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. Rotavirusses are double-stranded RNA virus of the genus Reovirdae. 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 FFU [Focus Forming Unit] of live attenuated rotavirus 116E.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

List of ingredients and quantity

2.1 Composition of ROTAVAC®

Each dose of 0.5 mL (5 Drops) contains:

Ingredients	Quantity / 0.5 mL
Vero cell-derived 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	NMT 30 µg
Kanamycin Acid Sulphate BP	NMT 20 µg
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 vaccine 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 safety and efficacy in the 3 doses 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-faq.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 warnings/ 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 gastrointestinal disorders. 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.worldpdi2030.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 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 (seroralizing 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 prophylactic 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-II trials of **ROTAVAC®** is discussed below. Overall the events reported are similar to those reported in other rotavirus vaccine clinical trials.

In the phase IIb/IIIa dose escalation study conducted on Oral Rotavirus Vaccine (ORV) 116E in India with 369 infants of 6-9weeks age, no significant serious adverse events (SAE) were reported 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 5,799 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 moderate and incontinent stool frequencies in fever, diarrhoea and vomiting noted in the phase IIb/IIIa trial were not confirmed in the much larger phase III trial. The overall lower incidence of reactogenicity noted in the phase IIb/IIIa 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 where subjects received 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 IIb/IIIa 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 events were considered not related to **ROTAVAC®** by the investigator. The reported 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 reported in the 369 subjects in the phase IIb/IIIa 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 the 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 IIb/IIIa 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 days 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, hospitalization was required for five subjects.

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 diarrhoeal and death from diarrhoea in infants 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 these clinical trials, the proportion 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 concurrently 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 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 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. This was a randomized, double blind, placebo controlled trial in which **ROTAVAC®** was co-administered with routine paediatric vaccines, the following adverse reactions (collected 28 days post vaccination) like fever, irritability and vomiting were observed and considered as possibly related to **ROTAVAC®**.

Vaccine efficacy (VE) for severe non- vaccine RVGE was 56.4% [95% CI 36.6, 70.1] and 38.6 [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 vaccine-specific RVGE was 49% [95% CI 7.1, 71.5] and for vaccine-specific RVGE of any severity was 35.9% [95% CI 19.1, 47.7] against non-vaccine RVGE requiring hospitalisation and of any cause

ROTAVAC® prevented 47.7% (95% CI: 24.5, 63.8) of all hospitalization2-24hrs 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. The immune response to **ROTAVAC®** in the phase IIb/IIIa trial was comparable between the two groups (≥6-fold increase) was seen in 89.7% of **ROTAVAC®** recipients (compared to 28.1% of placebo recipients). In the phase III trial, the observed seroligical 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®**

- Inefficacious in the prevention of severe non-vaccine RVGE during the first year and second year of life.
- Inefficacious in the prevention of severe 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 hospitalizations 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. Trivalent OPV, Pentavalent vaccine, cough, liofleuroma, 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, **ROTAVAC®** 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.

5.6 Pregnancy and lactation

ROTAVAC® is a prophylactic 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®**.

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

5.8 Adverse Reactions

Clinical Trial Experience

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

In the phase IIb/IIIa dose escalation study conducted on Oral Rotavirus Vaccine (ORV) 116E in India with 369 infants of 6-9weeks age, no significant serious adverse events (SAE) were reported 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 5,799 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 moderate and incontinent stool frequencies in fever, diarrhoea and vomiting noted in the phase IIb/IIIa trial were not confirmed in the much larger phase III trial. The overall lower incidence of reactogenicity noted in the phase IIb/IIIa 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 where subjects received 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 IIb/IIIa 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 events were considered not related to **ROTAVAC®** by the investigator. The reported 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 reported in the 369 subjects in the phase IIb/IIIa 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 the 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 IIb/IIIa 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 days 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, hospitalization was required for five subjects.

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 diarrhoeal and death from diarrhoea in infants 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 these clinical trials, the proportion 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 concurrently administered vaccines.

5.2 Composition of ROTAVAC®

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

Ingrédients	Quantité / 0,5 ml.
Rotavirus dérivé de cellules Vero 116E bulk, atténué vivant	NLT $10^{5.0}$ FFU
Phosphate de potassium monobasique BP	0,258 mg
Phosphate de potassium dibasique BP	0,625 mg
Saccrose BP	39 mg
L-glutamate de potassium monohydrate	1,0 mg
Sulfate de néomycine BP	NMT 30 µg
Sulfate acide de kanamycine BP	NMT 20 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 congelé.

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 fini en flacon unique 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. DONNÉES 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 (i.e.-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 DE LIQUIDE) AVANT L'ADMINISTRATION.

Il est recommandé que le nourrisson qui a reçu **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 sécurité et l'efficacité pour le calendrier primaire de 3 doses du vaccin contre le rotavirus doit être administrée à partir de l'âge de 8 mois (34 semaines) (Centres de contrôle et de prévention des maladies, http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-faq.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.

Au cas où une incomplète dose 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 réutilisés par la suite pendant un maximum de 28 jours après ouverture, à condition que toutes les conditions suivantes soient remplies (comme décrit dans la déclaration de politique générale de l'OMS/Publipsac 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 est préqualifié par l'OMS à ce jour.
- 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, la 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 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 **ROTAVAC®** à des nourrissons immunodéprimés, à des nourrissons contaminés par le VIH ou à des nourrissons atteints de gastroentérite chronique. L'administration de **ROTAVAC®** peut être envisagée avec prudence chez des 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 fièble 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.worldpdi2030.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 pas un risque 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 de informer rapidement les prestataires 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 causés par d'autres agents pathogènes non identifiés. Comme pour les autres vaccins, la vaccination 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 VPO plus **ROTAVAC®** et du OVP plus placebo.Les MGT post-vaccination étaient comparables entre les deux groupes. De même, la proportion de sujets ayant atteint le titre ≥1:8 était comparable entre les groupes **ROTAVAC®** et placebo.En résumé, l'analyse de la post-immunisation a révélé que les sujets ayant reçu le VPO 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 6-7 semaines, ≥10 semaines et ≥14 semaines. Il n'y avait aucune différence significative dans les événements indésirables immédiats ou 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.

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 IIb/IIa sur l'augmentation de la dose du vaccin contre le rotavirus oral (VRO) 116E menée en Inde auprès de 369 nourrissons âgés de 6-9 semaines, aucun événement indésirable grave n'a été associé au VRO 116E. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la fièvre, les vomissements et la diarrhée.Dans l'essai de phase III plus grande d'efficacité de phase III menée en Inde auprès de 5 799 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-vaccinales.Les fréquences modérées et irrégulières dans la fièvre, la diarrhée et les vomissements noté dans l'essai de phase IIb / IIa n'ont pas été confirmés dans l'essais de phase III plus grande encore.L'incidence globale plus faible de réactogénicité signalée dans l'essai de phase IIb / 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 groupes en ce qui concerne la fièvre, les vomissements, la toux, le rhume et l'irritabilité étaient les effets indésirables les plus souvent signalés.La répartition des effets indésirables était équitable 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 IIb/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®** par le chercheur. Les 3 effets indésirables graves possibilisant 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 IIb/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 ce des décès n'a été jugé lié à l'administration du **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

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) BP é uma vacina que contém rotavírus vivo atenuado 116E preparado em células Vero. Rotavírus são vírus RNA de cadeia dupla do gênero Reovírdae. Os rotavírus são classificados num sistema de classificação duplo 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 $[N.1]^{10^6}$ 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 (1 gotas) contém:

Ingredientes	Quantidade / 0,5 ml
Rotavírus 116E derivado de células Vero, vivo, atenuado	$\geq N.1 \times 10^{6}$ 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 monohidratado	1,0 mg
Sulfato de neomicina BP	NMT 30 µg
Sulfato de sódio anhidro BP	NMT 20 µg
Meio Dulbecco (MEM)	4,4 mg
Água para preparações injetáveis BP	q.s.

Intervalo de pH: 7,2 a 8,0

3. FORMA FARMACÊUTICA

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 brancas/opacas após o ciclo de congelação-descongelação do recipiente final do produto. Agitação/mistura vigorosa, não dissolve a partícula. A vacina contém um líquido claro após descongelamento e agitação.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Apenas para uso profilático.

A **ROTAVAC** deve ser usada na imunização ativa de lactentes a partir dos 6 semanas de idade na prevenção de gastroenterite por rotavírus quando administrada numa série de 3 doses.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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 (tais como difteria, tétano e tosse convulsa [DTaP], *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 (ou com um intervalo de dose superior a 4 semanas a

ROTAVAC ainda pode ser administrada com a DTaP.

O FRASCO DA ROTAVAC DEVE SER TOTALMENTE DESCONGELADO (ATÉ ESTAR LÍQUIDO) ANTES DA ADMINISTRAÇÃO.

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

População especial

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) [27 dias de idade] (Período de Promoção de Doença), (http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en).

Método de administração

ROTAVAC deve ser usada como uma vacina 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 de substituição. O bebé pode continuar a receber as doses restantes conforme o programa. No entanto, em testes clínicos, a incidência de vómitos foi de cerca de 0,5%.

**Ao critério do médico*

Os frascos de doses múltiplas de **ROTAVAC** dos quais uma ou mais doses da vacina foram retiradas 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: Políticas para frascos de doses múltiplas (MDVP) Revisão 2014 WHO/IVB/14.07).

Uma vez aberto, os frascos de doses múltiplas devem ser armazenados entre + 2°C e + 8°C.

- Anaidrome, a vacina ainda está qualificada pela OMS.
- A vacina foi aprovada para uso até 28 dias após a abertura do frasco, conforme determinada 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 intussuscepção (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 infectados com o VIH ou bebés com desnutrição. Não se recomenda a administração da **ROTAVAC** pode ser considerada se for realizada com cautela em bebés imunocomprometidos e em contato próximo com pessoas imunodeficientes, se, na opinião do médico, a privação da vacina implicar um risco maior. Da mesma forma, infeção agida 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 de 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, conclui que a análise de séries de casos autocontrolados não demonstrou um risco acrescido de intussuscepção associada à vacinação com Rotarix nas duas análises separadas (https://www.worldhealth2030.org/images/White-paper-Book.pdf). Além disso, a Global Advisory Committee on Vaccine Safety (Comissão Consultiva Global sobre a Segurança das Vacinas) no seu relatório de dezembro de 2019 conclui que "os dados não indicaram um risco significativamente maior de intussuscepção durante os períodos de risco pós-vacinação do que no período de referência para a **ROTAVAC**" (http://www.t0.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 abdomen. Os pais/tutores devem informar imediatamente esses sintomas aos profissionais de saúde.

Gastroenterite por rotavírus (RVGE) com genótipo do capsídeo da vacina, G9P[11]:

Vírus é dois casos de gastroenterite por rotavírus (RVGE) [11] ocorreram após 13.296 administrações da **ROTAVAC** (aproximadamente 1 evento em 600 doses). 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 alguma eficácia específica do genótipo para esses acontecimentos: a vacina causa gastroenterite rara e principalmente leve; ou existia 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 protegão completa contra a gastroenterite ou gastroenterite induzida por rotavírus devido a outros patógenos.

Não existem dados para apoiar o uso da **ROTAVAC** em doses de profilaxia pós-exposição.

4.5 Interações medicamentosas/imunizantes ativos e outras formas de interação

A análise da resposta imune para os três sorotipos de 3 GPV foi realizada analisando o título médio geométrico (GMT) e a proporção de indivíduos que camprem com o título protector acelle (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 ainda não é conhecida em indivíduos que receberam OPV simultaneamente com a **ROTAVAC** gerarem respostas imunes comparáveis aos três sorotipos de poliomielite em comparação com aqueles que receberam OPV sem **ROTAVAC**. O deliberamento 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, 210 semanas e 214 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 de **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 todos os estudos clínicos. Não há dados que indiquem que a **ROTAVAC** reduzirá a protegão conta a gastroenterite por rotavírus conferida pela **ROTAVAC**. Não há restrições ao consumo de líquidos e/ou alimentos, 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

Experiências com ensaios clínicos

Os dados de segurança dos testes de fase I/II de **ROTAVAC** são discutidos abaixo. Não foram observadas reportados não-específicos nos seguintes sentres 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 foram diarreia. Nos estudos de fase III/IV, 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 mostram uma prevalência semelhante de febre, vómitos, diarreia, tosse, prurido no nariz, irritabilidade e coágulos cutâneos. 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 rotagrovídeo/diarreia, vómitos inadequáveis e inconsolável de febre, diarreia e vómitos observados no estudo de fase Ib/IIa não foram confirmadas no estudo muito maior de fase III. A menor incidência geral de rotagrovídeo/diarreia observada no estudo de fase Ib/IIa deve ser talvez a segurança da toma das vacinas infantis da **ROTAVAC** placebo. Foram reportadas febres mais altas no estudo de fase III, quando os indivíduos receberam vacinas de rotina na infância concomitantemente, e a prevalência de febre foi semelhante entre os grupos **ROTAVAC** e placebo.

No estudo de fase IV no 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 comumentes. A diferença de eventos adversos de fase III foi semelhante em três grupos de tratamento.

Não foram relatados SAEs (acontecimentos adversos graves) relacionados com a toma 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 1,26% reportados não relacionados com a **ROTAVAC** "placebo; os três SAEs possivelmente relacionados foram sepse e gastroenterite (GE) em dois recetores de placebo e artralgia em recetores **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 10.116 indivíduos na fase III, 25 dos entre os 7.531 (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 da **ROTAVAC** pelos investigadores.

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 4.531 indivíduos que receberam a **ROTAVAC** versus um caso no grupo placebo (0,09%). A maior 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. Os primeiros casos relatados ocorreram logo após a primeira dose. O primeiro caso relatado entre os recetores da **ROTAVAC** ocorreu 112 dias após a terceira dose. Todos os casos de IS foram graves. Todos os exames IS foram realizados após a rotação pneumática ou enema de bário; nenhuma necessitou de intervenção cirúrgica e nenhuma foi fatal.

Não foram reportados casos de intussuscepção (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 intussuscepção.

Bebés prematuros e bebés com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH)

Não foram identificados novos 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** apresenta boa estabilidade e vínculos como EA (acontecimentos graves) comuns, seguidos de diarreia e erupção cutânea. Não houve SAEs e nenhum caso de intussuscepção.

Perfil de segurança integrado

O perfil de segurança integrado abaixo baseia-se nos dados 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 (recibidas 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

Acontecimentos adversos relatados são listadas de acordo com a seguinte frequência:

Frequência é definida como:

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

Dados de testes clínicos

Muito comum	Febre, diarreia
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 vistas a detetar quaisquer EA. Não foi relatado nenhum EA relacionado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: 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 (GRV). Os dados de eficácia da vacina foram provenientes de um ensaio de 2 anos e meio de vida. Os resultados dessas duas análises foram semelhantes, sugerindo que a eficácia da vacina protege até as crianças mais novas.

A eficácia da vacina (VE) para RVGE (rotavírus/gastroenterite) grave sem vacinas foi de 56,4% [95% CI 36,6, 70,1] e 54,0 [95% CI 19,7, 46,6] para RVGE sem vacinas de qualquer gravidade, durante o primeiro ano de vida. No mesmo estudo, a VE (rotavírus/gastroenterite) grave com **ROTAVAC** foi semelhante ao longo da vida fo 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 ocorreu após administração de vacinas de rotina foi

ROTAVAC evitou 47,7% (IC95%: 24,5, 63,8) de todas as hospitalizações 2-24 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 seroativa (aumento de 4ª 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 seológica observada após a terceira dose da **ROTAVAC** foi de 46,7% 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 de qualquer gravidade durante o primeiro segundo ano de vida.
- Oferece ampla protegão contra os genótipos de RV (Rotavírus) em circulação mais comuns na Índia.
- Hospitalizações reduzidas e terapia de reidratação/supervisionada devido a GE grave de qualquer etiologia.

Portuguese

Для использования врачами, прошедшими подготовку, или больницами или лабораториями.

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 типа. На основании номенклатуры ротавирус 116E классифицируется как G9P [11]. Одна человеческая доза **ROTAVAC** составляет 0,5 мл и содержит не менее 10^{6} БОЕ [бляшкообразующая единица] живого ослабленного ротавируса 116E.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Список ингредиентов и количества

2.1 Состав ROTAVAC

Каждая доза 0,5 мл (5 капель) содержит:

Компоненты	Количество / 0,5 мл
Ротавирус 116E, полученный из клеток Vero, живой, ослабленный	Не менее 10^{6} БОЕ
Фосфат калия однозамещенный BP	0,258 мг
Двузамещенный фосфат калия BP	0,625 мг
Сахароза BP	39 мг
Калия L-глютамат моногидрат	1,0 мг
Неомицина сульфат BP	НМТ 30 мкг
Канамицина бисульфат BP	НМТ 20 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 показана для активной иммунизации новорожденных старше 6 недель для профилактики гастроэнтерита, вызванного ротавирусной инфекцией, при введении в качестве разовой 3-дозовой.

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 [DTaP], гемофильной инфекции, гепатита В и пероральная полиовакцина [OPV]). На основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (Вакцина против ротавируса ВОЗ установочная статья, январь 2013, Еженедельный эпидемиологический отчет No5, 2013, 88, 49-64), если запланированная иммунизация ребенка начата после 6-недельного возраста и/или интервал между последовательными дозами в 4 недели, можно использовать вводимую с DTaP/

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

Для новорожденных, которым была введена первая доза **ROTAVAC**, рекомендуется использовать **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) [27 дней] (период профилактики заболевания), http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/sage_rotavirus_background_paper_2013.pdf).

Способ применения

ROTAVAC предназначен только для перорального использования и НЕ ДОЛЖЕН ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ.

Необходимо следить за тем, чтобы не бросить в вакцинной не попала слюна ребенка.

Если вводя неполная доза (ребенок срыгивает или выплевывает большую часть вакцины) в тот же визит для вакцинации может быть введена доза дополнительная доза.* Ребенок может продолжить получать оставшиеся дозы согласно с календарным планом. Однако в клинических исследованиях заявленная частота срыгивания или рвоты составляет <0,5%.

**На усмотрение врача*

Пузырьки **ROTAVAC**, из которых была взята доза или несколько доз вакцины в перорал вакцинации, могут использоваться в последующих периодах вакцинации до истечения 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 хранится при температуре от +2°C до +8°C.

- Вакцина продолжает оставаться пригодной.
- Вакцина утверждена для использования в течение до 28 дней после открытия, 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 видно фланговый 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 приема первой 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 (ИИ).

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 гастроэнтритом отсутствуют. Необходимо соблюдать осторожность 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 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 указывает на повышенный риск развития IS для **ROTAVAC** в сравнении с placebo.

По результатам умного надзора за безопасностью в Индии, инициированного ВОЗ, был сделан вывод, что анализ серий самоконтролируемых случаев не показал повышенного риска интуссусепции, связанной с вакциной Ротарикс, в двух отдельных анализах (https://www.worldhealth2030.org/images/White-paper-Book.pdf). Дополнительно, Мировой консультативный комитет по безопасности вакцин в своем отчете за декабрь 2019 г. сделал вывод, что «Данные не указывают на существенно более высокий риск интуссусепции в периоды риска после введения вакцины, чем в базовый период для ROTABAEA». (http://www.t0.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 должны немедленно сообщить медицинскому персоналу о таких симптомах.

Ротавирусный гастроэнтерит (RVGE) с генотипом штамма вакцины, G9P[11]:

Вспышка 21 случай G9P[11] ротавирусного гастроэнтрита после 13.296 введений **ROTAVAC** (примерно 1 вспышка на 600 доз). Произошло 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. Эта специфическая эффективность генотипа может быть связана с редкой и основном легкой гастроэнтритом; или снижение G9P[11] было обнаружено в случаях гастроэнтритом, вызванного другими неидентифицированными патогенами. Аналогично прочим вакцинации, вакцинация с использованием **ROTAVAC** может не дать результата полной защиты от гастроэнтерита, вызванного ротавирусом или прочими патогенами.

Данные, отправляющие использование **ROTAVAC** для постэкспозиционной профилактики, отсутствуют.

4.5 Взаимодействие с прочими лекарственными препаратами/активными иммунизирующими веществами и прочие формы взаимодействия

Был проведен анализ иммунной реакции на три сероотипа путем анализа среднего геометрического титра (GMT) и пропорции лиц, которые получили ОРВ плюс **ROTAVAC** и ОРВ плюс placebo. Между двух групп были сравнены GMT после вакцинации. Аналогичным образом, пропорция лиц с титром ≥1:8, которые получили **ROTAVAC** и placebo. В результате анализа после иммунизации было обнаружено, что у здоровых, которые получали ОРВ одновременно с **ROTAVAC**, были развиты сравнимые иммунные реакции на все три полио сероотипа в сравнении с теми, которые получали ОРВ без **ROTAVAC**. Дизайн исследования не разрешал проведеку оценку влияния ОРВ на иммунную реакцию на **ROTAVAC**.

В клиническом исследовании этапа III пациенты получали 3 дозы **ROTAVAC** или placebo одновременно с детскими вакцинами против DTwP, гемофильной инфекции, гепатита В и ОРВ. Вакцинации проводились в возрасте 6-7 недель, 210 недель и 214 недель. Существенная разница между непосредственно проявляющимися или проявляющимися в последствии побочными эффектами в группы отсутствовала.

4.6 Беременность и лактация

ROTAVAC - это детская вакцина и не должна вводиться взрослым, включая беременных женщин. В клинических исследованиях грудное вскармливание допускалось для всех детей. Данные, предполагающие, что молоко/корзине грудью снижает защиту от ротавирусного гастроэнтерита, обеспечиваемую **ROTAVAC**, отсутствуют. Ограничения относительно потребления 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 сообщения 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 побочные эффекты, связанные с ORV 116E, не были продемонстрированы. Общие заявленные 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 ротавирусной диареей/рвотой после вакцинации не наблюдалась. Начиная с менее выраженных диареи/рвоты в жаре, диареи 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 отдаленно детских вакцин от ротавируса **ROTAVAC**/placebo. Более высокая частота возникновения жара была заявлена в исследовании этапа III, когда пациенты получали одновременно детские вакцины против ротавируса **ROTAVAC** и placebo.

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 заявленными нежелательными явлениями. Распределение нежелательных явлений было равномерным практически по всем трем группам лечения.

В исследовании этапа Ib/IIa была заявлена СНЯ, не связанная с вакциной. В исследовании этапа III для 925 из 4531 пациентов, которые получили **ROTAVAC** (20,4%), и для 499 из 2265 пациентов, которые получали placebo (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 артралгия у одного пациента из группы **ROTAVAC**.

СНЯ, связанные с вакциной, не наблюдались в ходе была заявлена.

Среди 369 пациентов, которые получили **ROTAVAC** в исследовании, в 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 placebo (p=0,3279). На одно из смертей не считались связанной с введением **ROTAVAC**/placebo.

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 placebo (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 являются были решены после

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 титром больше или равно 20 в 8. В соответствии с определением серологическим для IgA, специфичного для ротавируса, титры ≥ 20 считаются серологическим.

В данном клиническом исследовании между тремя группами статистически существенная разница не наблюдалась для следующих параметров:

- серологическая
- среднее геометрического титра
- 4-кратная серологическая

5.2 Фармакологические свойства

Для вакцины фармакологических свойств не требуется.

5.3 Доклинические данные безопасности

28-дневное повторное токсическое исследование токсичности доза пероральной вакцины против ротавируса у крысы штамма 116E было проведено на крысах и кроликах. Токсическое исследование токсичности с репиптрой, содержащей тип вируса вакцине, имеет на разной чувствительной дозе, доказала, что вакцина против ротавируса 116E является безопасной и не оказывает токсичности на крыс и кроликов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Список вспомогательных веществ

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

6.2 Несовместимость

Вакцина против ротавируса не 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 к цикам заморозки-разморозки.

Абсолютно вакцина является гарантия соблюдения условий хранения, указанных выше. Bharat Biotech не несет ответственности, если **ROTAVAC** хранится не в условиях, соответствующих рекомендуемым условиям.

6.4 Транспортировка:

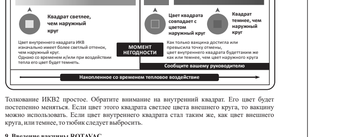
ROTAVAC можно транспортировать при температуре от +2°C до +8°C при использовании замороженных пакетов с гелем температурой -20°C.

7. Форма выпуска

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

8. Индикатор Контроля Вакцины 2

Фланговые температурные индикаторы (ИКВ2) нанесены на этикетке вакцины **ROTAVAC**, поставляемой Bharat Biotech International Limited. Цветная точка на этикетке фланг обозначается как ИКВ2. Данная точка чувствительна к времени и температуре и отображает суммарное количество тепла, к которому были подвержены вакцины. Точка предусматривает конечного пользователя о том, что воздействие тепла, вероятно, привело к ухудшению качества вакцины сверх допустимого уровня.


Индикатор Контроля Вакцины (ИКВ)
ИСПОЛЬЗОВАТ