



Разорвите пакет и достаньте дозирующую тубу.



Удалите жидкость из наконечника, удерживая тубу в вертикальном положении и постукивая по колпачку.

Откройте дозирующую тубу 2 легкими движениями:



1. Проколите наконечник, накручивая колпачок **по часовой стрелке** до его плотного прижатия.



2. Снимите колпачок, повернув его **против часовой стрелки**.



Введите дозу, легким нажатием выдавливая жидкость в рот ребенка по направлению к внутренней поверхности щеки до полного опустошения тубы. (В наконечнике тубы может остаться капля жидкости.)

Если по какой-либо причине введена неполная доза (например, ребенок выплюнул или отрыгнул вакцину), введение новой дозы не рекомендуется, поскольку такой режим дозирования не изучался в клинических исследованиях. Ребенок должен продолжать получать оставшиеся дозы в рекомендованной последовательности.

Утилизируйте пустую тубу и колпачок в предназначенных для этого контейнерах для биологически опасных отходов в соответствии с местными правилами.

РотаТек®

[вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, живая, пятивалентная, для перорального применения]

## ГРАФИК ИММУНИЗАЦИИ

Серия вакцинации состоит из трех готовых к употреблению жидких доз вакцины РотаТек, вводимых перорально, начиная с возраста от 6 до 12 недель, при этом последующие дозы вводятся с интервалом в 4–10 недель. Третью дозу не следует вводить после 32-недельного возраста (см. раздел «КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»).

Поскольку данные относительно взаимозаменяемости вакцины РотаТек с другой ротавирусной вакциной отсутствуют, рекомендуется, чтобы младенцы, получающие РотаТек для первой иммунизации против ротавируса, получали такую же вакцину в качестве последующих доз.

*Применение в комбинации с другими вакцинами*

Вакцина РотаТек может применяться с вакциной, состоящей из дифтерийного и столбнячного анатоксинов и бесклеточной вакцины против коклюша (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, АКДС), инактивированной или оральной полиовирусной вакциной (ИПВ или ОПВ), конъюгированной вакциной против *Haemophilus influenzae* типа b, вакциной против гепатита В, пневмококковой конъюгированной вакциной и шестивалентными вакцинами. Имеющиеся данные по безопасности представлены в разделе «ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ». Не было получено доказательств сниженного иммунного ответа на вакцины, которые вводили одновременно с вакциной РотаТек.

Одновременное введение РотаТек и оральной полиовирусной вакцины (ОПВ) не влияет на иммунный ответ на антигены полиовируса. Хотя одновременное введение ОПВ может ослабить иммунный ответ на ротавирусную вакцину, есть доказательства того, что поддерживается высокий уровень эффективности против тяжелого ротавирусного гастроэнтерита. При введении ОПВ через две недели после РотаТек иммунный ответ на РотаТек не претерпевает никаких изменений.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Вакцина РотаТек предназначена для профилактики ротавирусного гастроэнтерита у младенцев и детей, вызываемого серотипами G1, G2, G3, G4 и G9, при введении в виде серии из 3 доз детям в возрасте от 6 до 32 недель. Первую дозу РотаТек следует вводить в возрасте от 6 до 12 недель (см. разделы «СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ» и «ГРАФИК ИММУНИЗАЦИИ»).

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

*Гиперчувствительность*

Подтвержденный анамнез гиперчувствительности к любому компоненту вакцины.

Младенцам, у которых после введения дозы вакцины РотаТек развиваются симптомы, указывающие на гиперчувствительность, не следует принимать последующие дозы вакцины РотаТек. *Тяжелый комбинированный иммунодефицит*

Дети с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД) не должны получать вакцину РотаТек. В пострегистрационный период поступали сообщения о случаях гастроэнтерита, включая тяжелую диарею и длительное выделение вакцинного вируса, у детей, которые получили РотаТек и впоследствии были идентифицированы как имеющие ТКИД (см. раздел «ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ», пункт «Опыт пострегистрационного применения»).

*Инвагинация кишечника в анамнезе*

Дети с инвагинацией кишечника в анамнезе не должны получать РотаТек.

## ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

*Контроль аллергических реакций*

Для контроля возможных анафилактических реакций после введения вакцины должны быть доступны надлежащие средства медицинской помощи и надзора.

*Категории пациентов с ослабленным иммунитетом*

Нет данных по безопасности или эффективности, полученных в ходе клинических исследований, в отношении применения вакцины РотаТек у детей с потенциально ослабленным иммунитетом, среди которых:

- Младенцы с дискразией крови, лейкозом, лимфомой любого типа или другими злокачественными новообразованиями, поражающими костный мозг или лимфатическую систему.
- Младенцы, получающие иммуносупрессивную терапию (включая системные кортикостероиды в высоких дозах). Вакцина РотаТек может вводиться детям, которые получают кортикостероиды для местного применения или ингаляционные стероиды.

## РотаТек®

[вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, живая, пятивалентная, для перорального применения]

- Младенцы с первичным и приобретенным состоянием иммунодефицита, включая ВИЧ/СПИД или другие клинические проявления инфекции вирусом иммунодефицита человека; клеточный иммунодефицит; и гипогаммаглобулинемические и дисгаммаглобулинемические состояния. Полученных в клинических исследованиях данных, которые свидетельствовали бы в пользу введения вакцины РотаТек детям с неопределенным статусом ВИЧ, родившихся у матерей с ВИЧ/СПИД, недостаточно.
- Младенцы, которым делали переливание крови или препаратов крови, в том числе иммуноглобулинов, в течение предыдущих 42 дней.

Сообщалось о передаче вакцинного вируса от получателей вакцины невакцинированным контактам (см. «ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ», пункт «Выделение и передача вируса»).

### *Инвагинация кишечника*

После введения ранее лицензированной живой вакцины с реассортантным штаммом ротавируса макаки-резуса наблюдалось повышение риска инвагинации кишечника.<sup>1</sup>

В пострегистрационном наблюдательном исследовании в США случаи инвагинации кишечника наблюдали во временной связи с вакцинацией, в течение 21 дня после введения первой дозы вакцины РотаТек, с повышенным числом случаев в первые 7 дней (см. раздел «ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ», пункт «Опыт пострегистрационного применения»).

В рамках международного пассивного пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях инвагинации кишечника, связанных по времени с введением вакцины РотаТек (см. раздел «ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ», пункт «Опыт пострегистрационного применения»).

### *Заболевания желудочно-кишечного тракта*

Нет данных о безопасности или эффективности применения РотаТек у детей с желудочно-кишечными расстройствами в анамнезе, включая детей с активным острым желудочно-кишечным заболеванием, детей с хронической диареей и задержкой в росте и прибавлении веса, а также у младенцев с врожденными заболеваниями брюшной полости и хирургическим вмешательством на органах брюшной полости. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении вакцины РотаТек таким детям.

### *Выделение и передача вируса*

Выделение вакцинного вируса вакцины оценивалось в подгруппе пациентов в исследовании эффективности и безопасности ротавирусной вакцины (исследование 006, также называемое REST [Rotavirus Efficacy and Safety Trial]) через 4–6 дней после введения каждой дозы и у всех пациентов, которые в любое время предоставили образец кала с положительным результатом анализа на антигены ротавируса. Вакцина РотаТек была выделена в образцах кала у 32 из 360 [8,9%, 95% ДИ (6,2%, 12,3%)] получателей вакцины, проверенных после введения 1-й дозы; 0 из 249 [0,0%, 95% ДИ (0,0%, 1,5%)] получателей вакцины, проверенных после введения 2-й дозы; и 1 из 385 [0,3%, 95% ДИ (< 0,1%, 1,4%)] получателей вакцины после введения 3-й дозы. В исследованиях фазы 3 выделение вируса наблюдалось уже в день 1 и самое позднее — через 15 дней после введения дозы. В исследованиях фазы 3 передача вакцинного вируса не оценивалась.

После регистрации вакцины наблюдались случаи передачи штаммов вакцинного вируса от вакцинированных лиц невакцинированным контактам.

Необходимо взвешивать потенциальный риск передачи вакцинного вируса в сравнении с риском заражения естественным ротавирусом и его передачи.

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении вакцины РотаТек лицам, имеющим тесный контакт с людьми с иммунодефицитом, например:

- лица со злокачественными новообразованиями или имеющие ослабленный иммунитет;
- лица с первичным иммунодефицитом; или
- лица, проходящие лечение иммунодепрессантами.

### *Лихорадочное заболевание*

Лихорадочное заболевание может быть причиной отсрочки введения вакцины РотаТек, за исключением случаев, когда, по мнению врача, отсрочка вакцинации сопровождается более высоким риском. Субфебрильная температура тела (< 100,5°F [38,1°C]) сама по себе и легкая инфекция верхних дыхательных путей не препятствуют вакцинации РотаТек.

### *Неполная схема вакцинации*

Клинические исследования для оценки уровня защиты, обеспечиваемого только одной или двумя дозами вакцины РотаТек, не планировались.

### *Ограничения эффективности вакцины*

Вакцина РотаТек может не защищать всех получателей вакцины от ротавируса.

### *Постконтактная профилактика*

Нет клинических данных о применении РотаТек после контакта с ротавирусом.



РотаТек®

[вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, живая, пятивалентная, для перорального применения]

### *Лекарственные взаимодействия*

Методы лечения, подавляющие иммунитет, включая облучение, антиметаболиты, алкилирующие препараты, цитотоксические препараты и кортикостероиды (применяемые в дозах, превышающих физиологические), могут ослабить иммунный ответ на вакцину.

Информацию о введении вакцины РотаТек с другими вакцинами см. в разделе «ГРАФИК ИММУНИЗАЦИИ», пункт «Применение с другими вакцинами».

### *Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции*

Вакцина РотаТек не оценивалась на предмет канцерогенного или мутагенного потенциала, а также на способность ухудшать фертильность.

### *Применение в педиатрической практике*

Безопасность и эффективность вакцины РотаТек у детей младше 6 недель или старше 32 недель не установлена.

В клинических исследованиях получены данные в поддержку применения РотаТек у недоношенных младенцев в соответствии с их возрастом в неделях с момента рождения (см. раздел «ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ», пункт «Безопасность у доношенных младенцев»).

Имеются данные клинических исследований, свидетельствующие в пользу применения вакцины РотаТек у детей с контролируемой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

### *Беременность*

Вакцина РотаТек не одобрена для лиц в возрасте 32 недель и старше. Нет данных для оценки связанного с вакциной риска при беременности у человека или животных.

### *Грудное вскармливание*

Данные исследований у человека или животных для оценки влияния РотаТек на выработку молока, наличия вакцины в грудном молоке или ее влияния на младенца на грудном вскармливании отсутствуют.

## **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

### *Опыт применения в клинических исследованиях*

71 725 младенцев были оценены в 3 плацебо-контролируемых клинических исследованиях, в том числе 36 165 младенцев в группе, получавшей РотаТек, и 35 560 младенцев в группе, получавшей плацебо. В дни 7, 14 и 42 после каждой дозы связывались с родителями/опекунами детей в отношении инвагинации кишечника и других серьезных нежелательных явлений. Распределение по расово-этнической принадлежности было следующим: европеоидная раса (69% в обеих группах); латиноамериканцы (14% в обеих группах); негроидная раса (8% в обеих группах); смешанная раса (5% в обеих группах); монголоидная раса (2% в обеих группах); коренные американцы (2% в группе РотаТек, 1% в группе плацебо) и другое (< 1% в обеих группах). Распределение по полу было следующим: 51% мальчиков и 49% девочек в обеих группах вакцинации.

Поскольку клинические исследования проводятся в условиях, которые могут не быть типичными для наблюдаемых в клинической практике, частота нежелательных реакций, представленная ниже, может не отражать частоту, наблюдаемую в клинической практике.

### *Серьезные нежелательные явления*

Серьезные нежелательные явления наблюдались у 2,4% реципиентов вакцины РотаТек по сравнению с 2,6% получивших плацебо, в течение 42-дневного периода после введения дозы в рамках клинических исследований вакцины РотаТек фазы 3. Наиболее часто регистрируемыми серьезными нежелательными явлениями при применении РотаТек по сравнению с плацебо были:

бронхиолит	(0,6% в группе РотаТек и 0,7% в группе плацебо);
гастроэнтерит	(0,2% в группе РотаТек и 0,3% в группе плацебо);
пневмония	(0,2% в группе РотаТек и 0,2% в группе плацебо);
высокая температура	(0,1% в группе РотаТек и 0,1% в группе плацебо);
инфекция мочевыводящих путей	(0,1% в группе РотаТек и 0,1% в группе плацебо).

### *Летальные исходы*

В ходе клинических исследований было зарегистрировано 52 летальных исхода. Среди реципиентов вакцины РотаТек зарегистрировано 25 летальных исходов в сравнении с 27 случаями смерти у получивших плацебо. Наиболее частой причиной летального исхода был синдром внезапной детской смерти (СВДС), который наблюдался у 8 реципиентов вакцины РотаТек и 9 получателей плацебо.

### *Инвагинация кишечника*

В исследовании 006 за 34 837 реципиентами вакцины и 34 788 получателями плацебо велось активное наблюдение с целью выявления потенциальных случаев инвагинации кишечника через 7, 14 и 42 дня после введения каждой дозы, а затем каждые 6 недель в течение 1 года после первой дозы.

По первичному исходу оценки безопасности (случаи инвагинации кишечника, возникшие в течение 42 дней после любой дозы) было зарегистрировано 6 случаев среди реципиентов РотаТек и 5 случаев среди получивших плацебо (см. Таблицу 2). Данные не указывают на повышенный риск инвагинации кишечника в сравнении с плацебо.

Таблица 2  
Подтвержденные случаи инвагинации кишечника у реципиентов вакцины РотаТек в сравнении с пациентами, получившими плацебо, в ходе исследования 006

	РотаТек (n = 34 837)	Плацебо (n = 34 788)
Подтвержденные случаи инвагинации кишечника в течение 42 дней после любой дозы	6	5
Относительный риск (95% ДИ) <sup>†</sup>	1,6 (0,4, 6,4)	
Подтвержденные случаи инвагинации кишечника в течение 365 дней после 1-й дозы	13	15
Относительный риск (95% ДИ)	0,9 (0,4, 1,9)	

<sup>†</sup>Относительный риск и 95% доверительный интервал на основе критериев прекращения группового последовательного дизайна, применяемого в исследовании 006.

Среди получателей вакцины не было подтвержденных случаев инвагинации кишечника в течение 42-дневного периода после введения первой дозы, который представлял собой период наивысшего риска для препарата на основе ротавируса макаки-резуса (см. Таблицу 3).

Таблица 3  
Случаи инвагинации кишечника по суточным интервалам относительно введения дозы в исследовании 006

Диапазон в днях	Доза 1		Доза 2		Доза 3		Любая доза	
	РотаТек	Плацебо	РотаТек	Плацебо	РотаТек	Плацебо	РотаТек	Плацебо
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

Все дети, у которых развилась инвагинация кишечника, выздоровели без осложнений, за исключением 9-месячного мальчика, у которого развилась инвагинация через 98 дней после введения дозы 3, и он умер от послеоперационного сепсиса. В исследованиях фаз 1 и 2 был зарегистрирован один случай инвагинации кишечника среди 2470 реципиентов вакцины РотаТек у 7-месячного мальчика (716 получателей плацебо).

#### Гематокезия

Гематокезия, зарегистрированная как нежелательное явление, имела место у 0,6% (39/6130) вакцинированных и 0,6% (34/5560) получателей плацебо в течение 42 дней после любой дозы. Гематокезия, зарегистрированная как серьезное нежелательное явление, имела место у < 0,1% (4/36 150) вакцинированных и < 0,1% (7/35 536) получателей плацебо в течение 42 дней после любой дозы.

#### Судороги

Все судорожные припадки, зарегистрированные в исследованиях фазы 3 вакцины РотаТек (по группе вакцинации и интервалам после введения дозы) представлены в Таблице 4.

Таблица 4  
Судорожные припадки по суточным интервалам относительно введения любой дозы в исследованиях фазы 3 вакцины РотаТек

Диапазон в днях	1-7	1-14	1-42
РотаТек	10	15	33
Плацебо	5	8	24

Судорожные припадки, зарегистрированные как серьезные нежелательные явления, наблюдались у < 0,1% (27/36 150) пациентов, получавших вакцину, и у < 0,1% (18/35 536) пациентов, получавших плацебо (не значимо). Десять случаев фебрильных судорог были зарегистрированы как серьезные нежелательные явления; 5 наблюдались у получателей вакцины и 5 — у получателей плацебо.

#### Болезнь Кавасаки

В ходе клинических исследований фазы 3 за младенцами наблюдали до 42 дней после введения вакцины. Болезнь Кавасаки была зарегистрирована у 5 из 36 150 получателей вакцины и у 1 из 35 536 получателей плацебо, нескорректированный относительный риск составил 4,9 (95% ДИ 0,6, 239,1).

#### Наиболее распространенные нежелательные явления

##### Запрашиваемые нежелательные явления

Подробную информацию по безопасности собирали у 11 711 младенцев (6138 реципиентов вакцины РотаТек), которые включали подгруппу пациентов в исследовании 006, и у всех пациентов из исследований 007 и 009 (когорты подробной оценки безопасности). Родители/опекуны использовали карточку отчета о вакцинации для регистрации температуры тела и эпизодов диареи и рвоты у ребенка ежедневно в течение первой недели после каждой вакцинации. В Таблице 5 приведены сводные данные по частоте этих нежелательных явлений и раздражительности.

Таблица 5

Запрашиваемые нежелательные явления в течение первой недели после введения дозы 1, 2 и 3 (когорта подробной оценки безопасности)

Нежелательное явление	Доза 1		Доза 2		Доза 3	
	РотаТек n = 5616	Плацебо n = 5077	РотаТек n = 5215	Плацебо n = 4725	РотаТек n = 4865	Плацебо n = 4382
Повышенная температура тела*	17,1%	16,2%	20,0%	19,4%	18,2%	17,6%
	n = 6130	n = 5560	n = 5703	n = 5173	n = 5496	n = 4989
Рвота	6,7%	5,4%	5,0%	4,4%	3,6%	3,2%
Диарея	10,4%	9,1%	8,6%	6,4%	6,1%	5,4%
Раздражительность	7,1%	7,1%	6,0%	6,5%	4,3%	4,5%

\*Ректальный эквивалент температуры  $\geq 100,5^{\circ}\text{F}$  [ $38,1^{\circ}\text{C}$ ], полученный путем добавления 1 градуса F к температуре, измеренной в ухе и во рту, и 2 градусов F к температуре, измеренной в подмышечной впадине.

### Другие нежелательные явления

Родителей/опекунов 11 711 младенцев также просили сообщать о наличии других явлений в карточке отчета о вакцинации в течение 42 дней после каждой дозы.

Высокая температура наблюдалась с одинаковой частотой у реципиентов вакцины (N = 6138) и получателей плацебо (N = 5573) (42,6% по сравнению с 42,8%). Нежелательные явления, которые возникали со статистически более высокой частотой (т. е. 2-стороннее значение  $p < 0,05$ ) в течение 42 дней после введения любой дозы вакцины РотаТек по сравнению с получателями плацебо, приведены в Таблице 6.

Таблица 6

Нежелательные явления, которые возникали со статистически более высокой частотой в течение 42 дней после введения любой дозы у реципиентов вакцины РотаТек по сравнению с пациентами, получавшими плацебо

Нежелательное явление	РотаТек	Плацебо
	N = 6138 n (%)	N = 5573 n (%)
Диарея	1479 (24,1%)	1186 (21,3%)
Рвота	929 (15,2%)	758 (13,6%)
Средний отит	887 (14,5%)	724 (13,0%)
Назофарингит	422 (6,9%)	325 (5,8%)
Бронхоспазм	66 (1,1%)	40 (0,7%)

### Безопасность у доношенных младенцев

В исследовании 006 вакцину РотаТек или плацебо вводили 2070 недоношенным младенцам (гестационный возраст от 25 до 36 недель, медиана 34 недели) в соответствии с их возрастом в неделях после рождения. За всеми доношенными младенцами наблюдали в отношении серьезных нежелательных явлений; в подгруппе из 308 младенцев проводился мониторинг всех нежелательных явлений. На протяжении всего исследования было зарегистрировано 4 летальных исхода: 2 среди получателей вакцины (1 СВДС и 1 случай автомобильной аварии) и 2 среди получателей плацебо (1 СВДС и 1 по неизвестной причине). Случаев инвагинации кишечника не зарегистрировано. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 5,5% пациентов, получавших вакцину, и у 5,8% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частым серьезным нежелательным явлением был бронхит, который наблюдался у 1,4% получавших вакцину и у 2,0% получавших плацебо. Родителей/опекунов просили регистрировать температуру тела и эпизоды рвоты и диареи у ребенка ежедневно в течение первой недели после вакцинации. Сводные данные о частоте этих нежелательных явлений и раздражительности в течение недели после введения дозы 1 представлены в Таблице 7.

Таблица 7  
Запрашиваемые нежелательные явления в течение первой недели после введения доз 1, 2 и 3 среди доношенных младенцев

Нежелательное явление	Доза 1		Доза 2		Доза 3	
	РотаТек	Плацебо	РотаТек	Плацебо	РотаТек	Плацебо
Повышенная температура тела*	N = 127 18,1%	N = 133 17,3%	N = 124 25,0%	N = 121 28,1%	N = 115 14,8%	N = 108 20,4%
Рвота	N = 154 5,8%	N = 154 7,8%	N = 137 2,9%	N = 137 2,2%	N = 135 4,4%	N = 129 4,7%
Диарея	6,5%	5,8%	7,3%	7,3%	3,7%	3,9%
Раздражительность	3,9%	5,2%	2,9%	4,4%	8,1%	5,4%

\*Ректальный эквивалент температуры  $\geq 100,5^{\circ}\text{F}$  [ $38,1^{\circ}\text{C}$ ], полученный путем добавления 1 градуса F к температуре, измеренной в ухе и во рту, и 2 градусов F к температуре, измеренной в подмышечной впадине.

#### Опыт пострегистрационного применения

Следующие нежелательные явления были выявлены в ходе пострегистрационного применения вакцины РотаТек из отчетов в Систему регистрации побочных реакций на вакцины (Vaccine Adverse Events Reporting System, VAERS) Министерства здравоохранения и социальных служб США.

Сообщение о нежелательных явлениях после иммунизации в систему VAERS является добровольным, и число введенных доз вакцины неизвестно, поэтому по данным VAERS не всегда возможно достоверно оценить частоту нежелательных явлений или установить причинно-следственную связь с применением вакцины.

В пострегистрационный период после применения вакцины РотаТек наблюдались следующие нежелательные явления:

#### Нарушения со стороны иммунной системы:

Анафилактическая реакция

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Инвагинация кишечника (включая смерть)

Гематохезия

Гастроэнтерит с выделением вакцинного вируса у младенцев с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД)

#### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Крапивница

Ангioneвротический отек

#### Инфекции и инвазии:

Болезнь Кавасаки

Передача штаммов вакцинного вируса от получателей вакцины невакцинированным контактам

#### Наблюдательные исследования в рамках пострегистрационного надзора за безопасностью

Временная связь между вакцинацией вакциной РотаТек и инвагинацией кишечника оценивалась в рамках программы пострегистрационного быстрого мониторинга безопасности иммунизации (Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring, PRISM)<sup>2</sup> — электронной программы активного наблюдения, состоящей из 3 планов медицинского страхования США.

Были оценены более 1,2 миллиона вакцинаций РотаТек (507 000 из которых представляли собой первую дозу), проведенных детям в возрасте от 5 до 36 недель. Потенциальные случаи инвагинации кишечника в условиях стационара или отделения неотложной помощи с 2004 по 2011 гг. И воздействие вакцины были выявлены с помощью электронной процедуры и диагностических кодов. Была проведена проверка медицинской документации для подтверждения инвагинации кишечника и статуса вакцинации против ротавируса.

Риск инвагинации кишечника оценивался с использованием самоконтролируемого интервала риска и когортного дизайна с поправкой на возраст. Были оценены периоды риска в дни 1–7 и 1–21. Случаи инвагинации кишечника наблюдались во временной связи с вакцинацией, в течение 21 дня после введения первой дозы вакцины РотаТек, с повышенным количеством случаев в течение первых 7 дней. Исходя из результатов, примерно от 1 до 1,5 дополнительного случая инвагинации кишечника на 100 000 вакцинированных детей в США происходит в течение 21 дня после введения первой дозы вакцины РотаТек. Согласно оценкам, на первом году жизни частота госпитализации в связи с инвагинацией кишечника в США составляет приблизительно 34 случая на 100 000 младенцев.<sup>3</sup>

В более раннем проспективном пострегистрационном когортном исследовании, проведенном с использованием обширной базы данных по заявлениям на выплату медицинских страховых возмещений в США, были проанализированы риски инвагинации кишечника или болезни Кавасаки, приводящие к посещению отделений неотложной помощи или госпитализации в течение 30 дней после любой дозы вакцины, с участием 85 150 младенцев, получивших одну или несколько доз вакцины РотаТек с февраля 2006 г. по март 2009 г.

Для подтверждения этих диагнозов были рассмотрены медицинские карты. Оценка включала параллельную ( $n = 62\,617$ ) и историческую ( $n = 100\,000$  в 2001–2005 гг.) контрольные группы младенцев, получивших вакцину от дифтерии, столбняка и бесклеточную вакцину против коклюша (АКДС), но не РотаТек.

## РотаТек®

[вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, живая, пятивалентная, для перорального применения]

Частоту подтвержденных случаев инвагинации кишечника в группе РотаТек сравнивали с таковой в параллельной контрольной группе АКДС и в исторической контрольной группе. Данные были проанализированы после введения дозы 1 и после введения любой дозы в течение 7-дневного и 30-дневного периодов риска. Статистически значимое повышение риска инвагинации кишечника после вакцинации РотаТек не наблюдалось.

Один подтвержденный случай болезни Кавасаки (через 23 дня после введения дозы 3) был выявлен среди младенцев, вакцинированных вакциной РотаТек, и один подтвержденный случай болезни Кавасаки (через 22 дня после введения дозы 2) был выявлен в параллельной контрольной группе АКДС (относительный риск = 0,7; 95% ДИ: 0,01–55,56).

Кроме того, проводился мониторинг общей безопасности посредством электронного поиска в базе данных автоматизированных записей всех визитов в отделение неотложной медицинской помощи и госпитализаций в течение 30-дневного периода после введения каждой дозы вакцины РотаТек по сравнению с: 1) днями 31–60 после введения каждой дозы вакцины РотаТек (в качестве контроля выступали соответствующие пациенты той же группы) и 2) 30-дневным периодом после введения каждой дозы вакцины АКДС (подгруппа исторической контрольной группы за период 2004–2005 г., n = 40 000). В анализах безопасности, в которых оценивали несколько интервалов последующего наблюдения после вакцинации (дни 0–7, 1–7, 8–14 и 0–30), не было выявлено никаких проблем с безопасностью у младенцев, вакцинированных РотаТек, по сравнению с соответствующими контрольными пациентами той же группы и с подгруппой исторического контроля.

### *Сообщение о нежелательных явлениях*

Родители или опекуны должны быть проинструктированы сообщать о любых нежелательных реакциях своему лечащему врачу.

Медицинские работники должны сообщать обо всех нежелательных явлениях в местные органы здравоохранения.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

После регистрации препарата были отмечены случаи, когда дети получали более одной дозы или дополнительную дозу РотаТек после отрывки (см. раздел «СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ», пункт «ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ»). В незначительном опыте передозировки при пострегистрационном применении нежелательные явления, зарегистрированные после некорректного введения доз вакцины РотаТек, превышающих рекомендованную дозу, были аналогичны нежелательным явлениям, наблюдаемым при применении утвержденной дозы и графика введения.

## ХРАНЕНИЕ

Хранить и транспортировать в охлажденном виде при температуре 2–8°C. После извлечения из холодильника вакцину РотаТек необходимо ввести как можно быстрее. Вакцина РотаТек сохраняет стабильность до 24 месяцев при температуре 2–8°C. Если вакцина РотаТек непреднамеренно подверглась воздействию температуры выше 2–8°C или хранилась при такой температуре, активность сохраняется при максимальном времени воздействия, указанном в следующей таблице:

Максимальная температура воздействия	Максимальное время воздействия
9–25°C	48 часов
<b>ИЛИ</b>	
26–30°C	12 часов

Если эти сроки истекли или если вакцина РотаТек подвергалась воздействию температур выше 30°C, вакцину следует утилизировать.

Защищать от воздействия света.

Вакцину РотаТек следует утилизировать в утвержденных контейнерах для биологически опасных отходов в соответствии с местными правилами.

Вакцину следует использовать до истечения срока годности.

Следует избегать контакта вакцины с дезинфицирующими средствами.

## ФОРМА ВЫПУСКА

Вакцина РотаТек, 2 мл, раствор для перорального применения, представляет собой бледно-желтую прозрачную жидкость, которая может иметь розоватый оттенок. Она поставляется следующим образом:

в упаковке из 10 туб для однократного применения, каждая в отдельном пакете;

в упаковке из 25 туб для однократного применения, каждая в отдельном пакете.

Пластиковая туба и колпачок не содержат латекса.

РотаТек®

[вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, живая, пятивалентная, для перорального применения]

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Ротавирус является основной причиной тяжелого острого гастроэнтерита у младенцев и детей младшего возраста, при этом более 95% этих детей заражаются к моменту достижения ими возраста 5 лет.<sup>4</sup> Наиболее тяжелые случаи возникают у младенцев и детей младшего возраста в возрасте от 6 до 24 месяцев.<sup>5</sup>

### *Механизм действия*

Точный иммунологический механизм, с помощью которого вакцина РотаТек защищает от ротавирусного гастроэнтерита, неизвестен (см. раздел «КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ», пункт «Иммуногенность»). Вакцина РотаТек представляет собой живую вирусную вакцину, которая реплицируется в тонком кишечнике и стимулирует иммунитет.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В общей сложности 73 086 младенцев были рандомизированы в 4 плацебо-контролируемых исследованиях фазы 3, проведенных в 12 странах на 4 континентах. Данные, демонстрирующие эффективность вакцины РотаТек для профилактики ротавирусного гастроэнтерита, получены у 7744 из этих детей из США (включая представителей индейцев навахо и апачей Белых гор), Финляндии и Японии, которые были включены в 3 из этих исследований: исследование 006, исследование 007 и исследование 029. В четвертом исследовании 009 представлены клинические данные, подтверждающие единообразие процесса производства и внесшие вклад в общую оценку безопасности.

Распределение по расово-этнической принадлежности подгруппы оценки эффективности было следующим: европеоидная раса (РотаТек 61%, плацебо 62%), латиноамериканцы (РотаТек 9%, плацебо 8%), негроидная раса (2% в обеих группах), смешанная раса (4% в обеих группах), монголоидная раса (10% в обеих группах), коренные американцы (13% в обеих группах) и другое (< 1% в обеих группах). Распределение по полу было следующим: 52% мальчиков и 48% девочек в обеих группах вакцинации.

Оценки эффективности в этих исследованиях включали: 1) профилактика ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести; 2) профилактика тяжелого ротавирусного гастроэнтерита, согласно определению по клинической системе оценки; и 3) сокращение числа госпитализаций в связи с ротавирусным гастроэнтеритом.

Вакцина вводилась в виде серии из трех доз здоровым младенцам: первая доза в возрасте от 6 до 12 недель и затем две дополнительные дозы с интервалом 4–10 недель. Возраст детей, получавших третью дозу, составил 32 недели или меньше. Пероральная вакцинация против полиомиелита не допускалась, однако другие детские вакцины могли вводиться одновременно. Кормление грудью допускалось во всех исследованиях.

Определение случая ротавирусного гастроэнтерита, используемое для определения эффективности вакцины, требовало, чтобы пациент соответствовал обоим следующим клиническим и лабораторным критериям: (1) водянистый или более жидкий, чем обычно, стул с частотой 3 раза или более в течение 24-часового периода и/или сильная рвота; и (2) выявление ротавирусного антигена с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в образце кала, взятом в течение 14 дней после появления симптомов. Тяжесть острого ротавирусного гастроэнтерита определялась с помощью клинической системы оценки, учитывающей интенсивность и продолжительность симптомов высокой температуры, рвоты, диареи и изменения поведения.

Первичные анализы эффективности включали случаи ротавирусного гастроэнтерита, вызываемого серотипами G1, G2, G3, G4 (и G-серотипами, содержащими P1A8 [только в исследовании 029]), которые наблюдались по меньшей мере через 14 дней после введения третьей дозы в течение первого сезона ротавирусной инфекции после вакцинации.

Также были проведены анализы для оценки эффективности вакцины РотаТек против ротавирусного гастроэнтерита, вызванного любым из типов G1, G2, G3 и G4 (и типов G, содержащих P1A8 [только в исследовании 029]), в любое время после введения первой дозы в течение первого сезона ротавирусной инфекции после вакцинации у детей, которые прошли хотя бы одну вакцинацию (выборка пациентов, начавших получать лечение [Intent-to-treat, ITT]).

### *Исследование эффективности и безопасности ротавирусной вакцины (исследование 006)*

Первичная эффективность против ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести, вызванного встречающимися в природе типами вируса G1, G2, G3 или G4, в течение первого сезона ротавирусной инфекции после вакцинации составила 74,0% (95% ДИ: 66,8, 79,9), а эффективность в выборке ITT составила 60,0% (95% ДИ: 51,5, 67,1). Первичная эффективность против тяжелого ротавирусного гастроэнтерита, вызванного встречающимися в природе типами вируса G1, G2, G3 или G4, в течение первого сезона ротавирусной инфекции после вакцинации составила 98,0% (95% ДИ: 88,3, 100,0), а эффективность в выборке ITT составила 96,4% (95% ДИ: 86,2, 99,6). См. Таблицу 8.

Таблица 8  
Эффективность вакцины РотаТек против ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести и тяжелого\* ротавирусного гастроэнтерита, обусловленного серотипами G1–4, в течение первого сезона ротавирусной инфекции после вакцинации в исследовании 006

	Выборка без нарушения протокола		Выборка пациентов, начавших получать лечение <sup>†</sup>	
	РотаТек	Плацебо	РотаТек	Плацебо
Вакцинированные участники	2834	2839	2834	2839
Случаи гастроэнтерита				
Любая степень тяжести	82	315	150	371
Тяжелые*	1	51	2	55
Оценка эффективности в % (95% доверительный интервал)				
Любая степень тяжести	74,0 (66,8, 79,9)		60,0 (51,5, 67,1)	
Тяжелые*	98,0 (88,3, 100,0)		96,4 (86,2, 99,6)	

\*Тяжелый гастроэнтерит, определяемый по клинической системе баллов на основании интенсивности и продолжительности симптомов высокой температуры, рвоты, диареи и изменения поведения.

<sup>†</sup>Анализируемая выборка ИТТ включает всех пациентов в когорте оценки эффективности, которые получили по меньшей мере одну дозу вакцины.

Эффективность вакцины РотаТек против тяжелого заболевания также была продемонстрирована снижением частоты госпитализации по поводу ротавирусного гастроэнтерита среди всех пациентов, включенных в исследование 006. Вакцина РотаТек уменьшала число случаев госпитализации по поводу ротавирусного гастроэнтерита, вызываемого серотипами G1, G2, G3 и G4, в течение первых двух лет после введения третьей дозы на 95,8% (95% ДИ: 90,5, 98,2). Эффективность в отношении снижения частоты госпитализации в выборке ИТТ составила 94,7% (95% ДИ: 89,3, 97,3), как показано в Таблице 9.

Таблица 9  
Эффективность вакцины РотаТек в отношении снижения частоты госпитализации в связи с ротавирусной инфекцией, обусловленной серотипами G1–4, в исследовании 006

	Выборка без нарушения протокола		Выборка пациентов, начавших получать лечение*	
	РотаТек	Плацебо	РотаТек	Плацебо
Вакцинированные участники	34 035	34 003	34 035	34 003
Число госпитализаций	6	144	10	187
Оценка эффективности в % (95% доверительный интервал)	95,8 (90,5, 98,2)		94,7 (89,3, 97,3)	

\*Анализируемая выборка ИТТ включает всех пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу вакцины.

### Исследование 007

Первичная эффективность против ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести, вызванного встречающимися в природе типами вируса G1, G2, G3 или G4, в течение первого сезона ротавирусной инфекции после вакцинации составила 72,5% (95% ДИ: 50,6, 85,6), а эффективность в выборке ИТТ составила 58,4% (95% ДИ: 33,8, 74,5). Первичная эффективность против тяжелого ротавирусного гастроэнтерита, вызванного встречающимися в природе типами вируса G1, G2, G3 или G4, в течение первого сезона ротавирусной инфекции после вакцинации составила 100% (95% ДИ: 13,0, 100,0), и эффективность в выборке ИТТ против тяжелого ротавирусного заболевания составила 100% (95% ДИ: 30,2, 100,0), как показано в Таблице 10.

Таблица 10  
Эффективность вакцины РотаТек против ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести и тяжелого\* ротавирусного гастроэнтерита, обусловленного серотипами G1–4, в течение первого сезона ротавирусной инфекции после вакцинации в исследовании 007

	Выборка без нарушения протокола		Выборка пациентов, начавших получать лечение <sup>†</sup>	
	РотаТек	Плацебо	РотаТек	Плацебо
Вакцинированные участники	650	660	650	660
Случаи гастроэнтерита				
Любая степень тяжести	15	54	27	64
Тяжелые*	0	6	0	7
Оценка эффективности в % (95% доверительный интервал)				
Любая степень тяжести	72,5 (50,6, 85,6)		58,4 (33,8, 74,5)	
Тяжелые*	100,0 (13,0, 100,0)		100,0 (30,2, 100,0)	

\*Тяжелый гастроэнтерит, определяемый по клинической системе баллов на основании интенсивности и продолжительности симптомов высокой температуры, рвоты, диареи и изменения поведения.

<sup>†</sup>Анализируемая выборка ИТТ включает всех пациентов в когорте оценки эффективности, которые получили по меньшей мере одну дозу вакцины.

## РотаТек®

[вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, живая, пятивалентная, для перорального применения]

### Оценка нескольких ротавирусных сезонов

Эффективность вакцины РотаТек в течение второго сезона ротавирусной инфекции оценивалась в одном исследовании (исследование 006). Эффективность против ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести, вызванного ротавирусом типов G1, G2, G3 и G4, в течение двух сезонов ротавирусной инфекции после вакцинации составила 71,3% (95% ДИ: 64,7, 76,9). Эффективность вакцины РотаТек для профилактики случаев, возникших только во время второго сезона ротавирусной инфекции после вакцинации, составила 62,6% (95% ДИ: 44,3, 75,4). Эффективность вакцины РотаТек после второго сезона после вакцинации не оценивалась.

### Ротавирусный гастроэнтерит независимо от типа вируса

Типы ротавируса, выявленные в подгруппе для оценки эффективности в исследовании 006 и исследовании 007, были G1P1A[8], G2P1[4], G3P1A[8], G4P1A[8] и G9P1A[8].

В исследовании 006 эффективность вакцины РотаТек против естественного ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести, независимо от типа вируса, составила 71,8% (95% ДИ: 64,5, 77,8), а эффективность против тяжелого ротавирусного заболевания составила 98,0% (95% ДИ: 88,3, 99,9). Эффективность в выборке ИТТ, начиная с дозы 1, составила 50,9% (95% ДИ: 41,6, 58,9) для ротавирусной инфекции любой степени тяжести и 96,4% (95% ДИ: 86,3, 99,6) для тяжелой ротавирусной инфекции.

В исследовании 007 первичная эффективность вакцины РотаТек против ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести, независимо от типа вируса, составила 72,7% (95% ДИ: 51,9, 85,4), а эффективность против тяжелого ротавирусного заболевания составила 100% (95% ДИ: 12,7, 100). Эффективность в выборке ИТТ, начиная с дозы 1, составила 48,0% (95% ДИ: 21,6, 66,1) для ротавирусной инфекции любой степени тяжести и 100% (95% ДИ: 30,4, 100,0) для тяжелой ротавирусной инфекции.

### Ротавирусный гастроэнтерит по типу вируса

Эффективность против ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести по типу вируса оценивали в исследовании 006 и исследовании 029. Анализ в когорте оценки эффективности в исследовании 006 представлен в Таблице 11.

Таблица 11

Эффективность вакцины РотаТек в зависимости от типа вируса против ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести среди детей в когорте оценки эффективности в исследовании 006 в течение первого сезона ротавирусной инфекции после вакцинации (выборка без нарушения протокола)

Тип вируса, определенный методом ПЦР	Число случаев		
	РотаТек (N = 2834)	Плацебо (N = 2839)	Эффективность в % (95% доверительный интервал)
G1P1A[8]	72	286	74,9 (67,3, 80,9)
G2P1[4]	6	17	63,4 (2,6, 88,2)
G3P1A[8]	1	6	НЗ
G4P1A[8]	3	6	НЗ
G9P1A[8]	1	3	НЗ
Не идентифицирован*	11	15	НЗ

N — число вакцинированных

НЗ — не значимо.

\*Включает образцы с положительным результатом анализа на ротавирусный антиген, в которых не удалось определить конкретный тип методом ПЦР (полимеразной цепной реакции).

Проводились дополнительные анализы для оценки эффективности профилактики ротавирусного гастроэнтерита, вызванного G9P1A[8].

- В исследовании 029 (рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3, проводившееся в Японии), эффективность по заранее заданной первичной конечной точке (ротавирусный гастроэнтерит, вызываемый серотипами G1, G2, G3, G4 и G-серотипами, связанными с серотипом P1A[8] [например, G9]) составила 74,5% (95% ДИ: 39,9, 90,6). Гастроэнтерит, связанный с G9P1A[8], наблюдался у 0/356 и 5/354 пациентов в группах РотаТек и плацебо соответственно (эффективность 100% [95% ДИ: -9,0, 100]).
- В ретроспективном анализе данных об использовании ресурсов здравоохранения, полученных у 68 038 младенцев (34 035 получали РотаТек и 34 003 получали плацебо) в исследовании 006 с использованием определения случая, включавшего подтверждение путем исследования культуры, частота госпитализации и визитов в отделение неотложной помощи в связи с ротавирусным гастроэнтеритом, вызванным генотипом G9P1A[8], сократилась на 100% (РотаТек 0 случаев: плацебо 14 случаев) (95% ДИ: 69,6, 100,0).

### Иммуногенность

Связь между ответом на РотаТек в виде образования антител и защитой от ротавирусного гастроэнтерита не установлена. В исследованиях фазы 3 от 92,9% до 100% из 439 реципиентов вакцины РотаТек достигли 3-кратного или более повышения уровня антиротавирусного IgA в сыворотке после получения схемы из трех доз по сравнению с 12,3–20,0% из 397 получателей плацебо.



РотаТек®

[вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, живая, пятивалентная, для перорального применения]

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-572.
2. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in US infants. Mini-Sentinel. www.mini-sentinel.org.
3. Tate JE, Simonsen L, Viboud C, et al. Trends in intussusception hospitalizations among US infants, 1993-2004: implications for monitoring the safety of the new rotavirus vaccination program. *Pediatrics* 2008;121(5):e1125-e1132.
4. Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565-572.
5. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1998;177:13-7.

---

Производство и распределение: Merck Sharp & Dohme LLC [«Мерк Шарп и Доум ЛЛС»]

Rahway, NJ 07065, USA [США]

---

ОБНОВЛЕНО в июне 2023 г.

WHO-PI-V260-OS-062023