For the use of a Registered Medical Practitioner or Hospital or a Laboratory only.

Rotavirus Vaccine (Live, Oral) BP

Vero cell-derived

ROTAVAC® Multi Dose

1. NAME AND DESCRIPTION OF THE ACTIVE IMMUNISING AGENT

Rotavirus Vaccine (Live, Oral) is a monovalent vaccine containing suspension of live attenuated rotavirus 116E prepared in Vero cells. Rotaviruses are double-stranded RNA virus of the genus Reoviridae. Rotaviruses are classified in a dual classification system based on two proteins on the surface of the virus into G and P types. Based on this nomenclature, Rotavirus 116E is classified as G9P [11]. A single human dose of **ROTAVAC®** is 0.5 mL containing not less than [NLT] $10^{5.0}$FFU [Focus Forming Unit] of live attenuated rotavirus 116E.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

List of ingredients and quantities

2.1 Composition of ROTAVAC®

Each dose of 0.5 mL (5 Drops) contains:

Ingredients	Quantity / 0.5 mL
Rotavirus 116E Bulk, Live Attenuated	NLT $10^{5.0}$ FFU
Potassium Phosphate Monobasic BP	0.258 mg
Potassium Phosphate Dibasic BP	0.625 mg
Sucrose BP	39 mg
Potassium L-glutamate Monohydrate	1.0 mg
Neomycin Sulphate BP	15 µg
Kanamycin Acid Sulphate BP	15 µg
Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)	4.4 mg
Water for Injections BP	q.s.

pH range: 7.2 to 8.0

3. PHARMACEUTICAL FORM

ROTAVAC® is a liquid in frozen form.

In liquid form, the vaccine is generally pink in colour and may change to orange (or light yellow) in colour. This change in colour does not impact the quality of vaccine. The product may contain white suspended particles after freeze-thaw cycle of the final container of the product. Vigorous shaking/mixing, does not dissolve the particle. The vaccine remains suitable to administer.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

For prophylactic use only.

ROTAVAC® is indicated for active immunization of infants from the age of 6 weeks for the prevention of gastroenteritis due to rotavirus infection when administered as a 3-dose series.

4.2 Dosage and method of administration

Dosage

ROTAVAC® should be administered as a 3-dose regimen, 4 weeks apart, beginning at 6 weeks of age. **ROTAVAC®** may be co-administered with other routine childhood immunizations (i.e., Diphtheria, Tetanus and Pertussis [DTwP], Haemophilus Influenzae Type b, Hepatitis B vaccine and Oral Polio Vaccine [OPV]). Based on recommendations from the World Health Organization (Rotavirus vaccines WHO Position Paper, January 2013 in Weekly Epidemiological Report No.5, 2013, 88, 49-64), if the routine childhood immunizations are initiated later than 6 weeks of age and/or at a longer dose interval than 4-weeks,

ROTAVAC® can still be co-administered with DTwP.

ROTAVAC® VIAL SHOULD BE FULLY THAWED (TILL LIQUID) PRIOR TO ADMINISTRATION.

It is recommended that infants who receive **ROTAVAC®** as the first dose should complete the 3 dose regimen with **ROTAVAC®**. There is no data on safety, immunogenicity or efficacy when **ROTAVAC®** is administered interchangeably with other rotavirus vaccines.

Paediatric Population

The upper age limit for the 3 dose primary schedule of Rotavirus vaccine should be administered to children by the age of 8 months (34 weeks) (Centre for Disease Control and Prevention, http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-faqs.htm)

Method of administration

ROTAVAC® is for oral use only and SHOULD NOT BE INJECTED.

Care should be taken not to contaminate the multi-dose dropper of the vaccine with saliva of the babies.

In case, an incomplete dose is administered (the baby spits up or regurgitates most of the vaccine), a single replacement dose may be administered at the same vaccination visit*. The baby may continue to receive the remaining doses as per schedule. However, in clinical trials, the reported incidence of spitting or vomiting is <0.5%.

*Physician's discretion is advised

Multi-dose vials of **ROTAVAC®** from which one or more doses of vaccine have been removed during an immunization session may be used in subsequent immunization sessions for up to a maximum of 28 days after opening, provided that all of the following conditions are met (as described in the WHO Policy Statement: Multi-Dose Vial Policy (MDVP) Revision 2014 WHO/IVB/14.07).

Once opened, multi-dose vials should be kept between +2°C and +8°C.

- The vaccine is currently pre qualified by WHO.
- The vaccine is approved for use for up to 28 days after opening of the vial, as determined by WHO (http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/).
- The expiry date of the vaccine has not passed.
- The vaccine vial has been, and will continue to be, stored at the recommended temperature; furthermore, the vaccine vial monitor is visible on the vaccine label and is not past its discard point, and the vaccine has not been damaged by freezing.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to any component of the vaccine. Individuals who develop symptoms suggestive of hypersensitivity after receiving a dose of **ROTAVAC®** should not receive further doses of **ROTAVAC®**.
- Individuals with Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID). Cases of gastroenteritis associated with live rotavirus vaccines have been reported in infants with SCID.
- History of intussusception (IS).

4.4 Special warning/ Precautions

No safety or efficacy data are available from clinical trials regarding the administration of **ROTAVAC®** to immunocompromised infants, infants infected with HIV or infants with chronic gastroenteritis. Administration of **ROTAVAC®** may be considered with caution in immunocompromised infants and infants in close contact with immunodeficient persons, if in the opinion of the physician, withholding the vaccine entails a greater risk. Similarly, acute infection or febrile illness may be reason for delaying the administration of **ROTAVAC®**, unless in the opinion of the physician, withholding the vaccine entails a greater risk. Low-grade fever and mild upper respiratory tract infection are not contraindications to **ROTAVAC®**.

The safety data from the clinical trials of **ROTAVAC®** did not show an increased risk of IS for **ROTAVAC®** when compared to placebo.

Smart Safety Surveillance in India promoted by WHO has concluded that self-controlled case series analysis demonstrated no increased risk of intussusception associated with **ROTAVAC®** vaccination in two separate analyses (https://www.worldsdg2030.org/images/White-paper-Book.pdf). Additionally, Global Advisory Committee on Vaccine Safety in its December 2019 report has concluded that "The data did not indicate a significantly higher risk of intussusception during the post-vaccination risk periods than in the reference period for **ROTAVAC®**. (http://www10.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Dec_2019/en/).

However, it is advised that health care providers follow-up on any symptoms suggestive of IS e.g., continuous vomiting, blood in stools and abdominal lump or distension of the abdomen. Parents/caregivers should be advised to promptly inform such symptoms to healthcare providers.

Rotavirus Gastroenteritis (RVGE) with Genotype of Vaccine strain, G9P [11] :

Twenty-two G9P[11] rotavirus gastroenteritis cases occurred following 13,296 administrations of **ROTAVAC®** (approximately 1 event in 600 doses); 20 occurred after the first dose, 2 after the second dose, and none after the third dose throughout the duration of follow-up. No severe cases of rotavirus gastroenteritis were associated with G9P[11].There can be two possible explanations for these findings: the vaccine causes rare, and mostly mild gastroenteritis; or shedding of G9P[11] was detected in cases of gastroenteritis caused by other non-identified pathogens. Similar to other vaccines, vaccination with **ROTAVAC®** may not result in complete protection against rotavirus induced gastroenteritis or gastroenteritis due to other pathogens.

There is no data to support use of **ROTAVAC®** for post exposure-prophylaxis.

4.5 Interaction with other medicinal products/active immunising agents and other forms of interaction

The analysis of the immune response for the 3 OPV serotypes was performed by analysing geometric mean titre (GMT) and the proportion of subjects meeting the accepted protective titre (neutralizing antibody≥1:8) for recipients of OPV plus **ROTAVAC®** and OPV plus placebo. Post-vaccination GMTs were comparable between the two groups. Similarly, the proportion of subjects with titre≥1:8 was comparable between **ROTAVAC®** and placebo groups. In summary, the analysis of post immunization revealed that subjects receiving OPV concurrently with **ROTAVAC®** generated comparable immune responses to all three polio serotypes compared to those receiving OPV without **ROTAVAC®**. The trial design did not permit an evaluation of the impact of OPV on the immune responses to **ROTAVAC®**.

In phase III clinical trial, subjects received 3 doses of **ROTAVAC®** or placebo concomitantly with childhood vaccines DTwP, Haemophilus Influenzae Type b, Hepatitis B vaccine and OPV. Vaccines were administered at 6-7 weeks, ≥10 weeks and ≥14 weeks of age. There was no significant difference in immediate or follow-up adverse events in the **ROTAVAC®** or the placebo group.

No interaction studies have been performed in infants with other medicinal products. For use with other vaccines, see Section 4.2.

In phase IV trial subjects received 3 doses of **ROTAVAC®** with buffer administered 5 minutes before, without buffer and **ROTAVAC®** and buffer administered simultaneously. All childhood vaccines DTwP, Hepatitis B and OPV were administered concomitantly. There was no significant difference in immediate or follow up adverse events between the groups.

4.6 Pregnancy and lactation

ROTAVAC® is a paediatric vaccine and should not be administered to adults including pregnant women. Breast-feeding of infants was permitted in clinical studies. There was no evidence to suggest that breast-feeding reduced the protection against rotavirus gastroenteritis conferred by **ROTAVAC®**. There are no restrictions on the infant's liquid consumption including breast-milk, either before or after vaccination with **ROTAVAC®**.

4.7 Effect on ability to drive and use machines: Not applicable.

4.8 Adverse Reactions

Clinical Trial Experience

Safety data from phase I - III trials of **ROTAVAC®** is discussed below. Overall the events reported are similar to those reported in other rotavirus vaccine clinical trials.

In the phase Ib/IIa dose escalation study conducted on Oral Rotavirus Vaccine (ORV) 116E in India with 369 infants of 6-8weeks age, no significant adverse events were demonstrated to be associated with the ORV 116E. Commonly reported adverse events included fever, vomiting, and diarrhoea. In the larger phase III efficacy study conducted in India with 6,799 infants of 6-7weeks of age, prevalence of immediate, solicited and serious adverse events was similar in the vaccine and placebo groups. Analyses for solicited adverse events showed a similar prevalence of fever, vomiting, diarrhoea, cough, runny nose, irritability and rash. Commonly observed immediate adverse event within 30 minutes of administration are vomiting, and spitting up (<0.5%).

In the phase III trial, no differences were detected between **ROTAVAC®** and placebo groups in the post-vaccination reactogenicity observations. The modest and inconsistent imbalances in fever, diarrhoea and vomiting noted in the phase Ib/IIa trial were not confirmed in the much larger phase III trial. The overall lower incidence of reactogenicity noted in the phase Ib/IIa trial, is likely due to the separation of the childhood vaccines from the administration of **ROTAVAC®**/placebo. There were higher rates of fever reported in the phase III trial when subjects received routine childhood vaccines concomitantly with **ROTAVAC®**/placebo; however, the frequency of fever was similar between the **ROTAVAC®** and placebo groups.

In the phase IV trial in India 900 infants of 6-7 weeks of age showed a similar prevalence of adverse events in all three groups. Fever, diarrhoea, vomiting, cough, cold and irritability were the most commonly reported adverse events. The distribution of adverse events was equal amongst all three treatment groups.

No vaccine-related SAEs were reported in the phase Ib/IIa trial. In the phase III trial, 925 of the 4,531 subjects receiving **ROTAVAC®** (20.4%) and 499 of 2,265 subjects receiving placebo (22.0%) reported an SAE. All but 3 were considered not related to **ROTAVAC®**/placebo; the 3 possibly related SAEs were sepsis and gastroenteritis (GE) in two placebo recipients, and urticaria in one **ROTAVAC®** recipient.

No vaccine related SAEs were observed/reported.

No deaths were observed among the 369 subjects in the phase Ib/IIa trial, and 42 deaths occurred among the subjects in the phase III; 25 of them among the 4,531 subjects (0.55%) in the **ROTAVAC®** group and 17 among 2,265 subjects (0.75%) in the placebo group (p=0.3279). None of the deaths were deemed to be related to administration of **ROTAVAC®**/placebo.

There was one death reported in the phase IV trial unrelated to vaccine administration.

No cases of IS were observed in the phase Ib/IIa trial. In the phase III trial, there were six confirmed cases of IS observed among the 4,532 **ROTAVAC®** recipients (0.13%), and two among the 2,267 placebo recipients (0.09%). The minor difference in number of subjects with IS was not statistically significant (p=0.7267). There were no reports of IS in the 14 day period following vaccination; the first case identified occurred in a placebo subject, 36 days after the third dose. The first case reported among **ROTAVAC®** recipients occurred 112 days after the third dose. G1P [8] was identified in the stool from this subject. All IS events were resolved after pneumatic reduction or barium enema; none required surgical intervention and none fatal.

No cases of intussusception were reported in the phase IV trial.

As per WHO position paper January 2013, on Rotavirus vaccines, "...... the benefits of rotavirus vaccination against severe diarrhoea and death from rotavirus infection far exceeds the risk of intussusception. "

Preterm infants and infants with human immunodeficiency virus (HIV) infection

Clinical studies have not been conducted in these groups of population and data is not available

Post marketing surveillance data

Post Marketing Surveillance is ongoing. The interim analysis of the data received for **ROTAVAC®** has shown fever, irritability and vomiting as common AEs followed by diarrhoea and rash. There were no SAEs and no cases of intussusception reported.

Integrated Safety profile

The safety profile presented below is based on the data from the clinical trials conducted with **ROTAVAC®**

In a total of eight clinical trials approximately 30000 doses of **ROTAVAC®** were administered to approximately 10000 infants. In the pooled analysis from all the clinical trials in which **ROTAVAC®** was co-administered with routine paediatric vaccines, the following adverse reactions (collected 28 days post vaccination) like fever, diarrhoea, vomiting, loss of appetite, irritability and cough were observed and considered as possibly related to Rotavac or could be due to concomitantly administered vaccines.

List of adverse reactions

Adverse reactions reported are listed according to the following frequency:

Frequency is defined as:

Very common	: (≥1/10)
Common	: (≥1/100,<1/10)
Uncommon	: (≥1/1000,<1/100)
Rare	: (≥1/10000,<1/1000)

Clinical trial data

Very common	: Fever, Diarrhoea and Cough
Common	: Vomiting, irritability, Crying and Rash
Uncommon	: Loss of appetite/Refusal to feed

4.9 Overdose

In the phase III trial, one subject received a double dose of **ROTAVAC®**. This subject was followed daily with home visits for 14 days and no adverse events were identified or reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES: Pharmaco-therapeutic group: rotavirus diarrhoea vaccines.

5.1 Pharmacodynamic properties: Protective efficacy

5.1.1 Efficacy

Multi-centre clinical study was conducted in India to evaluate the efficacy of **ROTAVAC®** to prevent severe rotavirus gastroenteritis. Data for vaccine efficacy has been presented for the first year and second year of life. The results of these two analyses were similar, suggesting that the vaccine efficacy persists into second year of life.

Vaccine efficacy (VE) for severe non- vaccine RVGE was 56.4% [95% CI 36.6, 70.1] and 34.6 [95% CI 19.7, 46.6] for non-vaccine RVGE of any severity, during the first year of life. In the same study, the VE against severe non-vaccine RVGE in the second year of life was 49% (95% CI 17.5, 68.4) and 35.0% [95% CI 19.1, 47.7] against non-vaccine RVGE of any severity.

Non-vaccine RVGE requiring hospitalisation and of any cause

ROTAVAC® prevented 47.7% (95% CI: 24.5, 63.8) of all hospitalization≥24hrs due to severe non-vaccine rotavirus gastroenteritis. **ROTAVAC®** was also efficacious against severe GE of any aetiology (VE=18.6% [95% CI 1.9, 32.3]).

Immune response

The immunogenicity of **ROTAVAC®** was assessed by serum anti-rotavirus IgA ELISA. In the phase Ib/IIa trial a serological response (≥4-fold increase) was seen in 89.7% of **ROTAVAC®** recipients (compared to 28.1% of placebo recipients). In the phase III trial, the observed serological response rate after the third dose of **ROTAVAC®** was 40.3% in comparison to 18.4% in the placebo group.

Summary: In the phase III Efficacy clinical trial in infants, **ROTAVAC®**

- Is efficacious in the prevention of severe non-vaccine RVGE (primary end point)
- Is efficacious in the prevention of severe non-vaccine RVGE during the first year and second year of life.
- Is efficacious in the prevention of non-vaccine RVGE of any severity during the first and second year of life.
- Offers broad protection against the most commonly circulating RV genotypes in India.
- Reduced hospitalisations and supervised rehydration therapy due to severe GE of any aetiology.

Seroconversion was comparable in all 3 groups in the phase IV trial.

5.1.2 Phase III - EPI Non interference trial

In a phase III placebo controlled trial, lot to lot consistency was determined in 3 production lots as well non interference with EPI antigens in 1356 infants aged 6-7 weeks at enrollment.

In this clinical trial trivalent OPV (types 1,2 & 3) as well as Pentavalent (DTwP, Hep B and Hib) vaccine were administered concurrently with **ROTAVAC®** with buffer. Fever, vomiting, diarrhoea, cough, listlessness, runny nose, irritability and rash were the most commonly reported AEs. No vaccine related SAEs were reported. There was no case of intussusception was observed/reported in this trial.

Statistical clinical equivalence was established across all three production lots.

Three doses of **ROTAVAC®** can be safely administered with three doses of pentavalent vaccine and three doses of OPV without diminishing the antibody response of to each component of these vaccines. It is well tolerated when administered with routine childhood vaccines. There was no statistical difference in rotavirus serum IgA seroconversion and GMTs amongst the three lots.

5.1.3 Phase IV clinical trial

In a separate clinical trial, role of buffer was assessed in 900 subjects across three groups: **ROTAVAC®** with buffer administered 5 minutes before (300), **ROTAVAC®** without buffer (300) and **ROTAVAC®** mixed with buffer before administration (300).

In this clinical trial OPV and Pentavalent vaccines were administered concomitantly. There was no significant difference in immediate or follow up adverse events between the groups. Fever, diarrhoea, vomiting, cough, cold and irritability were the most commonly reported adverse events. The distribution of adverse events was equal amongst all three treatment groups.

No vaccine related SAEs were observed/reported.

There was one death reported in the phase IV trial unrelated to vaccine administration.

No cases of intussusception were reported in the phase IV trial

Serum samples were analysed on day 0 and 84 pre and post vaccination to check for number of subjects who had titres less than 20 and ≥ 20. As per seroconversion definition, for rotavirus specific IgA, titres of ≥ 20 are considered to be seroconverted.

In this clinical trial there is no statistically significant difference among the three groups for the following parameters:

- seroconversion
- geometric mean titres
- 4 fold seroconversion

5.2 Pharmacokinetic properties: Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

5.3 Pre-clinical safety data

A 28 day repeated dose non-clinical toxicity study on oral rotavirus candidate vaccine 116E live strain was carried out in rats and rabbits. The non-clinical toxicity studies with formulations containing virus titre higher than that in single human dose proved that the Rotavirus 116E Live candidate vaccine is safe and induced no toxicity in rats and rabbits.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Potassium Phosphate Monobasic, Potassium Phosphate Dibasic,Sucrose, Potassium L-glutamate Monohydrate, Neomycin Sulphate, Kanamycin Acid Sulphate, Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) , Water for Injections.

6.2 Incompatibilities

This product should not be mixed with any other medicinal products/active immunizing agents.

6.3 Storage of ROTAVAC®

The recommended storage temperature for **ROTAVAC®** is at -20°C or below until the expiry date indicated on the vial. It can be stored for up to six months between +2°C and +8°C.

ROTAVAC® can be subjected to 6 freeze- thaw cycles.

It is absolutely critical to ensure that the storage conditions specified above are complied with. Bharat Biotech assumes no liability in the event of **ROTAVAC®** has not been stored in compliance with the storage instructions.

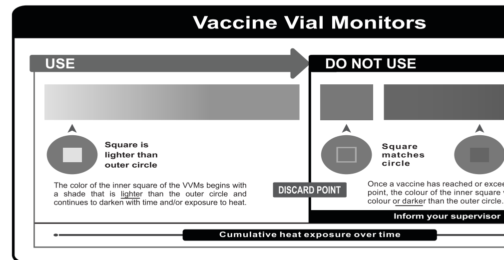
6.4 Transport: ROTAVAC® can be transported at +2°C to +8°C using -20°C frozen gel packs.

7. Presentation: ROTAVAC® is presented in USP type I glass vials. 5 Doses : 2.5 mL vial, 10 Doses : 5mL vial

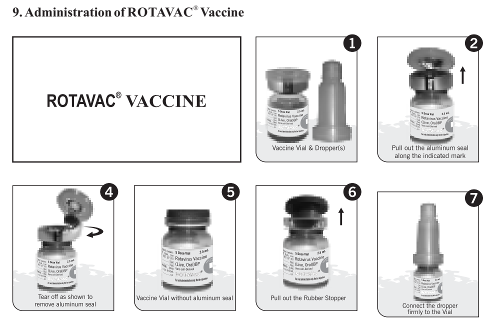
8. The Vaccine Vial Monitor2

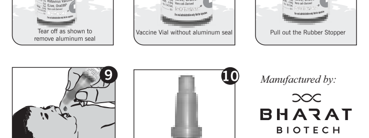
Vaccine Vial Monitor2 (VVM2) dot is a part of the label on **ROTAVAC®** vials. This is a time -temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of VVM2 is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the ring, the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the ring or of a darker colour than the ring, the vial should be discarded.



9. Administration of ROTAVAC® Vaccine





Manufactured by:

BHARAT BIOTECH

Bharat Biotech International Limited,
Sy. No. 230, 231 & 235, Genome Valley, Turkapally, Shamirpet Mandal, Medchal-Malkajgiri District - 500 078, Telangana State, India.

For complaints and suggestions about the product, and any adverse event, Please email feedback@bharatbiotech.com www.bharatbiotech.com

61PIE.06(WH) 1400002285

Last revision date: September 2023

English

Réservé à l'usage d'un médecin ou d'un hôpital ou d'un laboratoire agréé.

Vaccin contre le rotavirus (vivant, oral) BP

Dérivé de cellules Vero

ROTAVAC® Multi Dose

1. NOM ET DESCRIPTION DE L'AGENT IMMUNISANT ACTIF

Le vaccin contre le rotavirus (vivant, oral) est un vaccin monovalent contenant une suspension de rotavirus 116E vivant atténué et préparé dans des cellules Vero.Les rotavirus sont des virus à ARN double brin du genre Reoviridae.Les rotavirus sont classés dans un système de classification double basé sur deux protéines à la surface du virus en types G et P.Sur la base de cette nomenclature, le Rotavirus 116E est classé comme G9P [11].Une dose humaine unique de **ROTAVAC®** de 0,5 mL ne contient pas moins de [NLT] $10^{5.0}$FFU [unité de mise au point] de rotavirus 116E vivant atténué.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Liste des ingrédients et quantités

2.1 Composition de ROTAVAC®

Chaque dose de 0,5 ml (5 gouttes) contient:

Ingrédients	Quantité / 0,5 ml
Rotavirus 116E en vrac, vivant atténué	NLT $10^{5.0}$ FFU
Phosphate de potassium monobasique BP	0,258 mg
Phosphate de potassium dibasique BP	0,625 mg
Sucrose BP	39 mg
L-glutamate de potassium monohydraté	1,0 mg
Sulfate de néomycine BP	15 µg
Sulfate acide de kanamycine BP	15 µg
Milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM)	4,4 mg
Eau pour préparations injectables BP	q.s.

Gamme de pH:7,2 à 8,0

3. FORME PHARMACEUTIQUE

ROTAVAC® est un liquide sous forme congelée.

Sous forme liquide, le vaccin est généralement de couleur rose et peut devenir orange (ou jaune clair). Ce changement de couleur n'a pas d'impact sur la qualité du vaccin. Le produit peut contenir des particules blanches en suspension après le cycle de congélation-décongélation du récipient final du produit. Agiter/mélanger vigoureusement ne dissout pas la particule. Le vaccin reste apte à être administré.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pour usage prophylactique uniquement.

ROTAVAC® est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines afin de prévenir la gastroentérite due à une infection à rotavirus lorsqu'il est administré en série de 3 doses.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie: ROTAVAC® doit être administré en régime de 3 doses, à 4 semaines d'intervalle, à partir de 6 semaines. **ROTAVAC®** peut être co-administré avec d'autres vaccins systématiques pédiatriques (c.-à-d. le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche [DTwP], le vaccin contre l'haemophilus influenzae de type b, le vaccin contre l'hépatite B et le vaccin antipoliomyélitique oral [VPO]).Selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (Vaccins contre le rotavirus Exposé de position de l'OMS, janvier 2013 dans le Rapport épidémiologique hebdomadaire No.5, 2013, 88, 49-64), si les vaccinations systématiques pédiatriques sont commencées après l'âge de 6 semaines et/ou à un intervalle de dose plus long que 4 semaines,

ROTAVAC® peut toujours être co-administré avec DTwP.

LE FLACON ROTAVAC® DEVRAIT ÊTRE ENTIÈREMENT DÉGELÉ (JUSQU'À OBTENTION DU LIQUIDE) AVANT L'ADMINISTRATION. Il est recommandé aux nourrissons qui reçoivent **ROTAVAC®** comme première dose de terminer le schéma posologique à 3 doses avec **ROTAVAC®**. Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité, l'immunogénicité ou l'efficacité de **ROTAVAC®** lorsqu'il est administré de façon interchangeable avec d'autres vaccins contre le rotavirus.

Population pédiatrique

La limite d'âge supérieure pour le calendrier primaire de 3 doses du vaccin contre le rotavirus doit être administrée aux enfants avant l'âge de 8 mois (34 semaines) (Centre de contrôle et de prévention des maladies, http://www.cdc.gov/vaccines/vpd- vac / rotavirus / vac-faqs.htm)

Mode d'administration

ROTAVAC® est destiné à un usage oral uniquement et NE DOIT PAS ÊTRE INJECTÉ.

Il faut veiller à ne pas contaminer le compte-gouttes multidose du vaccin avec la salive des bébés.

Si une dose incomplète est administrée (le bébé crache ou régurgite la plus grande partie du vaccin), une seule dose de remplacement peut être administrée lors de la même visite de vaccination*.Le bébé peut continuer à recevoir les doses restantes selon le calendrier.Toutefois, dans les essais cliniques, la fréquence signalée de crachats ou de vomissements est < 0,5 %.

*La discrétion du médecin est conseillée

Des flacons multidoses **ROTAVAC®** desquels une ou plusieurs doses de vaccin ont été retirées au cours d'une séance de vaccination peuvent être utilisés dans les séances de vaccination suivantes jusqu'à un maximum de 28 jours après leur ouverture, à condition que toutes les conditions suivantes soient remplies (comme décrit dans la déclaration de politique générale de l'OMSPolitique sur les flacons multidoses (MDVP), révision 2014 WHO / IVB / 14.07).

Une fois ouverts, les flacons à doses multiples doivent être conservés entre + 2 ° C et + 8 ° C.

- Le vaccin reçoit actuellement une autorisation préalable de l'OMS.
- Le vaccin est approuvé pour utilisation jusqu'à 28 jours après l'ouverture du flacon, comme déterminé par l'OMS.

(http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/).

- La date de péremption du vaccin n'est pas dépassée.
- Le flacon de vaccin a été et restera conservé à la température recommandée; en plus, le moniteur de flacon de vaccin est visible sur l'étiquette du vaccin et n'a pas dépassé son point de rejet, et le vaccin n'a pas été endommagé par la congélation.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à tout constituant du vaccin. Les personnes qui présentent des symptômes évoquant une hypersensibilité après avoir reçu une dose de **ROTAVAC®** ne doivent pas recevoir d'autres doses de **ROTAVAC®**.
- Les personnes atteintes d'une immunodéficience combinée grave (ICDS).Des cas de gastroentérite associés à des vaccins contre le rotavirus vivants ont été signalés chez des nourrissons atteints d'ICS.
- Antécédents d'intussusception (IS).

4.4 Mises en garde/Précautions spéciales

On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité ou l'efficacité de **ROTAVAC®** dans le cadre d'essais cliniques portant sur l'administration de ce médicament à des nourrissons immunodéprimés, à des nourrissons infectés par le VIH ou à des nourrissons atteints de gastroentérite chronique. L'administration de **ROTAVAC®** peut être envisagée avec prudence chez les nourrissons immunodéprimés et les nourrissons en contact étroit avec des personnes immunodéprimées si, de l'avis du médecin, la suspension du vaccin entraîne un risque plus élevé. De même, une infection aiguë ou une maladie fébrile peut être une raison pour retarder l'administration de **ROTAVAC®**, sauf si, de l'avis du médecin, la suspension du vaccin entraîne un risque plus élevé. Une faible fièvre et une légère infection des voies respiratoires supérieures ne sont pas des contre-indications à **ROTAVAC®**.

Les données sur l'innocuité de **ROTAVAC®** n'ont pas révélé de risque accru de syndrome d'IS avec **ROTAVAC®** par rapport au placebo.

La surveillance intelligente de la sécurité en Inde, promue par l'OMS, a conclu que l'analyse de séries de cas autocontrôlés n'a pas démontré de risque accru d'intussusception associé à la vaccination Rotavac dans deux analyses distinctes (https://www.worldsdg2030.org/images/White-paper-Book.pdf). En outre, le Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins a conclu dans son rapport de décembre 2019 que "les données n'indiquaient aucun risque d'intussusception significativement plus élevé pendant les périodes de risque post-vaccinales que pendant la période de référence pour **ROTAVAC®**.

(http://www10.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Dec_2019/en/).

Cependant, il est conseillé aux fournisseurs de soins de santé de faire un suivi de tout symptôme évocateur d'une IS, p. ex. vomissements continus, sang dans les selles et bosse abdominale ou distension de l'abdomen. Il faut conseiller aux parents et aux tuteurs d'informer rapidement les fournisseurs de soins de santé de ces symptômes.

Gastroentérite à rotavirus (EGVR) avec le génotype de la souche vaccinale G9P[11] :

Vingt-deux cas de gastroentérite à rotavirus G9P [11] sont survenus après 13 296 administrations de **ROTAVAC®** (environ 1 événement en 600 doses) ; 20 sont survenus après la première dose, 2 après la deuxième dose et aucun après la troisième dose pendant toute la durée du suivi. Aucun cas grave de gastroentérite à rotavirus n'a été associé à la G9P[11], ce qui peut s'expliquer de deux façons : le vaccin cause des gastroentérites rares et surtout légères ; ou l'excrétion de G9P[11] a été décelée dans des cas de gastroentérite causée par d'autres agents pathogènes non identifiés. Comme pour les autres vaccins, la vaccination avec **ROTAVAC®** peut ne pas conférer une protection complète contre la gastroentérite induite par le rotavirus ou la gastroentérite causée par d'autres agents pathogènes.

Il n'y a pas de données pour soutenir l'utilisation de **ROTAVAC®** pour la prophylaxie post-exposition.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments/agents d'immunisation active et autres formes d'interaction

L'analyse de la réponse immunitaire pour les 3 sérotypes de VPO a été effectuée en analysant le titre moyen géométrique (MGT) et la proportion de sujets qui ont atteint le titre protecteur accepté (anticorps neutralisants ≥1: 8) pour les receveurs du OVP plus **ROTAVAC®** et du OVP plus placebo.Les MGT post-vaccination étaient comparables entre les deux groupes.De même, la proportion de sujets ayant reçu un titre≥1:8 était comparable entre les groupes **ROTAVAC®** et placebo.En résumé, l'analyse de la post-immunisation a révélé que les sujets recevant OPV simultanément avec **ROTAVAC®** ont généré des réponses immunitaires comparables aux trois sérotypes de polio par rapport à ceux recevant OPV sans **ROTAVAC®**. La conception de l'essai n'a pas permis d'évaluer l'impact du OPV sur les réponses immunitaires à **ROTAVAC®**.

Dans l'essai clinique de phase III, les sujets ont reçu 3 doses de **ROTAVAC®** ou d'un placebo en même temps que les vaccins pédiatriques DTwP, Haemophilus Influenzae Type b, le vaccin contre l'hépatite B et le VPO.Les vaccins ont été administrés à l'âge de 6 à 7 semaines, ≥ 10 semaines et ≥ 14 semaines.Il n'y avait aucune différence significative dans les événements indésirables immédiats ou de suivi dans le groupe **ROTAVAC®** ou le groupe placebo.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez les nourrissons avec d'autres médicaments.Pour toute utilisation avec d'autres vaccins, voir rubrique 4.2.

Dans la phase IV, les sujets ont reçu 3 doses de **ROTAVAC®** avec un tampon administré 5 minutes avant, sans tampon et **ROTAVAC®** et un tampon administrés simultanément.Tous les vaccins pour enfants (DTwP, hépatite B et OPV) ont été administrés en même temps.Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en ce qui concerne les effets indésirables immédiats ou de suivi.

4.6 Grossesse et allaitement

ROTAVAC® est un vaccin pédiatrique et ne doit pas être administré aux adultes et femmes enceintes.L'allaitement des nourrissons a été autorisé dans les études cliniques.Aucune donnée n'indique que l'allaitement réduit la protection conférée par **ROTAVAC®** contre la gastroentérite à rotavirus.Il n'y a aucune restriction quant à la consommation de liquides par le nourrisson, y compris le lait maternel, avant ou après la vaccination par **ROTAVAC®**.

4.7 Effet sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Expérience en essai clinique

Les données d'innocuité des études de phase I à III sur **ROTAVAC®** sont présentées ci-dessous.Dans l'ensemble, les événements signalés sont semblables à ceux qui ont été rapportés dans d'autres essais cliniques sur le vaccin contre le rotavirus.

Dans l'étude de phase Ib/IIa sur l'augmentation de la dose du vaccin contre le rotavirus oral (VRO) 116E menée en Inde auprès de 369 nourrissons âgés de 6 à 8 semaines, aucun effet indésirable important n'a été associé au VRO 116E. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la fièvre, les vomissements et la diarrhée.Dans la plus grande étude d'efficacité de phase III menée en Inde auprès de 6 799 nourrissons de 6 à 7 semaines, la prévalence des effets indésirables immédiats, sollicités et graves était similaire dans les groupes vaccin et placebo.Les analyses des événements indésirables sollicités ont montré une prévalence similaire de fièvre, vomissements, diarrhée, toux, écoulement nasal, irritabilité et éruption cutanée.Les effets indésirables immédiats fréquemment observés dans les 30 minutes suivant l'administration sont des vomissements et des crachats (<0,5%).

Dans l'essai de phase III, aucune différence n'a été détectée entre **ROTAVAC®** et les groupes placebo dans les observations de réactogénicité post-vaccination.Les déséquilibres modestes et irréguliers dans la fièvre, la diarrhée et les vomissements notés dans l'essai de phase Ib / IIa n'ont pas été confirmés dans l'essai de phase III beaucoup plus vaste.L'incidence globale plus faible de réactogénicité observée dans l'essai de phase Ib / IIa est probablement due à la séparation des vaccins pédiatriques de l'administration de **ROTAVAC®** / placebo.Des taux plus élevés de fièvre ont été signalés dans l'essai de phase III lorsque les sujets ont reçu les vaccins systématiques pédiatriques en même temps que **ROTAVAC®**/placebo ; toutefois, la fréquence de la fièvre était semblable dans les groupes **ROTAVAC®** et placebo.

Dans l'essai de phase IV mené en Inde, 900 nourrissons âgés de 6 à 7 semaines ont présenté une prévalence similaire d'effets indésirables dans les trois groupes.La fièvre, la diarrhée, les vomissements, la toux, le rhume et l'irritabilité étaient les effets indésirables les plus souvent signalés.La répartition des effets indésirables était égale dans les trois groupes de traitement.

Aucun SAE lié au vaccin n'a été signalé dans l'essai de phase Ib/IIa.Dans l'essai de phase III, 925 des 4 531 sujets recevant **ROTAVAC®** (20,4 %) et 499 des 2 265 sujets recevant le placebo (22,0 %) ont signalé un SAE.Tous sauf 3 ont été jugés non liés à **ROTAVAC®**/placebo ; les 3 effets indésirables graves possiblement liés étaient la septicémie et la gastroentérite (GE) chez deux sujets recevant le placebo et l'urticaire chez un sujet recevant **ROTAVAC®**.

Aucun SAE lié au vaccin n'a été observé ou signalé.

Aucun décès n'a été signalé chez les 369 sujets de l'étude de phase Ib/IIa, et 42 décès sont survenus chez les sujets de la phase III ; 25 d'entre eux parmi les 4 531 sujets (0,55 %) du groupe **ROTAVAC®** et 17 parmi les 2 265 sujets (0,75 %) du groupe placebo (p = 0,3279).Aucun de ces décès n'a été jugé lié à l'administration de **ROTAVAC®**/placebo.

Un décès non lié à l'administration du vaccin a été signalé dans l'essai de phase IV.

Aucun cas de SI n'a été observé dans l'essai de phase Ib/IIa.Dans l'essai de phase III, six cas confirmés de IS ont été observés chez les 4 532 sujets ayant reçu le **ROTAVAC®** (0,13 %) et deux chez les 2 267 sujets ayant reçu le placebo (0,09 %).La différence mineure dans le nombre de sujets avec IS n'était pas statistiquement significative (p = 0,7267).Aucun cas IS n'a été signalé dans les 14 jours suivant la vaccination; le premier cas identifié s'est produit chez un sujet placebo 36 jours après la troisième dose.Le premier cas signalé chez les receveurs de **ROTAVAC®** s'est produit 112 jours après la troisième dose.G1P [8] a été identifié dans les selles de ce sujet.Tous les effets d'IS ont été résolus après une réduction pneumatique ou un lavement baryté; aucun n'a nécessité une intervention chirurgicale et aucun mortel.

Aucun cas d'invagination n'a été signalé dans l'essai de phase IV.

Selon l'exposé de position de l'OMS de janvier 2013, sur les vaccins contre le rotavirus, «...... les avantages de la vaccination antirotavirus contre la diarrhée sévère et les décès par infection à rotavirus sont de loin supérieurs au risque d'intussusception.»

Nourrissons prématurés et nourrissons infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Aucune étude clinique n'a été menée dans ces groupes de population et aucune donnée n'est disponible

Données de surveillance post-commercialisation

La surveillance post-commercialisation est en cours.L'analyse provisoire des données reçues pour **ROTAVAC®** a révélé que la fièvre, l'irritabilité et les vomissements sont des AE courants suivis de diarrhée et d'éruptions cutanées. Aucun SAE et aucun cas d'intussusception n'ont été signalés.

Profil d'innocuité intégré

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous est fondé sur les données des essais cliniques menés avec **ROTAVAC®** . Au total, dans le cadre de huit essais cliniques, environ 30 000 doses de **ROTAVAC®** ont été administrées à environ 10 000 nourrissons.Dans l'analyse regroupée de tous les essais cliniques au cours desquels **ROTAVAC®** a été administré conjointement avec des vaccins pédiatriques courants, les effets indésirables suivants (recueillis 28 jours après la vaccination), comme la fièvre, la diarrhée, les vomissements, la perte d'appétit, l'irritabilité et la toux, ont été observés et considérés comme possiblement liés à Rotavac ou pourraient être dus à l'administration concomitante de vaccins.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables signalés sont énumérés selon la fréquence suivante :

La fréquence est définie comme suit :

Très commun	: (≥1/10)
Commun	: (≥1/100,<1/10)
Peu commun	: (≥1/1000,<1/100)
Rare	: (≥1/10000,<1/1000)

Données en essai clinique, Très commun: Fièvre, diarrhée et toux, Commun: Vomissements, irritabilité, pleurs et éruptions cutanées, Peu commun: Perte d'appétit / refus de se nourrir

4.9 Surdosage

Dans l'essai de phase III, un sujet a reçu une double dose de **ROTAVAC®**.Ce sujet a été suivi quotidiennement y compris des visites à domicile pendant 14 jours et aucun événement indésirable n'a été identifié ou signalé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: vaccins contre la diarrhée à rotavirus.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Efficacité protectrice

5.1.1 Efficacité

Une étude clinique multicentrique a été menée en Inde afin d'évaluer l'efficacité de **ROTAVAC®** pour prévenir la gastroentérite à rotavirus sévère. Des données sur l'efficacité du vaccin ont été présentées pour la première et la deuxième année de vie.Les résultats de ces deux analyses étaient similaires, suggérant que l'efficacité du vaccin persiste jusqu'à la deuxième année de vie.

L'efficacité du vaccin (VE) pour les RVGE non vaccinales sévères était de 56,4% [IC à 95% 36,6, 70,1] et 34,6 [IC à 95% 19,7, 46,6] pour les RVGE non vaccinales de toute gravité au cours de la première année de vie.Dans la même étude, le VE contre les RVGE non vaccinales graves au cours de la deuxième année de vie était de 49% (IC 95% 17,5, 68,4) et 35,0% [IC 95% 19,1, 47,7] contre les RVGE non vaccinales de toute gravité. RVGE sans vaccin nécessitant une hospitalisation et de toute cause

ROTAVAC® a prévenu 47,7% (IC à 95%:24,5, 63,8) de toutes les hospitalisations ≥24 heures en raison d'une gastro-entérite à rotavirus grave non vaccinale. **ROTAVAC®** s'est également révélé efficace contre les GE sévères de toute étiologie (VE = 18,6% [IC à 95% 1,9, 32,3]).

Réponse immunitaire

L'immunogénicité de **ROTAVAC®** a été évaluée par ELISA IgA anti-rotavirus sérique. Dans l'essai de phase Ib / IIa, une réponse sérologique (augmentation ≥4 fois) a été observée chez 89,7% des receveurs de **ROTAVAC®** (contre 28,1% des receveurs du placebo).Dans l'essai de phase III, le taux de réponse sérologique observé après la troisième dose de **ROTAVAC®** était de 40,3% par rapport à 18,4% dans le groupe placebo.

Sommaire: Dans l'essai clinique d'efficacité de phase III chez les nourrissons, **ROTAVAC®**

- Est efficace dans la prévention de la RVGE grave non vaccinale (critère principal)
- Est efficace dans la prévention de la RVGE grave non vaccinale pendant la première et la deuxième année de vie.
- Est efficace dans la prévention de la RVGE non vaccinale de toute gravité pendant la première et deuxième année de vie.
- Offre une large protection contre les génotypes de RV les plus répandus en Inde.
- Hospitalisations réduites et thérapie de réhydratation supervisée en raison d'une GE grave de toute étiologie.

La séroconversion était comparable dans les 3 groupes de l'essai de phase IV.

5.1.2 Phase III - EPI Essai de non interférence

Dans un essai contrôlé par placebo de phase III, la cohérence des lots de loto a été déterminée dans 3 lots de production ainsi que la non interférence avec les antigènes EPI chez 1356 nourrissons âgés de 6 à 7 semaines au moment de l'inscription.

Dans cet essai clinique, le vaccin trivalent OPV (types 1, 2 et 3) ainsi que le vaccin pentavalent (DTwP, Hep B et Hib) ont été administrés simultanément avec **ROTAVAC®** et avec tampon.La fièvre, les vomissements, la diarrhée, la toux, l'apathie, l'écoulement nasal, l'irritabilité et les éruptions cutanées étaient les AE les plus fréquemment rapportés.Aucun SAE lié au vaccin n'a été signalé.Aucun cas d'intussusceptionn'a été observé / rapporté dans cet essai.

Une équivalence clinique statistique a été établie pour les trois lots de production.

Trois doses de **ROTAVAC®** peuvent être administrées en toute sécurité avec trois doses de vaccin pentavalent et trois doses d'OVP sans diminuer la réponse en anticorps de chaque composant de ces vaccins.Il est bien toléré lorsqu'il est administré avec des vaccins systématiques pédiatriques.l n'y avait aucune différence statistique dans la séroconversion des IgA sériques à rotavirus et les GMT parmi les trois lots.

5.1.3 Essai clinique de phase IV

Dans un essai clinique distinct, le rôle du tampon a été évalué chez 900 sujets dans trois groupes: **ROTAVAC®** avec tampon administré 5 minutes avant (300), **ROTAVAC®** sans tampon (300) et **ROTAVAC®** mélangé avec du tampon avant administration (300).

Dans cet essai clinique, les vaccins OPV et Pentavalent ont été administrés en concomitance.Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes en ce qui concerne les effets indésirables immédiats ou de suivi. La fièvre, la diarrhée, les vomissements, la toux, le rhume et l'irritabilité étaient les effets indésirables les plus souvent signalés. La répartition des effets indésirables était égale dans les trois groupes de traitement.

Aucun SAE lié au vaccin n'a été observé ou signalé.

Un décès non lié à l'administration du vaccin a été signalé dans l'essai de phase IV.

Aucun cas d'intussusception n'a été signalé dans l'essai de phase IV

Des échantillons de sérum ont été analysés aux jours 0 et 84 avant et après la vaccination pour vérifier le nombre de sujets dont les titres étaient inférieurs à 20 et ≥20.Conformément à la définition de la séroconversion, pour les IgA spécifiques du rotavirus, les titres ≥20 sont considérés comme séroconvertis.

Dans cet essai clinique, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les trois groupes pour les paramètres suivants :

- séroconversion
- titres de moyennes géométriques
- Séroconversion 4 fois

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

5.3 Données précliniques sur l'innocuité

Une étude de toxicité non clinique de 28 jours à doses répétées sur le vaccin oral candidat contre le rotavirus 116E souche vivante a été menée chez le rat et le lapin.Les études de toxicité non cliniques avec des formulations contenant un titre viral supérieur à celui d'une dose unique chez l'humain ont prouvé que le vaccin candidat contre le rotavirus 116E vivant est sûr et n'a induit aucune toxicité chez le rat et le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate de potassium monobasique, phosphate de potassium dibasique, saccharose, L-glutamate de potassium monohydraté, sulfate de néomycine, sulfate acide de kanamycine, milieu d'Eagle modifié de Dulbecco (DMEM), eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Ce produit ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments/agents d'immunisation active.

6.3 Conservation de ROTAVAC®

La température de conservation recommandée pour **ROTAVAC®** est de -20 °C ou moins jusqu'à la date de péremption indiquée sur le flacon.Il peut être conservé jusqu'à six mois entre +2°C et +8°C.

ROTAVAC® peut être soumis à 6 cycles de congélation-décongélation.

Il est absolument essentiel de s'assurer que les conditions de conservation indiquées ci-dessus sont respectées. Bharat Biotech n'assume aucune responsabilité si le **ROTAVAC®** n'a pas été conservé conformément aux instructions relatives à la conservation.

6.4 Transport

ROTAVAC® peut être transporté entre +2°C et +8°C en utilisant des packs de gel congelés à -20°C.

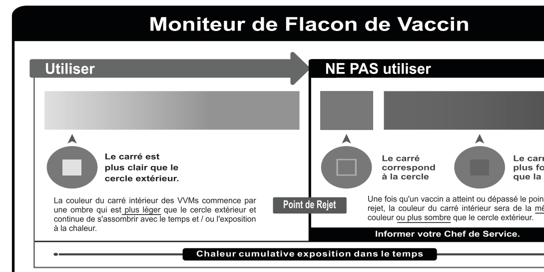
7. Présentation

ROTAVAC® est présenté en flacons de verre de type l USP. 5 doses: flacon de 2,5 mL, 10 doses: flacon de 5 mL

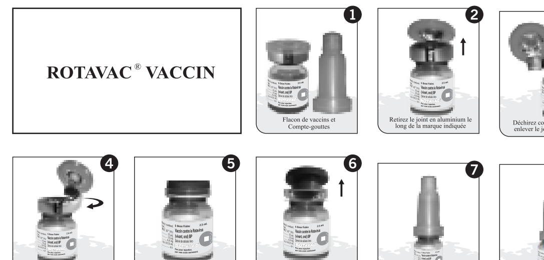
8. Le moniteur du flacon de vaccin2

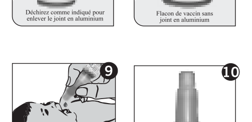
Le point de surveillance du flacon de vaccin2 (VVM2) fait partie de l'étiquette des flacons de **ROTAVAC®**. Il s'agit d'un point sensible au temps et à la température qui donne une indication de la chaleur cumulative à laquelle le flacon a été exposé.Il avertit l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur est susceptible d'avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

L'interprétation de VVM2 est simple.Concentrez-vous sur la place centrale.Sa couleur changera progressivement.Tant que la couleur de ce carré est plus claire que celle de l'anneau, le vaccin peut être utilisé. Dès que la couleur du carré central est la même que celle de l'anneau ou d'une couleur plus sombre que l'anneau, le flacon doit être jeté.



9. Administration du Vaccin ROTAVAC®





Fabriqué par:

BHARAT BIOTECH

Bharat Biotech International Limited,
Sy. No. 230, 231 & 235, Genome Valley, Turkapally, Shamirpet Mandal, Medchal - Malkajgiri District - 500 078, Telangana State, Inde.

Pour les plaintes et les suggestions concernant le produit et tout événement indésirable, Veuillez envoyer courriel à feedback@bharatbiotech.com www.bharatbiotech.com

Date de la dernière révision : septembre 2023

French

Para el uso de un médico u hospital o un laboratorio titulado únicamente.

Vacuna contra el rotavirus (viva, oral) BP

Vero derivado de células

ROTAVAC® Dosis múltiple

1. NOMBRE Y DESCRIPCIÓN DEL INMUNIZADOR ACTIVO

La vacuna contra el rotavirus (viva, oral) es una vacuna monovalente que contiene una suspensión de rotavirus vivo atenuado 116E preparada en células Vero. Los rotavirus son virus de ARN de doble cadena del género Reoviridae. Los rotavirus se clasifican en un sistema de clasificación dual basado en dos proteínas en la superficie del virus en los tipos G y P. Según esta nomenclatura, el rotavirus 116E se clasifica como G9P [11]. Una dosis humana única de **ROTAVAC®** es de 0,5 ml que contiene no menos de[NLT] $10^{5.0}$FFU [Unidad de formación de foco] de rotavirus vivo atenuado 116E.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lista de ingredientes y cantidades.

2.1 Composición de ROTAVAC®

Cada dosis de 0,5 ml (5 gotas) contiene:

Ingredientes	Cantidad / 0,5 mL
Rotavirus 116E bulto, vivo atenuado	NLT $10^{5.0}$ FFU
Fosfato de potasio monobásico BP	0,258 mg
Fosfato de potasio dibásico BP	0,625 mg
Sacarosa BP	39 mg
Monohidrato de L-glutamato de potasio	1,0 mg
Sulfato de neomicina BP	15 µg
Sulfato de ácido de kanamicina BP	15 µg
Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)	4,4 mg
Agua para inyecciones BP	c.s.p.

rango de pH: 7,2 a 8,0

3. FORMA FARMACEUTICA

ROTAVAC® es un líquido en forma congelada.

En forma líquida, la vacuna es generalmente de color rosado y puede cambiar a naranja (o amarillo claro). Este cambio de color no afecta la calidad de la vacuna. El producto puede contener partículas blancas suspendidas después del ciclo de congelación-descongelación del envase final del producto. Agitación/mezcla vigorosa, no disuelve la partícula. La vacuna sigue siendo apta para su administración.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapeuticas

Solo para uso profiláctico.

ROTAVAC® está indicado para la inmunización activa de los lactantes a partir de las 6 semanas de edad para la prevención de gastroenteritis debido a la infección por rotavirus cuando se administra en una serie de 3 dosis.

4.2 Posología y forma de administración.

Posología

ROTAVAC® debe ser administrado como un régimen de 3 dosis, con un intervalo de 4 semanas, comenzando a las 6 semanas de edad. **ROTAVAC®** puede ser co-administrado con otras inmunización sistemática de los ninos (ej. Difteria, Tétano y Pertussis [DTwP], Haemophilus influenzae tipo b, vacuna contra la Hepatitis B y Vacuna Oral de Polio [OPV]). Según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (vacunas contra el rotavirus, documento de posición de la OMS, enero de 2013 en el Informe epidemiológico semanal n. ° 5, 2013, 88, 49-64), si las inmunizaciones pediátricas sistemáticas se inician después de las 6 semanas de edad y / o a un intervalo de dosis mayor que 4 semanas,

ROTAVAC® aún puede administrarse conjuntamente con DTwP.

EL VIAL DEL **ROTAVAC®** DEBE SER COMPLETAMENTE DESCONLEGADO (HASTA EL LÍQUIDO) ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN.

Se recomienda que los infantes que reciban **ROTAVAC®** como primera dosis, terminen el régimen de 3 dosis con **ROTAVAC®**. No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia cuando **ROTAVAC®** se administra de manera intercambiable con otras vacunas contra el rotavirus.

Población pediátrica

El límite de edad superior para el calendario primario de 3 dosis de la vacuna contra el rotavirus debe ser administrado a los niños a la edad de 8 meses (34 semanas) (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-faqs.htm)

Forma de administración

ROTAVAC® es para uso oral solamente y NO DEBE SER INYECTADO.

Procurar no contaminar el gotero multidosis de la vacuna con la saliva de los bebés.

En caso de que se administre una dosis incompleta (el bebé escupe o regurgita la mayor parte de la vacuna), se puede administrar una única dosis de reemplazo en la misma visita*. El bebé puede seguir recibiendo las dosis restantes según el programa. Sin embargo, en los ensayos clínicos, la incidencia de escupitajos o vómitos reportada es <0,5%.

*Se aconseja la discreción del médico

Los viales multidosis de **ROTAVAC®** de los que se han eliminado una o más dosis de vacuna durante una sesión de inmunización pueden usarse en sesiones de inmunización posteriores durante un máximo de 28 días después de la apertura, siempre que se cumplan todas las condiciones siguientes (como se describe en la Declaración de política de la OMS: Política sobre viales multidosis (MDVP) Revisión 2014 WHO/IVB/14.07).

Una vez abiertos, los viales multidosis deben mantenerse entre +2°C y +8°C.

- La vacuna está actualmente aprobada previamente por la OMS.
- El uso de la vacuna está aprobado hasta 28 días después de la apertura del vial, según lo determinado por la OMS.

(http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/).

- La fecha de caducidad de la vacuna no ha pasado.
- El vial de la vacuna ha sido y seguirá siendo almacenado a la temperatura recomendada; además, el monitor del vial de la vacuna es visible en la etiqueta de la vacuna y no ha pasado su punto de descarte, y la vacuna no ha sido dañada por el congelamiento.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna. Las personas que desarrollan síntomas sugestivos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de **ROTAVAC®** no deben recibir dosis adicionales de **ROTAVAC®**.
- Individuos con enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa (EICS). Casos de gastroenteritis asociados con vacunas vivas contra el rotavirus se han reportado en bebés con EICS.
- Antecedentes de intususcepción (IS).

4.4 Advertencia/precauciones especiales

No se dispone de datos de seguridad o eficacia de los ensayos clínicos con respecto a la administración de ROTAVAC® a lactantes inmunocomprometidos, lactantes infectados por el VIH o lactantes con gastroenteritis crónica. La administración de **ROTAVAC®** puede considerarse con precaución en lactantes inmunocomprometidos y lactantes en contacto cercano con personas inmunodeficientes, si en la opinión del médico el retener la vacuna implica un mayor riesgo. Del mismo modo, la infección aguda o la enfermedad febril pueden ser una razón para retrasar la administración de **ROTAVAC®**, a menos que, en opinión del médico, la retención de la vacuna conlleve un mayor riesgo. La fiebre de bajo grado y una leve infección del tracto respiratorio superior no son contraindicaciones para **ROTAVAC®**.

Los datos de seguridad de las pruebas clínicas de **ROTAVAC®** no mostraron un aumento en el riesgo de IS para **ROTAVAC®** en comparación con el placebo.

La Vigilancia Inteligente de la Seguridad en la India, promovida por la OMS, ha llegado a la conclusión de que el análisis de series de casos autocontrolados no demostró ningún aumento del riesgo de intususcepción asociado a la vacunación con Rotavac en dos análisis separados (https://www.worldsdg2030.org/images/White-paper - Book.pdf). Además, el Comité Consultivo Mundial sobre la Seguridad de las Vacunas, en su informe de diciembre de 2019, ha llegado a la conclusión de que "los datos no indicaron un riesgo significativamente mayor de intususcepción durante los períodos de riesgo posteriores a la vacunación que en el período de referencia para el ROTAVAC". (http://www10.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Dec_2019/en/).

Sin embargo, se aconseja que los proveedores de servicios de salud controlen a cualquier síntoma que sugiera la presencia de IS, por ejemplo, vómito continuo, sangre en las heces y bulto abdominal o distensión del abdomen. Se debe aconsejar a los padres/cuidadores que informen rápidamente de tales síntomas a los proveedores de servicios de salud.

Gastroenteritis causada por rotavirus (GVGE) con el genotipo de la cepa de la vacuna, G9P [11]:

Veintidós casos de gastroenteritis causada por rotavirus G9P[11] ocurrieron después de 13,296 administraciones de **ROTAVAC®** (aproximadamente 1 evento en 600 dosis); 20 ocurrieron después de la primera dosis, 2 después de la segunda dosis, y ninguno después de la tercera dosis durante todo el seguimiento. No hubo casos graves de gastroenteritis causada por rotavirus relacionados con la G9P[11]. Puede haber dos explicaciones posibles para estos resultados: la vacuna causa una gastroenteritis poco común, y en su mayoría leve; o se detectó la diseminación de la G9P[11] en casos de gastroenteritis causada por otros patógenos no identificados. Al igual que otras vacunas, la vacunación con **ROTAVAC®** puede no resultar en una protección completa contra la gastroenteritis inducida por el rotavirus o la gastroenteritis causada por otros patógenos.

No hay datos que apoyen el uso de **ROTAVAC®** para profilaxis post-exposición.

4.5 Interacción con otros medicamentos/inmunizadores activos y otras formas de interacción

El análisis de la respuesta inmunitaria para los 3 serotipos de OPV se realizó analizando el título medio geométrico (TMG) y la proporción de sujetos que cumplían con el título protector aceptado (anticuerpo neutralizante ≥1:8) para los receptores de OPV más **ROTAVAC®** y OPV más placebo. Las TMG posteriores a la vacunación fueron comparables entre los dos grupos. De manera similar, la proporción de sujetos con titre≥1:8 fue comparable entre los grupos de **ROTAVAC®** y de placebo. En resumen, el análisis de la posvacunación reveló que los sujetos que recibieron la OPV simultáneamente con **ROTAVAC®** generaron respuestas inmunitarias comparables a los tres serotipos de polio en comparación con los que recibieron la OPV sin **ROTAVAC®**. El diseño del estudio no permitió evaluar el impacto de la OPV en las respuestas inmunitarias a **ROTAVAC®**.

En la fase III del estudio clínico, los sujetos recibieron 3 dosis de **ROTAVAC®** o placebo simultáneamente con las vacunas pediátricas DTwP, Haemophilus Influenzae Tipo b, vacuna de Hepatitis B y OPV.Las vacunas se administraron a las 6-7 semanas, ≥10 semanas y ≥14 semanas de edad. No hubo diferencias significativas en las reacciones adversas inmediatas o de seguimiento en el grupo **ROTAVAC®** o placebo.

No se han realizado estudios de interacción en lactantes con otros medicamentos. Para el uso con otras vacunas, consulte la Sección 4.2.

En la fase IV del ensayo, los sujetos recibieron 3 dosis de **ROTAVAC®** con tampón administrado 5 minutos antes sin tampón y **ROTAVAC®** y tampón administrados simultáneamente. Todas las vacunas pediátricas DTwP, Hepatitis B y OPV se administraron concomitantemente. No hubo diferencias significativas en las reacciones adversas inmediatas o de seguimiento entre los grupos.

4.6 Embarazo y lactancia

ROTAVAC® es una vacuna pediátrica y no debe ser administrada a adultos, incluyendo mujeres embarazadas. En los estudios clínicos se permitió la lactancia materna de los niños. No hubo evidencia que sugiriera que la lactancia materna redujera la protección contra la gastroenteritis causada por rotavirus conferida por **ROTAVAC®**. No hay restricciones en el consumo de líquidos del infante incluyendo la leche materna, ya sea antes o después de la vacunación con **ROTAVAC®**.

4.7 Efecto sobre la capacidad de conducir y usar máquinas: No se aplica.

4.8 Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Los datos de seguridad de los ensayos de fase I - III de **ROTAVAC®** se analizan a continuación. En general, las reacciones notificadas son similares a las notificadas en otros ensayos clínicos de vacunas contra el rotavirus.

En el estudio de escalada de dosis de fase Ib/IIa realizado con la vacuna oral contra el rotavirus (ORV) 116E en la India con 369 lactantes de 6 a 8 semanas de edad, no se demostró que ningún reacción adversa significativa estuviera asociada con la ORV 116E. Las reacciones adversas comúnmente notificadas incluyeron fiebre, vómitos y diarrea. En el estudio de eficacia de fase III más amplio realizado en la India con 6.799 lactantes de 6-7 semanas de edad, la prevalencia de las reacciones adversas inmediatas, esperadas y graves fue similar en los grupos de la vacuna y el placebo. Los análisis de las reacciones adversas esperadas mostraron una prevalencia similar de fiebre, vómitos, diarrea, tos, secreción nasal, irritabilidad y erupción cutánea. Las reacciones adversas inmediatas más comunes que se observan a los 30 minutos de la administración son vómitos y escupidas (<0,5%).

En el estudio de fase III, no se detectaron diferencias entre los grupos de **ROTAVAC®** y de placebo en las observaciones de reactogenicidad post-vacunación. Los modestos e inconsistentes desequilibrios en fiebre, diarrea y vómitos observados en el ensayo de fase Ib/IIa no se confirmaron en el ensayo de fase III, que es mucho más amplio. La menor incidencia general de reactogenicidad observada en el ensayo de fase Ib/IIa, es probablemente causada por la separación de las vacunas pediátricas de la administración de **ROTAVAC®**/placebo. Hubo mayores tasas de fiebre notificadas en el estudio de fase III cuando los sujetos recibieron las vacunas pediátricas sistemáticas concomitantemente con el **ROTAVAC®**/placebo; sin embargo, la frecuencia de la fiebre fue similar entre los grupos de **ROTAVAC®** y de placebo.

En la prueba de fase IV en la India 900 lactantes de 6-7 semanas de edad mostraron una prevalencia similar de las reacciones adversas en los tres grupos. La fiebre, la diarrea, los vómitos, la tos, el resfriado y la irritabilidad fueron las reacciones adversas más comúnmente notificadas. La distribución de las reacciones adversas fue igual entre los tres grupos de tratamiento.

En el ensayo de fase Ib/IIa no se notificaron SAE relacionadas con la vacuna. En el estudio de fase III, 925 de los 4.531 sujetos que recibieron **ROTAVAC®** (20,4%) y 499 de los 2.265 sujetos que recibieron placebo (22,0%) reportaron una SAE. Todos, excepto 3, se consideraron no relacionados con el **ROTAVAC®**/placebo; los 3 SAE posiblemente relacionados fueron sepsis y gastroenteritis (GE) en dos receptores de placebo, y urticaria en un receptor de **ROTAVAC®**.

No se observaron o reportaron SAE relacionadas con la vacuna.

Nadie murió entre los 369 sujetos en la fase Ib/IIa del estudio, y 42 sujetos murieron en la fase III; 25 de ellos entre los 4.531 sujetos (0,55%) en el grupo de **ROTAVAC®** y 17 entre los 2.265 sujetos (0,75%) en el grupo de placebo (p=0,3279). Ninguna de las muertes se consideraron relacionadas con la administración de **ROTAVAC®**/placebo.

Hubo un muerto en el ensayo de fase IV no relacionada con la administración de la vacuna.

No se observaron casos de IS en el ensayo de fase Ib/IIa. En el ensayo de fase III, se observaron seis casos confirmados de IS entre los 4.532 receptores de **ROTAVAC®** (0,13%), y dos de los 2.267 receptores de placebo (0,09%). La diferencia menor en el número de sujetos con IS no fue estadísticamente significativa (p=0,7267). No hubo informados de IS en el período de 14 días después de la vacunación; el primer caso identificado ocurrió en un sujeto con placebo, 36 días después de la tercera dosis. El primer caso informado entre los receptores de **ROTAVAC®** ocurrió 112 días después de la tercera dosis. Se identificó G1P [8] en las heces de este sujeto. Todas las reacciones de IS se resolvieron después de la reducción neumática o el enema de bario; ninguno requirió intervención quirúrgica y ninguno fue fatal.

No se informaron casos de intususcepción en el ensayo de fase IV.

Según el documento de posición de la OMS de enero de 2013, sobre las vacunas contra el rotavirus,»..... los beneficios de la vacunación contra la diarrea grave y la muerte por infección de rotavirus superan ampliamente el riesgo de intususcepción". »

Lactantes prematuros y lactantes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

No se han realizado estudios clínicos en estos grupos de población y no se dispone de datos

Datos de vigilancia postcomercialización

La vigilancia postcomercialización se está realizando. El análisis provisional de los datos recibidos para el **ROTAVAC®** ha mostrado que la fiebre, la irritabilidad y los vómitos son AE comunes seguidos de diarrea y erupción cutánea. No se han notificado casos de SAE ni de intususcepción.

Perfil de seguridad integrado

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de los estudios clínicos realizados con **ROTAVAC®** En un total de ocho ensayos clínicos se administraron aproximadamente 30000 dosis de **ROTAVAC®** a aproximadamente 10000 lactantes. En el análisis combinado de todas las pruebas clínicas en las cuales **ROTAVAC®** fue co-administrado con vacunas pediátricas sistemáticas, se observaron las siguientes reacciones adversas (recolectadas 28 días después de la vacunación) como fiebre, diarrea, vómito, pérdida de apetito, irritabilidad y tos, las cuales fueron consideradas como posiblemente relacionadas con Rotavac o podrían deberse a vacunas administradas concomitantemente.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas están listadas de acuerdo a la siguiente frecuencia:

La frecuencia se define como:

Muy común	: (≥1/10)
común	: (≥1/100,<1/10)
Poco común	: (≥1/1000,<1/100)
Raro	: (≥1/10000,<1/1000)

Datos de los ensayos clínicos, Muy común : Fiebre, Diarrea y Tos, Común: Vómitos, irritabilidad, llanto y erupción cutánea

Poco común: Pérdida de apetito/Rechazo del alimente

4.9 Sobredosis

En el ensayo de fase III, un sujeto recibió una dosis doble de **ROTAVAC®**. Este sujeto fue seguido diariamente con visitas domiciliarias durante 14 días y no se identificaron o informaron reacciones adversos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: vacunas contra la diarrea por rotavirus.

5.1 Propiedades farmacodinámicas: Eficacia protectora

5.1.1 Eficacia

Se llevó a cabo un estudio clínico multicéntrico en la India para evaluar la eficacia de **ROTAVAC®** en la prevención de la gastroenteritis causada por rotavirus grave. Se han presentado datos de eficacia de la vacuna para el primer y segundo año de vida. Los resultados de estos dos análisis fueron similares, sugiriendo que la eficacia de la vacuna persiste hasta el segundo año de vida.

La eficacia de la vacuna (EV) para la RVGE grave no vacunal fue de 56,4% [95% CI: 36,6 a 70,1] y de 34,6 [95% CI: 19,7 a 46,6] para la RVGE no vacunal, de cualquier gravedad, durante el primer año de vida. En el mismo estudio, la EV contra la RVGE no vacunal grave en el segundo año de vida fue del 49% (95% CI: 17,5 y 68,4) y del 35,0% [95% CI: 19,1 y 47,7] contra la RVGE no vacunal de cualquier gravedad.

RVGE no vacunal que requiere hospitalización y de cualquier causa

ROTAVAC® previno el 47,7% (95% CI:24,5, 63,8) de todo hospitalization≥24hrs debido a la gastroenteritis causada por rotavirus no vacunal severa. **ROTAVAC®** también fue eficaz contra la GE severa de cualquier etiología (EV=18,6% [95% CI 1,9, 32,3]).

Respuesta inmunológica

La inmunogenicidad de **ROTAVAC®** fue evaluada por el suero antirotavirus IgA ELISA.En el ensayo de fase Ib/IIa se observó una respuesta serológica (≥4) en el 89.7% de los receptores de **ROTAVAC®** (comparado con el 28,1% de los receptores de placebo). En el ensayo de fase III, la tasa de respuesta serológica observada después de la tercera dosis de **ROTAVAC®** fue de 40,3% en comparación con el 18,4% del grupo placebo.

Resumen: En el ensayo clínico de fase III, eficacia en lactantes, **ROTAVAC®**

Spanish

- Es eficaz en la prevención del RVGE severo no vacunal (croterio de valorización principal)
- Es eficaz en la prevención del RVGE severo no vacunal durante el primer año y el segundo año de vida.
- Es eficaz en la prevención del RVGE no vacunal de cualquier gravedad durante el primer y segundo año de vida.
- Ofrece una amplia protección contra los genotipos RV que más circulan en la India.
- Reduce las hospitalizaciones y la terapia de rehidratación supervisada debido a la presencia de GE grave de cualquier etiología.

La seroconversión fue comparable en los 3 grupos del ensayo de fase IV.

5.1.2 Fase III - EPI Ensayo de no interferencia
En un ensayo de fase III controlado con placebo, se determinó la consistencia de los lotes de loto en tres lotes de producción, así como la no interferencia con los antígenos del EPI en 1356 lactantes de 6 a 7 semanas de edad en el momento del reclutamiento.

En este ensayo clínico, se administró la vacuna trivalente OPV (tipos 1, 2 y 3) así como la vacuna pentavalente (DTwP, Hep B y Hib) simultáneamente con la vacuna **ROTAVAC**® con tampón. Fiebre, vómitos, diarrea, tos, apatía, secreción nasal, irritabilidad y erupción cutánea fueron los AE más comúnmente informados. No se informaron SAE relacionados con la vacuna. No se observó ni se informó de ningún caso de intususcepción en este ensayo.

Se estableció una equivalencia clínica estadística en los tres lotes de producción.
Tres dosis de **ROTAVAC**® pueden ser administradas de manera segura con tres dosis de la vacuna pentavalente y tres dosis de la OPV sin disminuir la respuesta de anticuerpos de cada componente de estas vacunas. Es bien tolerado cuando se administra con las vacunas pediátricas sistemáticas. No hubo diferencias estadísticas en la seroconversión de IgA en suero de rotavirus y en las GMT entre los tres lotes.

5.1.3 Ensayo clínico de fase IV
En un ensayo clínico separado, se evaluó el papel del tampón en 900 sujetos de tres grupos: **ROTAVAC**® con tampón administrado 5 minutos antes (300), **ROTAVAC**® sin tampón (300) y **ROTAVAC**® mezclado con tampón antes de la administración (300).

En este ensayo clínico, las vacunas OPV y Pentavalent se administraron simultáneamente. No hubo diferencias significativas en las reacciones adversas inmediatas o de seguimiento entre los grupos. La fiebre, la diarrea, los vómitos, la tos, el resfriado y la irritabilidad fueron las reacciones adversas más comúnmente notificadas. La distribución de las reacciones adversas fue igual entre los tres grupos de tratamiento.

No se observaron o reportaron SAE relacionadas con la vacuna.
Hubo un muerto en el ensayo de fase IV no relacionada con la administración de la vacuna.
No se informaron casos de intususcepción en el ensayo de fase IV

Se analizaron muestras de suero el día 0 y 84 antes y después de la vacunación para comprobar el número de sujetos con títulos inferiores a 20 y ≥20. De acuerdo con la definición de seroconversión, para la IgA específica del rotavirus, se consideran seroconvertidos los títulos de ≥20.

En este ensayo clínico no hay diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos para los siguientes parámetros:
- seroconversión
- títulos medios geométricos
- Seroconversión de 4 veces

5.2 Propiedades farmacocinéticas
No se requiere la evaluación de las propiedades farmacocinéticas de las vacunas.

5.3 Datos preclínicos de seguridad
Se llevó a cabo un estudio de toxicidad no clínica de 28 días de dosis repetidas sobre la vacuna candidata al rotavirus oral 116E de cepa viva en ratas y conejos. Los estudios de toxicidad no clínica con formulaciones que contienen títulos de virus superiores a los de la dosis humana única demostraron que la vacuna candidata Rotavirus 116E Live es segura y no induce toxicidad en ratas y conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS
6.1 Lista de excipientes
Fosfato de Potasio Monobásico, Fosfato de Potasio Dibásico, Sacarosa, L-glutamato de Potasio Monohidratado, Sulfato de Neomicina, Sulfato de Ácido de Kanamicina, Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM), Agua para Inyecciones.

6.2 Incompatibilidades
Este producto no debe mezclarse con ningún otro medicamento o agente inmunizadores activo.

6.3 Almacenamiento del ROTAVAC®
La temperatura de almacenamiento recomendada para **ROTAVAC**® es de -20°C o inferior hasta la fecha de caducidad indicada en el vial. Puede almacenarse hasta seis meses entre +2°C y +8°C.

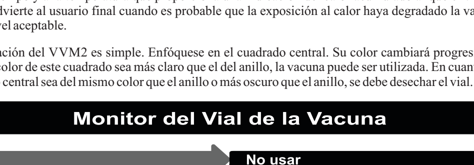
ROTAVAC® puede ser sometido a 6 ciclos de congelación-descongelación.
Es absolutamente crítico asegurar que se cumplen las condiciones de almacenamiento especificadas anteriormente. Bharat Biotech no asume ninguna responsabilidad en el caso de que **ROTAVAC**® no haya sido almacenado de acuerdo con las instrucciones de almacenamiento.

6.4 Transporte
ROTAVAC® puede transportarse a temperaturas de +2°C a +8°C usando paquetes de gel congelados a -20°C.

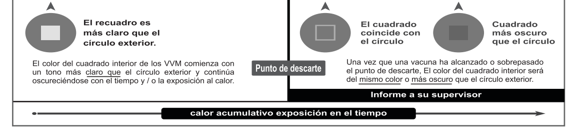
7. Presentación
ROTAVAC® se presenta en viales de vidrio USP tipo l.
5 Dosis: Vial de 2.5 mL, 10 Dosis: Vial de 5 mL

8. El monitor del Vial de vacunas2
El punto Vaccine Vial Monitor 2 (VVM2) es una parte de la etiqueta de los viales **ROTAVAC**® Es un punto sensible al tiempo y a la temperatura que proporciona una indicación del calor acumulado al que el vial ha sido expuesto. Advierte al usuario final cuando es probable que la exposición al calor haya degradado la vacuna más allá de un nivel aceptable.

La interpretación del VVM2 es simple. Enfóquese en el cuadrado central. Su color cambiará progresivamente. Mientras el color de este cuadrado sea más claro que el del anillo, la vacuna puede ser utilizada. En cuanto el color del cuadrado central sea del mismo color que el anillo o más oscuro que el anillo, se debe desechar el vial.



9. Administración de la vacuna ROTAVAC®



Fabricado por:
BHARAT BIOTECH
Lead Innovation
Bharat Biotech International Limited,
Sy. No. 230, 231 & 235, Genome Valley, Turkapally, Shamirpet Mandal, Medchal - Malkajgiri District - 500 078, Telangana State, India.
Para quejas y sugerencias sobre el producto, y cualquier evento adverso, Por favor envíe un correo electrónico a feedback@bharatbiotech.com
www.bharatbiotech.com

Fecha de última revisión: septiembre de 2023

Apenas para ser usado por um médico ou hospital habilitados ou por um laboratório.

Vacina contra o Rotavírus (viva, Oral) BP

Derivada de células Vero

ROTAVAC® Doses múltiplas

1. NOME E DESCRIÇÃO DO AGENTE DE IMUNIZAÇÃO ATIVO
A vacina contra o rotavírus (Viva, Oral) é uma vacina monovalente que contém rotavírus vivo atenuado 116E preparado em células Vero. Rotavírus são vírus RNA de cadeia dupla do gênero Reoviridae. Os rotavírus são classificados num sistema de classificação dupla com base em duas proteínas na superfície do vírus nos tipos G e P. Com base nessa nomenclatura, o Rotavírus 116E é classificado como G9P [11]. Uma dose humana única de **ROTAVAC**® contém 0,5 ml, com pelo menos [NLT] $10^{5.0}$ FFU [unidade de formação de foco] do rotavírus vivo atenuado 116E.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Lista de ingredientes e quantidades

2.1 Composição da ROTAVAC®
Cada dose de 0,5 ml (5 gotas) contém:

Ingredientes	Quantidade / 0,5 ml
Rotavírus 116E a granel, atenuada viva	NLT $10^{5.0}$ FFU
Fosfato de Potássio Monobásico BP	0,258 mg
Fosfato de Potássio Dibásico BP	0,625 mg
Sacarose BP	39 mg
L-glutamato de potássio monoidratado	1,0 mg
Sulfato de neomicina BP	15 µg
Sulfato de ácido canamicina BP	15 µg
Meio Dulbecco MEM (DMEM)	4,4 mg
Água para preparações injetáveis BP	q.s.

Intervalo de pH: 7,2 a 8,0

3. FORMA FARMACÊUTICA
A ROTAVAC® é um líquido congelado.
Na forma líquida, a vacina é geralmente cor-de-rosa e pode mudar para laranja (ou amarelo claro). Essa mudança de cor não afeta a qualidade da vacina. O produto pode conter partículas suspensas brancas após o ciclo de congelação-descongelação do recipiente final do produto. Agitação/mistura vigorosa, não dissolve a partícula. A vacina continua a ser adequada para administração.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS
4.1 Indicações terapêuticas
Apenas para uso profilático.
A **ROTAVAC**® deve ser usada na imunização ativa de latentes a partir das 6 semanas de idade na prevenção de gastroenterite por infeção por rotavírus quando administrada numa série de 3 doses.

4.2 Dosagem e modo de administração
Dosagem
A **ROTAVAC**® deve ser administrada num regime de 3 doses, com 4 semanas de intervalo, começando às 6 semanas de idade. A **ROTAVAC**® pode ser coadministrada com outras vacinas de rotina na infância (isto é, difteria, tétano e tosse convulsa [DTwP], Haemophilus Influenzae Tipo b, vacina contra hepatite B e vacina contra poliomielite oral [OPV]). Com base nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (Vacinas contra o rotavírus, documento sobre as posições da OMS, janeiro de 2013, no Relatório Epidemiológico Semanal Nº5, 2013, 88, 49-64), se as vacinas de rotina da infância forem iniciadas após as 6 semanas de idade e/ou com um intervalo de dose superior às 4 semanas a

ROTAVAC® ainda pode ser administrada com a DTwP.
O FRASCO DA ROTAVAC® DEVE SER TOTALMENTE DESCONGELADO (ATÉ ESTAR LÍQUIDO) ANTES DA ADMINISTRAÇÃO.

Recomenda-se que as crianças que recebem a **ROTAVAC**® como primeira dose completem o regime de 3 doses de **ROTAVAC**®. Não há dados sobre segurança, imunogenicidade ou eficácia quando a **ROTAVAC**® é administrada de forma intercambiável com outras vacinas contra o rotavírus.

População pediátrica
O limite máximo de idade para a programação primária de 3 doses da vacina contra o rotavírus deve ser para crianças até aos 8 meses (34 semanas) (Centro de Controlo e Prevenção de Doenças), http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-faqs.htm)

Método de administração
A ROTAVAC® destina-se apenas a uso oral e NÃO DEVE SER INJETADA.
Deve-se ter cuidado para não contaminar o conta-gotas da vacina com a saliva dos bebés.

Caso seja administrada uma dose incompleta (o bebé cospe ou regurgita a maior parte da vacina), pode ser administrada na mesma consulta de vacinação uma dose única de reposição*. O bebé pode continuar a receber as doses restantes conforme o programa. No entanto, em testes clínicos, a incidência relatada de cuspo ou vómito é de <0,5%.

*Ao critério do médico
Os frascos de doses múltiplas de **ROTAVAC**® dos quais uma ou mais doses da vacina foram removidas durante uma sessão de imunização podem ser usados em sessões de imunização subsequentes até um máximo de 28 dias após a abertura, desde que todas as condições a seguir sejam cumpridas (conforme descrito na declaração de política da OMS: Política para frascos de doses múltiplas (MDVP) Revisão 2014 WHO/IVB/14.07).

Uma vez abertos, os frascos de doses múltiplas devem ser armazenados entre + 2°C e + 8°C.
- Atualmente, a vacina é pré-qualificada pela OMS.
- A vacina foi aprovada para uso até 28 dias após a abertura do frasco, conforme determinado pela OMS

(http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/).

- O prazo de validade da vacina foi ultrapassado.
- O frasco da vacina foi e continuará a ser armazenado à temperatura recomendada; além disso, o monitor do frasco da vacina é visível no rótulo da vacina e não passou do ponto de descarte, e a vacina não foi danificada pelo congelamento.

4.3 Contraindicações
- Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina. Indivíduos que desenvolvem sintomas sugestivos de hipersensibilidade após receber uma dose da **ROTAVAC**® não devem receber doses adicionais da mesma.
- Indivíduos com imunodeficiência combinada grave (SCID). Foram reportados casos de gastroenterite associados a vacinas vivas contra o rotavírus em lactentes com SCID.
- Histórico de intussusceção (IS).

4.4 Advertências/precauções especiais
Não há dados de segurança ou eficácia disponíveis em testes clínicos relacionados com a administração da **ROTAVAC**® em bebés imunocomprometidos, bebés infetados com o VIH ou bebés com gastroenterite crónica. A administração da **ROTAVAC**® pode ser considerada se for realizada com cautela em bebés imunocomprometidos e em contato íntimo com pessoas imunodeficientes, se, na opinião do médico, a privação da vacina implicar um risco maior. Da mesma forma, infeção aguda ou doença febril pode ser motivo para atrasar a administração da **ROTAVAC**®, a menos que, na opinião do médico, a suspensão da vacina represente um maior risco. Febre baixa e infeção leve do trato respiratório superior não são contraindicações para a toma da **ROTAVAC**®.

Os dados de segurança dos testes clínicos da **ROTAVAC**® não mostraram um maior risco de IS na toma da **ROTAVAC**® quando comparados ao placebo.

A Smart Safety Surveillance na Índia, promovida pela OMS, concluiu que a análise de séries de casos autocontrolados não demonstrou um risco acrescido de intussusceção associada à vacinação com Rotavac nas duas análises separadas (https://www.worldsdg2030.org/images/White-paper-Book.pdf). Além disso, a Global Advisory Committee on Vaccine Safety (Comissão Consultivo Global sobre a Segurança das Vacinas) no seu relatório de dezembro de 2019 concluiu que "os dados não indicaram um risco significativamente maior de intussusceção durante os períodos de risco pós-vacinação do que no período de referência para a **ROTAVAC**®. (http://www10.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Dec_2019/en/).

No entanto, é aconselhável que os prestadores de cuidados de saúde acompanhem quaisquer sintomas sugestivos de IS, por exemplo, vómitos contínuos, sangue nas fezes e nódulo abdominal ou distensão do abdómen. Os pais/tutores devem informar imediatamente esses sintomas aos profissionais de saúde.

Gastroenterite por rotavírus (RVGE) com genótipo da cepa da vacina, G9P [11] :
Vinte e dois casos de gastroenterite por rotavírus G9P [11] ocorreram após 13.296 administrações da **ROTAVAC**® (aproximadamente 1 evento em 600 doses); 20 ocorreram após a primeira dose, 2 após a segunda dose e nenhum após a terceira dose durante todo o período de acompanhamento. Nenhum caso grave de gastroenterite por rotavírus foi associado à G9P [11]. Pode haver duas explicações possíveis para esses acontecimentos: a vacina causa gastroenterite rara e principalmente leve; ou existiu supressão da G9P [11] em casos de gastroenterite causada por outros patógenos não identificados. Semelhante a outras vacinas, a vacinação com a **ROTAVAC**® pode não resultar numa proteção completa contra a gastroenterite ou gastroenterite induzida por rotavírus devido a outros patógeneos.
Não existem dados para apoiar o uso da **ROTAVAC**® no caso de profilaxia pós-exposição.

4.5 Interações medicamentosas/imunizantes ativos e outras formas de interação
A análise da resposta imune para os três serotipos de 3 OPV foi realizada analisando o título médio geométrico (GMT) e a proporção de indivíduos que cumprem com o título protetor aceite (anticorpo neutralizante ≥1: 8) para os recetores de OPV mais **ROTAVAC**® e OPV mais placebo. GMTs pós-vacinação similares entre os dois grupos. Da mesma forma, a proporção de indivíduos com título ≥1: 8 foi semelhante entre os grupos **ROTAVAC**® e placebo. Em resumo, a análise da pós-imunização revelou que indivíduos que receberam OPV simultaneamente com a **ROTAVAC**® geraram respostas imunes comparáveis aos três serotipos de poliomielite em comparação com aqueles que receberam OPV sem **ROTAVAC**®. O delineamento do estudo não permitiu uma avaliação do impacto da OPV nas respostas imunes à **ROTAVAC**®.

No teste clínico de fase III, os indivíduos receberam 3 doses de **ROTAVAC**® ou placebo concomitantemente com as vacinas infantis DTwP, Haemophilus Influenzae Tipo b, vacina contra hepatite B e OPV. As vacinas foram administradas em 6-7 semanas, ≥10 semanas e ≥14 semanas de idade. Não houve diferença significativa nos eventos adversos imediatos ou de acompanhamento no grupo **ROTAVAC**® ou no grupo placebo.

Não foram realizados estudos de interação em lactentes com outros medicamentos. Para uso com outras vacinas, consulte a Seção 4.2.

Na fase IV, os participantes receberam 3 doses da **ROTAVAC**® com tampão administrada 5 minutos antes, sem tampão e **ROTAVAC**® e tampão administrados simultaneamente. Todas as vacinas infantis DTwP, Hepatite B e OPV foram administradas concomitantemente. Não houve diferença significativa nos eventos adversos imediatos ou de acompanhamento entre os grupos.

4.6 Gravidez e amamentação
A ROTAVAC® é uma vacina pediátrica e não deve ser administrada em adultos, incluindo mulheres grávidas. A amamentação de bebés foi permitida em testes clínicos. Não havia evidências que sugerissem que a amamentação reduzisse a proteção contra a gastroenterite por rotavírus conferida pela **ROTAVAC**®. Não há restrições ao consumo de líquidos da criança, incluindo leite materno, antes ou depois da vacinação com **ROTAVAC**®.

4.7 Efeito na capacidade de conduzir e usar máquinas: Não aplicável.

4.8 Reações adversas
Experiência em testes clínicos
Os dados de segurança dos testes de fase I-III da **ROTAVAC**® são discutidos abaixo. No geral, os eventos reportados são semelhantes aos reportados noutros testes clínicos de vacina contra o rotavírus.

No estudo de fase de escalonamento de dose Ib/ IIa realizado para a Vacina contra Rotavírus Oral (ORV) 116E na Índia com 369 crianças de 6 a 8 semanas de idade, não foi reportado nenhum evento adverso associado à ORV 116E. Os eventos adversos comumente reportados incluem febre, vómitos e diarreia. No estudo de eficácia de fase III maior, realizado na Índia, com 6.799 crianças de 6 a 7 semanas de idade, a prevalência de eventos adversos imediatos, solicitados e graves foi semelhante nos grupos de vacina e placebo. As análises de eventos adversos solicitados mostraram uma prevalência semelhante de febre, vómitos, diarreia, tosse, prurido no nariz, irritabilidade e erupção cutânea. Os eventos adversos imediatos comumente observados até 30 minutos após a administração são vómitos e cuspo (<0,5%).

No estudo de fase III, não foram detetadas diferenças entre os grupos **ROTAVAC**® e placebo nas observações de reatogenicidade pós-vacinação. Os desequilíbrios simples e inconsistentes de febre, diarreia e vómitos observados no estudo de fase Ib/IIa não foram confirmados no estudo muito maior de fase III. A menor incidência geral de reatogenicidade observada no estudo de fase Ib/IIa deve-se talvez à separação da toma das vacinas infantis de **ROTAVAC**®/placebo. Foram reportadas febres mais altas no estudo de fase III, quando os indivíduos receberam vacinas de rotina na infância concomitantemente com **ROTAVAC**® /placebo; no entanto, a frequência da febre foi semelhante entre os grupos **ROTAVAC**® e placebo.

No estudo de fase IV na Índia, 900 crianças de 6 a 7 semanas de idade mostraram uma prevalência semelhante de eventos adversos nos três grupos. Febre, diarreia, vómitos, tosse, gripe e irritabilidade foram os eventos adversos mais comumente reportados. A distribuição de eventos adversos foi igual entre os três grupos de tratamento.

Não foram relatados SAEs (acontecimentos adversos graves) relacionados com a vacina no estudo de fase Ib/IIa. No estudo de fase III, 925 dos 4.531 indivíduos que receberam **ROTAVAC**® (20,4%) e 499 de 2.265 indivíduos que receberam placebo (22,0%) reportaram um SAE. Todos, exceto 3, foram considerados não relacionados com a **ROTAVAC**® /placebo; os três SAEs possivelmente relacionados foram sepse e gastroenterite (GE) em dois recetores de placebo e urticária num recetor da **ROTAVAC**®.

Não foi observado/reportado nenhum SAE relacionado com a vacina.
Não foram observadas mortes entre os 369 indivíduos no estudo de fase Ib/IIa, e ocorreram 42 mortes entre os indivíduos na fase III; 25 deles entre os 4.531 indivíduos (0,55%) no grupo **ROTAVAC**® e 17 entre 2.265 indivíduos (0,75%) no grupo placebo (p = 0,3279). Nenhuma das mortes foi considerada relacionada com a administração de **ROTAVAC**®/placebo.

Houve uma morte relatada no estudo de fase IV não relacionada com a administração da vacina.
Não foram observados casos de IS no estudo de fase Ib/IIa. No estudo de fase III, houve seis casos confirmados de IS entre os 4.532 recetores da **ROTAVAC**® (0,13%) e dois dentre os 2.267 recetores do placebo (0,09%). A menor diferença no número de sujeitos com IS não foi estatisticamente significante (p = 0,7267). Não houve relatos de IS no período de 14 dias após a vacinação; o primeiro caso identificado ocorreu num sujeito recetor de placebo, 36 dias após a terceira dose. O primeiro caso relatado entre os recetores da **ROTAVAC**® ocorreu 112 dias após a terceira dose. Foi identificado G1P [8] nas fezes deste sujeito. Todos os eventos IS foram resolvidos após a redução pneumática ou enema de bário; nenhuma necessitou de intervenção cirúrgica e nenhuma foi fatal.

Não foram reportados casos de intussusceção (IS) no estudo de fase IV.
Conforme documento da posição da OMS de janeiro de 2013, sobre as vacinas contra o rotavírus, os benefícios da vacinação contra o rotavírus vs. diarreia grave e morte por infeção por rotavírus excedem largamente o risco de intussusceção. ''

Bebés prematuros e bebés com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)
Não foram realizados estudos clínicos nestes grupos de população e os dados não estão disponíveis

Dados de vigilância pós-comercialização
A vigilância pós-marketing está a decorrer. A análise interina dos dados recebidos referentes à **ROTAVAC**® apresentou febre, irritabilidade e vómitos como EAs (acontecimentos graves) comuns, seguidos de diarreia e erupção cutânea. Não houve SAEs e nenhum caso de intussusceção.

Perfil de segurança integrado
O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se nos dados dos testes clínicos realizados com a **ROTAVAC**®. Num total de oito testes clínicos, aproximadamente 30000 doses de **ROTAVAC**® foram administradas a aproximadamente 10000 crianças. Na análise conjunta de todos os testes clínicos em que a **ROTAVAC**® foi coadministrada com vacinas pediátricas de rotina, foram observadas as seguintes reações adversas (recolhidas 28 dias após a vacinação) febre, diarreia, vómitos, perda de apetite, irritabilidade e tosse, possivelmente relacionada com a **ROTAVAC**® ou devido a vacinas administradas concomitantemente.

Lista de reações adversas
As reações adversas relatadas são listadas de acordo com a seguinte frequência:
Frequência é definida como:

Muito comum	: (≥1/10)
Comum	: (≥1/100,<1/10)
Não comum	: (≥1/1000,<1/100)
Raro	: (≥1/10000,<1/1000)

Dados de testes clínicos

Muito comum	: Febre, diarreia e tosse
Comum	: Vómitos, irritabilidade, choro e erupção cutânea
Não comum	: Perda de apetite/Recusa em se alimentar

4.9 Sobredosagem
No estudo de fase III, um sujeito recebeu uma dose dupla de **ROTAVAC**®. Esse sujeito foi acompanhado diariamente com visitas domiciliárias por 14 dias e não foi identificado ou reportado nenhum evento adverso.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS
Grupo fármaco-terapêutico: vacinas contra diarreia por rotavírus.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas: Eficácia protetora

5.1.1 Eficácia
Foi realizado um teste clínico multicêntrico na Índia para avaliar a eficácia da **ROTAVAC**® na prevenção de gastroenterite por rotavírus grave. Os dados de eficácia da vacina foram apresentados para o primeiro e o segundo ano de vida. Os resultados dessas duas análises foram semelhantes, sugerindo que a eficácia da vacina persiste até ao segundo ano de vida.

A eficácia da vacina (VE) para RVGE (rotavírus/gastroenterite) grave sem vacinas foi de 56,4% [95% CI 36,6, 70,1] e 34.6 [95% CI 19.7, 46.6] para RVGE sem vacinas de qualquer gravidade, durante o primeiro ano de vida. No mesmo estudo, o VE (tratamento) contra RVGE grave sem vacinas no segundo ano de vida foi de 49% (IC95% 17,5, 68,4) e 35,0% [IC95% 19,1, 47,7] contra RVGE sem vacinas de qualquer gravidade.
RVGE sem vacinas que requer hospitalização e com qualquer causa

A **ROTAVAC**® evitou 47,7% (IC95%: 24,5, 63,8) de todas as hospitalizações ≥24 horas devido a gastroenterite por rotavírus grave sem vacinas. A **ROTAVAC**® também foi eficaz contra a GE severa de qualquer etiologia (VE = 18,6% [IC95% 1,9, 32,3]).

Resposta imune
A imunogenicidade da **ROTAVAC**® foi avaliada por soro anti rotavírus IgA ELISA. No estudo de fase Ib/IIa, foi observada uma resposta serológica (aumento de ≥4 vezes) em 89,7% dos recetores da **ROTAVAC**® (em comparação com 28,1% dos recetores de placebo). No estudo de fase III, a taxa de resposta serológica observada após a terceira dose da **ROTAVAC**® foi de 40,3% em comparação com 18,4% no grupo placebo.

Resumo: No teste clínico de fase III de eficácia em lactentes, a **ROTAVAC**®
- É eficaz na prevenção de RVGE grave sem vacinas (ponto final primário)
- É eficaz na prevenção de RVGE grave sem vacinas durante o primeiro ano e o segundo ano de vida.
- É eficaz na prevenção de RVGE sem vacinas de qualquer gravidade durante o primeiro e segundo ano de vida.
- Oferece ampla proteção contra os genótipos do RV (Rotavírus) em circulação mais comuns na Índia.
- Hospitalizações reduzidas e terapia de reidratação supervisionada devido a GE grave de qualquer etiologia.

A seroconversão foi comparável nos três grupos no estudo de fase IV.

5.1.2 Fase III - Teste sem interferência EPI
Num estudo de fase III controlado por placebo, a consistência do lote foi determinada em 3 lotes de produção, bem como a não interferência com antígenos de EPI (insuficiência pancreática) em 1356 crianças de 6 a 7 semanas na altura do registo.

Neste teste clínico, a vacina trivalente de OPV (tipos 1,2 e 3) e pentavalente (DTwP, Hep B e Hib) foi administrada concomitantemente com a **ROTAVAC**® com tampão. Febre, vómitos, diarreia, tosse, apatia, nariz a pingar, irritabilidade e erupção cutânea foram os EAs mais comumente reportados. Não foram relatados SAEs relacionados com a vacina. Não houve nenhum caso de intussusceção observado/relatado neste estudo.

A equivalência clínica estatística foi estabelecida nos três lotes de produção.
Três doses de **ROTAVAC**® podem ser administradas com tampão com três doses de vacina pentavalente e três doses de OPV sem diminuir a resposta de anticorpos para cada componente dessas vacinas. É bem tolerada quando administrada com vacinas de rotina na infância. Não houve diferença estatística na seroconversão de IgA no soro do rotavírus e nos GMTs entre os três lotes.

5.1.3 Ensaio clínico de fase IV
Num ensaio clínico separado, o papel da segurança foi avaliada em 900 indivíduos em três grupos: **ROTAVAC**® com tampão administrada 5 minutos antes (300), **ROTAVAC**® sem tampão (300) e **ROTAVAC**® misturado com tampão antes da administração (300).

Neste teste clínico, as vacinas OPV e Pentavalente foram administradas concomitantemente. Não houve diferença significativa nos eventos adversos imediatos ou de acompanhamento entre os grupos. Febre, diarreia, vómitos, tosse, gripe e irritabilidade foram os eventos adversos mais comumente relatados. A distribuição de eventos adversos foi igual entre os três grupos de tratamento.

Não foi observado/relatado nenhum SAE relacionado com a vacina.
Houve uma morte relatada no estudo de fase IV não relacionada com a administração da vacina.
Não foram relatados casos de intussusceção no estudo de fase IV

As amostras de soro foram analisadas nos dias 0 e 84, pré e pós-vacinação, para verificar o número de indivíduos com títulos inferiores a 20 e ≥ 20. Conforme a definição de seroconversão, para IgA específica ao rotavírus, os títulos de ≥20 são considerados seroconvertidos.

Neste teste clínico, não há diferença estatisticamente significante entre os três grupos para os seguintes parâmetros:
- seroconversão
- títulos médios geométricos
- seroconversão em 4 vezes

5.2 Propriedades farmacocinéticas
A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária para as vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínicos
Foi realizado um estudo de toxicidade não clínica de dose repetida por 28 dias na cepa viva 116E da vacina candidata a rotavírus oral em ratos e coelhos. Os estudos de toxicidade não clínica com formulações contendo título de vírus maior que o da dose única em humanos demonstraram que a vacina candidata ao Rotavírus 116E Viva é segura e não induziu toxicidade em ratos e coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS
6.1 Lista de excipientes
Fosfato de potássio monobásico, fosfato de potássio dibásico, sacarose, L-glutamato de potássio monoidratado, sulfato de neomicina, sulfato de ácido canamicina, Meio Dulbecco MEM, água para injetáveis.

6.2 Incompatibilidades
Este produto não deve ser misturado com outros medicamentos/agentes imunizantes ativos.

6.3 Armazenamento da ROTAVAC
A temperatura de armazenamento recomendada para a **ROTAVAC**® é de -20°C ou menos até o prazo de validade indicado no frasco. Pode ser armazenada por até seis meses entre +2°C e +8°C.

A ROTAVAC® pode ser submetida a 6 ciclos de congelamento e descongelamento.
É absolutamente essencial garantir que as condições de armazenamento especificadas acima sejam cumpridas. Bharat

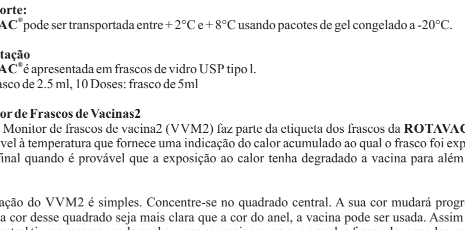
A Biotech não assume nenhuma responsabilidade no caso da **ROTAVAC**® não ter sido armazenada em conformidade com as instruções de armazenamento.

6.4 Transporte:
A ROTAVAC® pode ser transportada entre + 2°C e + 8°C usando pacotes de gel congelado a -20°C.

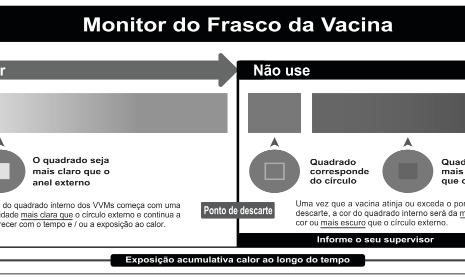
7. Apresentação
A ROTAVAC® é apresentada em frascos de vidro USP tipo l.
5 Doses: frasco de 2.5 ml, 10 Doses: frasco de 5ml

8. O Monitor de Frascos de Vacinas2
O ponto do Monitor de frascos de vacina2 (VVM2) faz parte da etiqueta dos frascos da **ROTAVAC**®. Este é um ponto sensível à temperatura que fornece uma indicação do calor acumulado ao qual o frasco foi exposto. Avisa o utilizador final quando é provável que a exposição ao calor tenha degradado a vacina para além de um nível aceitável.

A interpretação do VVM2 é simples. Concentre-se no quadrado central. A sua cor mudará progressivamente. Desde que a cor desse quadrado seja mais clara que a cor do anel, a vacina pode ser usada. Assim que a cor do quadrado central tiver a mesma cor do anel ou uma cor mais escura que o anel, o frasco deve ser descartado.



9. Administração da vacina ROTAVAC®



Fabricado por:
BHARAT BIOTECH
Lead Innovation
Bharat Biotech International Limited,
Sy. No. 230, 231 & 235, Genome Valley, Turkapally, Shamirpet Mandal, Medchal - Malkajgiri District - 500 078, Telangana State, India.
Para reclamações e sugestões sobre o produto e qualquer evento adverso, Por favor enviar e-mail feedback@bharatbiotech.com
www.bharatbiotech.com

Última data de revisão : setembro de 2023

Portuguese

Для использования только лицензированными практикующими врачами, в больнице или лаборатории.

Вакцина против ротавируса (живая, пероральная) BP

Получена из клеток Vero

ROTAVAC® Многократная доза

1. НАЗВАНИЕ И ОПИСАНИЕ АКТИВНОГО ИММУНИЗИРУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА
Вакцина против ротавируса (живая, пероральная) - это моновакцина, которая содержит суспензию живого ослабленного ротавируса 116E, приготовленного в клетках Vero. Ротавирусы - вирус с двухцепочечной РНК Reoviridae. Ротавирусы классифицируются согласно двойной системе классификации на основании двух протеинов на поверхности вируса как G и P типы. На основании номенклатуры ротавирус 116E классифицируется как G9P [11]. Одна человеческая доза **ROTAVAC**® составляет 0,5 мл и содержит не менее $10^{5.0}$ БОЕ [бляшкообразующая единица] живого ослабленного ротавируса 116E.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ
Список ингредиентов и количества

2.1 СоставROTAVAC®
Каждая доза 0,5 мл (5 капель) содержит:

Компоненты	Количество / 0,5 мл
Ротавирус 116E, живой, ослабленный	Не менее $10^{5.0}$ БОЕ
Фосфат калия однозамещенный BP	0,258 мг
Двухосновный фосфат калия BP	0,625мг
Сахароза BP	39 мг
Калия L-глютамат моногидрат	1,0 мг
Неомицина сульфат BP	15 мкг
Канамицина бисульфат BP	15 мкг
Среда Игла в модификации Дульбекко (DMEM)	4,4 мг
Вода для инъекций BP	в достаточном количестве

диапазон pH: от 7,2 до 8,0

3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФОРМА
ROTAVAC® - это жидкость в замороженной форме.
В жидкой форме обычно вакцина розового цвета и может менять цвет на оранжевый (или бледно желтый). Такое изменение цвета не влияет на качество вакцины. В продукте могут присутствовать белые взвешенные частицы после цикла замораживания-оттаивания конечного контейнера с продуктом. При энергичном встряхивании/смешивании частицы не растворяются. Вакцина по-прежнему пригодна для введения.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
4.1 Терапевтические показания
Только для профилактического использования.

ROTAVAC® показано для активной иммунизации новорожденных старше 6 недель для профилактики гастроэнтерита, вызванного ротавирусной инфекцией, при введении в качестве режима 3 дозировок.

4.2 Дозировка и способ применения
Дозировка
ROTAVAC® необходимо вводить в режиме 3 дозировок, с разницей 4 недели, начиная с возраста 6 недель. **ROTAVAC**® может вводиться одновременно с другими детскими прививками (например, против дифтерии-столбняка-коклюша [DTwP], гемофильной инфекции, гепатита B и пероральная полиовакцина [OPV]). На основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (Вакцина против ротавируса ВОЗ установочная статья, январь 2013 г. в еженедельном эпидемиологическом отчете № 5, 2013, 88, 49-64), если запланированная иммунизация ребенка начата после 6-недельного возраста и/или интервал между прививками больше 4 недель, **ROTAVAC**® может одновременно вводиться с DTwP.

ФЛАКОН ROTAVAC® ДОЛЖЕН ПОЛНОСТЬЮ ОТТАЯТЬ (ДО ЖИДКОСТИ) ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ.

Для новорожденных, которым была введена первая доза **ROTAVAC**®, рекомендуется использоваться **ROTAVAC**® для всех 3 доз. Данные относительно безопасности, иммуногенности или эффективности **ROTAVAC**® при попеременном использовании с другими вакцинами против ротавируса отсутствуют.

Дети
Верхний возрастной предел для первичной схемы 3 дозировок вакцины против ротавируса для детей составляет 8 месяцев (34 недели) (центр контроля и профилактики заболеваний, http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-faqs.htm).

Способ применения
ROTAVAC® предназначен только для перорального использования и НЕ ДОЛЖЕН ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ДЛ ИНЪЕКЦИЙ.

Необходимо следить за тем, чтобы во флакон с вакциной не попала слюна ребенка.
Если введена неполная доза (ребенок срыгнул или выплюнул большую часть вакцины) в тот же визит для вакцинации может быть введена одна дополнительная доза.* Ребенок может продолжать получать оставшиеся дозы в соответствии с календарным планом. Однако в клинических исследованиях заявленная частота срыгивания или рвоты составляет <0,5%.

*На усмотрение врача

Пузырьки **ROTAVAC**®, из которых была взята одна или несколько доз вакцины в период вакцинации, могут использоваться в последующих периодах вакцинации до максимум 28 дней после открытия, при условии, что соблюдены следующие условия (как описано в политике ВОЗ: Политика многодозных пузырьков (MDVP) редакция 2014 WHO/IVB/14.07).

После открытия пузырьки должны храниться при температуре от +2°C до +8°C.
- Вакцина предварительно квалифицирована ВОЗ.
- Вакцина утверждена для использования в течение до 28 дней после открытия пузырька, как определено ВОЗ

(http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/).

- Срок годности вакцины не истек.
- Пузырек с вакциной хранился и будет храниться при рекомендуемой температуре; более того, на этикетке вакцины виден флаконный термоиндикатор, и он не прошел точку утилизации, вакцина не была повреждена путем замораживания.

4.3 Противопоказания
- Гиперчувствительность к одному из компонентов вакцины. Лица с симптомами предполагаемой гиперчувствительности после получения дозы **ROTAVAC**® не должны получать дальнейшие дозы **ROTAVAC**®.
- Лица с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД). Для новорожденных с ТКИД заявлены случаи гастроэнтерита, связанного с вакциной против ротавируса.
- Наличие кишечной инвагинации (IS).

4.4 Специальные предупреждения / Меры предосторожности
Из клинических исследований данные относительно безопасности или эффективности относительно использования **ROTAVAC**® для новорожденных с нарушенной иммунной системой, новорожденных, инфицированных ВИЧ, или новорожденных с хроническим гастроэнтеритом отсутствуют. Необходимо соблюдать осторожности при использовании **ROTAVAC**® для новорожденных с нарушенной иммунной системой и новорожденных, которые тесно контактируют с лицами с нарушенной иммунной системой, если по мнению врача отсрочка вакцины представляет собой еще больший риск. Аналогичным образом острая инфекция или лихорадочное заболевание может быть причиной для отсрочки введения **ROTAVAC**®, если по мнению врача отсрочка вакцины не представляет собой еще больший риск. Слабое проявление лихорадки или незначительная инфекция верхних дыхательных путей не является противопоказанием **ROTAVAC**®.

Данные о безопасности из клинических исследований **ROTAVAC**® не указывают на повышенный риск развития IS для **ROTAVAC**® в сравнении с плацебо.

По результатам умного надзора за безопасностью в Индии, инициированного ВОЗ, был сделан вывод, что анализ серий самоконтролируемых случаев не показал повышенного риска интуссусцепции, связанной с вакциной Ротавак, в двух отдельных анализах (https://www.worldsdg2030.org/images/White-paper-Book.pdf). Дополнительно, Мировой консультативный комитет по вопросам безопасности вакцин в своем отчете за декабрь 2019 г. сделал вывод, что «Данные не указывают на существенно более высокий риск интуссусцепции в периоды риска после введения вакцины, чем в базисный период для РОТАВАКа. (http://www10.who.int/vaccine_safety/committee/reports/Dec_2019/en/).

Однако рекомендуется, чтобы врачи следили за проявлением каких-либо симптомов, предполагающих развитие IS, например, продолжительная рвота, кровь в стуле и вздутие живота. Родители/опекуны должны немедленно информировать врача о таких симптомах.

Ротавирусный гастроэнтерит (RVGE) с генотипом штамма вакцины, G9P [11] :
Возник 21 случай G9P[11] ротавирусного гастроэнтерита после 13,296 введений **ROTAVAC**® (примерно 1 явление на 600 доз); 20 возникло после первой дозы, 2 - после второй дозы, и ни одного после третьей дозы в течение всего периода последующего наблюдения. Серьезные случаи ротавирусного гастроэнтерита, связанные с G9P[11], отсутствовали. Для таких результатов может быть два объяснения: вакцина вызывает редкий и основном легкий гатроэнтерит; или снижение G9P[11] было обнаружено в случаях гастроэнтерита, вызванного другими неидентифицированными патогенами. Аналогично прочим вакцинам, вакцинация с использованием **ROTAVAC**® может не дать результата полной защиты от гастроэнтерита, вызванного ротавирусом или прочими патогенами.

Данные, оправдывающие использование **ROTAVAC**® для постконтактной профилактики, отсутствуют.

4.5 Взаимодействие с прочими лекарственными препаратами/активными иммунизирующими веществами и прочие формы взаимодействия
Был проведен анализ иммунной реакции для 3 OPV серотипов путем анализа среднего геометрического титра (GMT), и часть пациентов соответствовала приемлемому защитному титру (нейтрализующие антитела ⩾1:8), которые получали OPV плюс **ROTAVAC**® и OPV плюс плацебо. Между двух групп были сравнены GMT после вакцинации. Аналогичным образом, часть пациентов с титром ⩾1:8 была сравнена между группами **ROTAVAC**® и плацебо. В результате анализа после иммунизации было обнаружено, что у пациентов, которые получали OPV одновременно с **ROTAVAC**®, были развиты сравнимые иммунные реакции на все три полио серотипа в сравнении с теми, которые получали OPV без **ROTAVAC**®. Дизайн исследования не разрешал проводить оценку влияния OPV на иммунную реакцию на **ROTAVAC**®.

В клиническом исследовании этапа III пациенты получали 3 дозы **ROTAVAC**® или плацебо одновременно с детскими вакцинами против DTwP, гемофильной инфекции, гепатита B и OPV. Вакцины вводились в возрасте 6-7 недель, ⩾10 недель и ⩾14 недель. Существенная разница между непосредственно проявляющимися или проявляющими в последствии побочными явлениями в группе **ROTAVAC**® или группе плацебо, отсутствовала.

С участием новорожденных было проведено исследование взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Использование с другими вакцинами см. в Разделе 4.2.

В исследовании этапа IV пациенты получали 3 дозы **ROTAVAC**® с буфером, который вводился за 5 минут, и без буфера, а также **ROTAVAC**® и буфер вводились одновременно. Все детские вакцины против DTwP, гепатита B и OPV вводились одновременно. Существенная разница между непосредственно проявляющимися или проявляющими в последствии побочными явлениями в группах отсутствовала.

4.6 Беременность и лактация
ROTAVAC® - это детская вакцина и не должна вводиться взрослым, включая беременных женщин. В клинических исследования кормление новорожденных грудью было разрешено. Данные, предполагающие, что кормление грудью снижает защиту от ротавирусного гастроэнтерита, обеспеченную **ROTAVAC**®, отсутствуют. Ограничения относительно потребления жидкости новорожденными, включая грудное молоко, до или после вакцинации **ROTAVAC**®, отсутствуют.

4.7 Воздействие на способность управлять автомобилем или использовать машины
Не применимо.

4.8 Побочные реакции
Опыт клинических исследований
Данные о безопасности из исследований **ROTAVAC**® этапа I - III представлены ниже. В целом, заявленные события являются аналогичными тем, которые были заявлены в других клинических исследованиях вакцины против ротавируса.

ротавируса (ORV) 116E в Индии, в котором принимали участие 369 новорожденных в возрасте 6-8 недель, существенные нежелательные явления, связанные с ORV 116E, не были продемонстрированы. Общие заявляемые нежелательные явления включали жар, рвоту и диарею. В более крупном исследовании эффективности этапа III, проводимом в Индии с участием 6799 новорожденных в возрасте 6-7 недель, частота немедленных, обусловленных и серьезных нежелательных явлений была аналогичной в группах вакцины и плацебо. Анализы обусловленных нежелательных явлений показали аналогичную частоту возникновения жара, рвоты, диареи, кашля, насморка, раздражительности и сыпи. Обычно наблюдаемыми немедленными нежелательными явлениями, возникающими в течение 30 минут после введения, являются рвота и срыгивание (<0,5%).

В исследовании этапа III, разница между группами **ROTAVAC**® и плацебо в наблюдениях за реактогенностью после вакцинации не наблюдались. Незначительные и непостоянные дисбалансы в жаре, диарее и рвоте, которые были отмечены в исследовании этапа Ib/IIa, не были подтверждены в более крупном исследовании этапа III. Общая низкая частота реактогенности, отмеченная в исследовании этапа Ib/IIa, вероятнее всего вызвана отделением детских вакцин от введения **ROTAVAC**®/плацебо. Более высокая частота возникновения жара была заявлена в исследовании этапа III, когда пациенты получали плановые детские вакцины вместе с **ROTAVAC**®/плацебо; однако, частота возникновения жара была аналогичной в группах **ROTAVAC**® и плацебо.

В исследовании увеличения дозы этапа Ib/IIa, проводимого с пероральной вакциной против
В исследовании этапа IV, проводимого в Индии с участием 900 новорожденных в возрасте 6-7 недель, во всех трех группах была показана аналогичная частота возникновения нежелательных явлений. Жар, диарея, рвота, кашель, простуда и раздражительность были наиболее часто заявляемыми нежелательными явлениями. Распределение нежелательных явлений было равномерным практически по всем трем группам лечения.

В исследовании этапа Ib/IIa были заявлены СНЯ, не связанные с вакциной. В исследовании этапа III для 925 из 4531 пациентов, которые получали **ROTAVAC**® (20,4%), и для 499 из 2265 пациентов, которые получали плацебо (22,0%), были заявлены СНЯ. Все, кроме 3, считались связанными с **ROTAVAC**®/плацебо; 3 возможно связанными СНЯ были сепсис и гастроэнтерит (ГЭ) у двух пациентов из группы плацебо, и крапивница у одного пациента из группы **ROTAVAC**®.

СНЯ, связанные с вакциной, не наблюдались/не были заявлены.
Среди 369 пациентов в исследовании этапа Ib/IIa смерти не наблюдались, а среди пациентов исследования этапа III было 42 смерти; 25 из них среди 4531 пациента (0,55%) в группе **ROTAVAC**® и 17 среди 2265 пациентов (0,75%) в группе плацебо (p=0,3279). Ни одна из смертей не считалась связанной с введением **ROTAVAC**®/плацебо.

В исследовании этапа IV была заявлена одна смерть, не связанная с введением вакцины.
В исследовании этапа Ib/IIa случаи развития IS не наблюдались. В исследовании этапа III было 6 подтвержденных случаев IS, наблюдаемых среди 4532 пациентов, которые получали **ROTAVAC**® (0,13%), и два среди 2267 пациентов, которые получали плацебо (0,09%). Незначительная разница в количестве пациентов с IS не была статистически значимой (p=0,7267). Случаи IS не были заявлены в течение 14-дневного периода после вакцинации; первый случай возник у пациента группы плацебо через 36 дней после третьей дозы. Первый случай, заявленный для пациента группы **ROTAVAC**®, возник через 112 дней после третьей дозы. У этого пациента в стуле был обнаружен G1P [8]. Все IS явления были решены после пневматического понижения или бариевой клизмы; ни один случай не требовал хирургического вмешательства и не был смертельным.

В исследовании этапа IV случаи развития кишечной инвагинации не наблюдались.
В соответствии с установочной статьей ВОЗ, январь 2013 г., о вакцинах против ротавируса «…польза ротавирусной вакцинации против серьезной диареи и смерти от инфекции существенно превышает риск развития кишечной инвагинации.»

Недоношенные новорожденные и новорожденные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)
Клинические иссдедования не проводились на таких группах популяции, и данные отсутствуют.

Данные пострегистрационного наблюдения
Проводится пострегистрационное наблюдение. Промежуточный анализ данных, полученных для **ROTAVAC**®, показал, что жар, раздражительность и рвота являются общими НЯ, за которыми следуют диарея и сыпь. СНЯ и случаи развития кишечной инвагинации не были заявлены.

Интегрированный профиль безопасности
Профиль безопасности, представленный ниже, основан на данных, полученных из клинических исследований, проводимых с **ROTAVAC®.** В восьми клинических исследованиях всего было введено примерно 30000 доз **ROTAVAC**® примерно 10000 новорожденным. В сводном анализе данных всех клинических исследований, в которых **ROTAVAC**® совместно вводился с плановыми детскими вакцинами, такие нежелательные явления (сбор 28 дней после вакцинации), как жар, диарея, рвота, потеря аппетита, раздражительность и кашель наблюдались и считались возможно связанными с Rotavac, или могли возникать в результате одновременно вводимых вакцин.

Список побочных реакций
Заявленные побочные реакции перечислены в соответствии со следующей частотой:
Частота определена как:

Очень общие	: (⩾1/10)
Часто встречающиеся	: (⩾1/100,<1/10)
Необщие	: (⩾1/1000,<1/100)
Редкие	: (⩾1/10000,<1/1000)

Данные клинических исследований

Очень общие	: Жар, диарея, кашель
Часто встречающиеся	: Рвота, раздражительность, плач и сыпь
Необщие	: Потеря аппетита/Отказ от еды

4.9 Передозировка
В исследовании этапа III один пациент получил двойную дозу **ROTAVAC**®. Этот пациент наблюдался ежедневно на дому в течение 14 дней, и нежелательные явления не были выявлены или заявлены.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармако-терапевтическая группа: вакцина против ротавирусной диареи.

5.1 Фармакодинамические свойства: Профилактическая эффективность

5.1.1 Эффективность
В Индии было проведено многоцентровое клиническое исследование для оценки эффективности **ROTAVAC**® для профилактики сильного ротавирусного гастроэнтерита. Данные эффективности вакцины были представлены для первого и второго года жизни. Результаты таких анализов были аналогичными, предполагая эффективность вакцины во второй год жизни.

Эффективность вакцины (ЭВ) для серьезного невакцинного RVGE составила 56,4% [95% CI 36,6, 70,1] и 34,6 [95% CI 19,7, 46,6] для невакцинного RVGE любой степени тяжести в первый год жизни. В том же исследовании ЭВ против серьезного невакциооного RVGE во второй год жизни составила 49% (95% CI 17,5, 68,4) и 35,0% [95% CI 19,1, 47,7] для невакцинного RVGE любой степени тяжести.

Профилактика невакцинного RVGE, требующего госпитализации, и любой причины **ROTAVAC**® составила 47,7% (95% CI: 24,5, 63,8) для всех госпитализаций ⩾24 ч в результате серьезного не-вакцинного ротавирусного гастроэнтерита. **ROTAVAC**® также показывает эффективность против серьезного ГЭ любой этиологии (ЭВ=18,6% [95% CI 1,9, 32,3]).

Иммунная реакция
Иммуногенность **ROTAVAC**® была оценена с помощью сывороточного анти-ротавируса IgA ELISA. В исследовании этапа Ib/IIa серологическая реакция (⩾4-кратное увеличение) наблюдалось у 89,7% пациентов, получавших **ROTAVAC**® (в сравнении с 28,1% пациентами, получавшими плацебо). В исследовании этапа III наблюдаемая скорость серологической реакции после третьей дозы **ROTAVAC**® составила 40,3% в сравнении с 18,4% в группе плацебо.

Аннотация: В клиническом исследовании эффективности этапа III, проводимом на новорожденных, **ROTAVAC**®

- Был эффективным в профилактике серьезного не-вакционного RVGE (первичная конечная точка)
- Был эффективным в профилактике серьезного не-вакционного RVGE в течение первого и второго года жизни.
- Был эффективным в профилактике серьезного не-вакционного RVGE любой степени тяжести в течение первого и второго года жизни.
- Предлагает обширную защиту от наиболее общих RV генотипов, распространенных в Индии.
- Снизил госпитализацию и наблюдаемое восстановление ОЦК, возникающие в результате ГЭ любой этиологии.
- Сероконверсия была сравнена во всех 3 группах в исследовании этапа IV.

5.1.2 Этап III - EPI исследование отсутствия превосходства
В плацебо-контролируемом исследовании этапа III стабильность партия была определена в 3 производственных партиях, а также было определено отсутствия превосходства с EPI антигенами на 1356 новорожденных в возрасте 6-7 недель.

В данном клиническом исследовании тривалентная OPV (типы 1, 2 и 3), а также пентавалентная (DTwP, Hep Bи Hib) вакцины вводились одновременно с **ROTAVAC**® с буфером. Жар, рвота, диарея, кашель, вялость, насморк, раздражительность и сыпь были наиболее часто заявляемыми НЯ. СНЯ, связанные с вакциной, заявлены не были. В данном исследовании случаи кишечной инвагинации не наблюдались/не были заявлены.

По всем трем производственным партиям была установлена статистически клиническая эквивалентность.

Три дозы **ROTAVAC**® могут безопасно вводиться с тремя дозами пентавалентной вакцины и тремя дозами OPV без уменьшения реакции антител на каждый компонент таких вакцин. Вакцина хорошо переносится при введении с плановыми детскими вакцинами. Среди трех партий клиническая разница между сероконверсией ротавируса в сыворотке IgA и GMT не наблюдалась.

5.1.3 Клиническое исследование этапа IV
В отдельном клиническом исследовании роль буфера была оценена на 900 пациентах в трех группах: **ROTAVAC**® с буфером, вводимым за 5 минут до (300), **ROTAVAC**® без буфера (300) и **ROTAVAC**®, смешанный с буфером перед введением (300).

В данном клиническом исследовании OPV и пентавалентная вакцины вводились одновременно. Существенная разница между непосредственно проявляющимися или проявляющими в последствии побочными явлениями в группах отсутствовала. Жар, диарея, рвота, кашель, простуда и раздражительность были наиболее часто заявляемыми нежелательными явлениями. Распределение нежелательных явлений было равномерным практически по всем трем группам лечения. СНЯ, связанные с вакциной, не наблюдались/не были заявлены.

В исследовании этапа IV была заявлена одна смерть, не связанная с введением вакцины.
В исследовании этапа IV случаи развития кишечной инвагинации не наблюдались.

Образцы сыворотки были проанализированы на 0 и 84 день до и после вакцинации для проверки количества пациентов с титрами меньше 20 и ≥20. В соответствии с определением сероконверсии для IgA, специфичного для ротавируса, титры ≥ 20 считаются сероконвертированными.

В данном клиническом исследовании между тремя группами статистически существенная разница не наблюдалась для следующих параметров:
- сероконверсия
- среднее геометрического титра
- 4-кратная сероконверсия

5.2 Фармакокинетические свойства
Для вакцин оценка фармакокинетических свойств не требуется.

5.3 Доклинические данные безопасности
28-дневное повторное неклиническое исследование токсичности дозы пероральной вакцины против ротавируса живого штамма 116E было проведено на крысах и кроликах. Неклинические исследования токсичности с рецептурой, содержащей титр вирусы выше, чем в разовой человеческой дозе, доказали, что живая вакцина ротавируса 116E является безопасной и не оказывает токсичности на крыс и кроликов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список вспомогательных веществ
Фосфат калия однозамещенный, двухосновный фосфат калия, сахароза, калия L-глютамат моногидрат, неомицина сульфат, канамицина бисульфат, среда Игла в модификации Дульбекко (DMEM), вода для инъекций.

6.2 Несовместимость
Данный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами/активными иммунизирующими веществами.

6.3 Хранение ROTAVAC®
Рекомендуемая температура хранения **ROTAVAC**® -20°C или ниже до истечения срока годности, указанного на пузырьке. Можно хранить в течение шести месяцев при температуре от +2°C до +8°C.

ROTAVAC® может подвергаться 6 циклам заморозки-разморозки.
Абсолютно важным является гарантия соблюдения условий хранения, указанных выше. Bharat

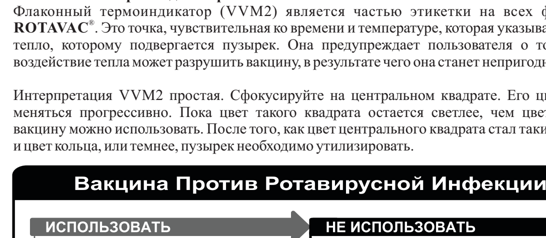
Biotech не несет ответственности, если **ROTAVAC**® хранится не в условиях, соответствующих инструкциям хранения.

6.4 Транспортировка: ROTAVAC® можно транспортировать при температуре от +2°C до +8°C при использовании замороженных пакетов с гелем температурой -20°C.

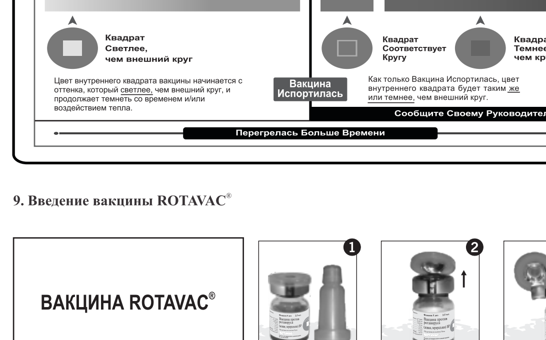
7. Форма выпуска
ROTAVAC® выпускается в стеклянных флаконах USP типа 1. 5 доз
флакон 2,5 мл, 10 доз
флакон 5 мл

8. Флаконный термоиндикатор 2
Флаконный термоиндикатор (VVM2) является частью этикетки на всех флаконах **ROTAVAC**®. Это точка, чувствительная ко времени и температуре, которая указывает общее тепло, которому подвергается пузырек. Она предупреждает пользователя о том, когда воздействие тепла может разрушить вакцину, в результате чего она станет непригодной.

Интерпретация VVM2 простая. Сфокусируйте на центральном квадрате. Его цвет будет меняться прогрессивно. Пока цвет такого квадрата остается светлее, чем цвет кольца, вакцину можно использовать. После того, как цвет центрального квадрата стал таким же, как и цвет кольца, или темнее, пузырек необходимо утилизировать.



9. Введение вакцины ROTAVAC®



Производитель:
BHARAT BIOTECH
Lead Innovation
Bharat Biotech International Limited,
Sy. No. 230, 231 & 235, Genome Valley, Turkapally, Shamirpet Mandal, Medchal - Malkajgiri District - 500 078, Телангана, Индия.
Жалобы и предложения относительно продукта и возможных побочных эффектах,
пожалуйста, отправьте электронное письмо по адресу
feedback@bharatbiotech.com
www.bharatbiotech.com

Дата последней ревизии: сентябрь 2023 г.

Russian