To be sold by retail on the prescription of a Registered Medical Practitioner only

Rotavirus Vaccine (Live, Oral) BP

VERO CELL DERIVED

ROTAVAC 5D®

1. NAME AND DESCRIPTION OF THE ACTIVE IMMUNIZING 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 5D®** is 0.5 mL containing not less than [NLT] $10^{5.0}$ FFU [Focus Forming Unit] of live rotavirus 116E.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Composition :	
Each dose of 0.5 mL (5 Drops) contains:	
Vero cell derived Rotavirus 116E bulk, Live attenuated	NLT $10^{5.0}$ FFU
Neomycin Sulphate BP	15 µg
Kanamycin Acid Sulphate BP	15 µg
Sucrose BP	0.25 gms
Trehalose BP	2.5 mg
Lactalbumin Hydrolyslate (LAH)	2.5 mg
Human Albumin BP	0.35 %
Potassium Di-Hydrogen Orthophosphate BP	1.65 mg
Di-Potassium Hydrogen Orthophosphate BP	10 mg
Tri-Sodium Citrate Di-hydrate BP	7.75 mg
Water for Injections BP	q.s.

pH range: 6.50 to 7.50

3. PHARMACEUTICAL FORM

ROTAVAC 5D® is pinkish yellow colored sterile liquid for oral use, may contain white suspended particles in the final container of the product. Vigorous shaking/mixing, does not dissolve the particles.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

For prophylactic use only.

ROTAVAC 5D® 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 regimen.

4.2 Posology and method of administration

Posology

ROTAVAC 5D® should be administered as a 3-dose regimen, 4 weeks apart, beginning at 6 weeks of age. **ROTAVAC 5D®** 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/ injectable Polio Vaccine [OPV & IPV]). 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 5D®** can still be co-administered with DTwP.

It is recommended that infants who receive **ROTAVAC 5D®** as the first dose should complete the 3 dose regimen with **ROTAVAC 5D®**. There is no data on safety, immunogenicity or efficacy when **ROTAVAC 5D®** is administered interchangeably with other rotavirus vaccines.

Pediatric 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 5D® 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. Once opened, multi-dose vials should be kept at +2°C to +8°C.

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 less than 0.5 %.

*Physician's discretion is advised

Multi-dose vials of **ROTAVAC 5D®** 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. Babies who develop symptoms suggestive of hypersensitivity after receiving a dose of **ROTAVAC 5D®** should not receive further doses of **ROTAVAC 5D®**
- Babies 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)/intestinal malformations predisposing to intussusception.
- Ongoing Gastroenteritis

4.4 Special warning/ Precautions

No safety or efficacy data are available from clinical trials regarding the administration of **ROTAVAC 5D®** to immune-compromised infants, infants infected with HIV or infants with chronic gastroenteritis. Administration of **ROTAVAC 5D®** may be considered with caution in immune-compromised infants and infants in close contact with immune-deficient 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 5D®**, 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 5D®**.

Available published data shows a small increased incidence of Intussusception(IS) following the first dose of Rotavirus vaccines(WHO position paper, January 2013, http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1). However, the safety data from the clinical trials of **ROTAVAC 5D®** did not show an increased risk or incidence of IS. Yet, it is advised to health care providers to look into 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 promptly to inform such symptoms to health care providers.

Similar to other vaccines, vaccination with **ROTAVAC 5D®** 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 5D®** for post exposure-prophylaxis.

***ROTAVAC 5D® SHOULD NOT BE INJECTED AT ANY CIRCUMSTANCES**

4.5 Interaction with other medicinal products/active immunizing agents and otherforms of interaction

In this clinical trial, OPV, IPV and pentavalent (DTwP, HepB and Hib) vaccines were administered concurrently with **ROTAVAC 5D®**. Three doses of **ROTAVAC 5D®** can be safely administered with three doses of pentavalent vaccine and three doses of OPV as well as IPV without diminishing the antibody response to each component of these vaccines. It is well tolerated when administered concomitantly with routine childhood vaccines.

4.6 Pregnancy and lactation

ROTAVAC 5D® is a pediatric 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 5D®**. There are no restrictions on the infant's liquid consumption including breast-milk, either before or after vaccination with **ROTAVAC 5D®**.

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

4.8 Adverse reactions

Clinical Trial Experience

The most commonly observed Adverse Events during the clinical trial were Fever, Diarrhea, Cough and others like running nose and irritability. No vaccine related SAEs were reported. There was no vaccine related case of intussusception observed/reported. Fever could be due the concomitant injectable 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, Cough, Crying
Common	: Diarrhea

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported.

5.0 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmaco-therapeutic group: rotavirus diarrhea vaccines.

5.1 Pharmacodynamic properties

Protective efficacy

5.1.1 Efficacy

In total 12 clinical trials, approximately ~15000 subjects were vaccinated with different formulations of ROTAVAC® vaccines consisting ORV116E as the active ingredient with a virus titer of NLT $10^{5.0}$ FFU. These ORV116E strain containing ROTAVAC® formulations (ROTAVAC®, ROTAVAC 5C & **ROTAVAC 5D®**) were tested for their Safety, Immunogenicity and Non-inferiority. The adverse reaction profile and immunogenicity profile observed in subjects administered with these three formulations were similar. ROTAVAC® & ROTAVAC® 5C formulations were tested for their Lot consistency and Non-interference with EPI vaccines and concluded that ROTAVAC® formulations do not interfere with EPI vaccines and their manufacturing consistency was established. Since **ROTAVAC 5D®** has also been evaluated for safety and immunogenicity in comparison to ROTAVAC® while being co-administered with EPI vaccines, it is concluded that **ROTAVAC 5D®** formulation is equally safe and immunogenic as ROTAVAC® and ROTAVAC® 5C. Efficacy, non-interference with EPI vaccines and manufacturing consistency of ROTAVAC® and ROTAVAC® 5C formulations can be extrapolated to **ROTAVAC 5D®** formulation.

ROTAVAC® (ORV116E)

A Multi-center clinical study was conducted in India to evaluate the efficacy of ROTAVAC® to prevent severe rotaviral 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 hospitalization and of any cause ROTAVAC® prevented 47.7% (95% CI: 24.5, 63.8) of all hospitalization ≥24hrs due to severe non- ROTAVAC® vaccine rotavirus gastroenteritis. ROTAVAC® was also efficacious against severe GE of any etiology (VE=18.6% [95% CI 1.9, 32.3]).

EPI - noninterference study & Lot to Lot consistency

Post-vaccination, seroprotective level of antibodies against poliovirus type 1,2, and 3 were 98.2%, 99.4% and 92.4%, respectively, in infants receiving OPV along with ROTAVAC® and 99%, 98.3% and 92.7%, respectively, in infants receiving OPV along with placebo. Difference in proportions between these groups was 0.8% (95%CI −1.1%, 2.2%) for type1 strain, −1.2% (95%CI −3.3%, 0.2%) for type2 strain and 0.3% (95%CI −3.5%, 3.6%) for type3 strains of polio virus. Almost all infants, irrespective of the treatment group, developed protective antibody titre against diphtheria toxoid, tetanus toxoid and Hib (anti-PRP antibodies). Over 93% developed protective titre against HepB (anti- HBs antibodies).

The difference in proportion of infants who developed protective antibody titres was 0.5% (95%CI −1.3, 2.3) for diphtheria toxoid, 0.9% (95% CI − 0.3, 2.4) for tetanus-toxoid, 2.2% (95%CI −1.7, 6.0)for anti-HBs antibodies and 0% (95% CI −1.3, 1.1) for anti-PRP antibodies. The ratio of GMCs between the placebo and ROTAVAC® groups for pertussis toxin was 1.0 (95% CI: 0.8, 1.1)

The baseline and post 3rd dose vaccination GMTs of IgA antibodies according to lot of ROTAVAC®; Baseline GMT was similar across the three groups (2.7-2.8); post vaccination GMTs had a rise of 10.8 from 8.5.

ROTAVAC 5C (ORV 116E)

There were no statistically significant differences in the pre- and post-vaccination IgA titers between the ROTAVAC 5C and ROTAVAC® (mean baseline titer 22.3 and 24.2 U/mL respectively (p=0.84 comparing all arms); and post vaccination titer 59.1 and 76.0 U/mL, respectively (p=0.12).

Seroconversion occurred by day 84 in 37.6% (95% CI: 31.1%, 44.2%) of the ROTAVAC 5C arm, and 41.3% (95% CI: 34.7%, 47.8%) of the ROTAVAC®. There was no significant difference in seroconversion rates between the ROTAVAC® and ROTAVAC 5C (p=0.489).

EPI - noninterference study & Lot to Lot Consistency

In the Immunogenicity Population, all three lots of ROTAVAC 5C were non-inferior to the ROTAVAC® with the lower bound of the 95% confidence interval for the GMT ratio (ROTAVAC 5C / ROTAVAC®) being greater than 0.5: Lot 1 GMT ratio 1.069 (95% CI 0.827 to 1.382; p<0.0001); Lot 2 GMT ratio 1.096 (95% CI 0.840 to 1.429; p<0.0001) and Lot 3 GMT ratio 1.129 (95% CI 0.867 to 1.471; p<0.0001). When all lots were combined, the GMT ratio was 1.097 (95% CI 0.888 to 1.357; p<0.0001).

There were no statistically significant differences in the pre- and post-vaccination IgA titers between the ROTAVAC 5C and ROTAVAC® arms (mean baseline titer 24.0, 23.6, 21.5 and 28.5 for ROTAVAC® 5C Lot 1, 2 and 3; and ROTAVAC®, respectively; p=0.7275 ANOVA comparing the four arms).

There was no difference in the GMT titers between ROTAVAC® 5C (all lots) and ROTAVAC® -20°C for *Bordetella pertussis*, diphtheria, *Haemophilus influenza* type B, Hepatitis B or Tetanus (the lower limit for all was > 0.50). There was no difference between lots for any of the vaccines. Thus ROTAVAC® 5C can be successfully co-administered with other childhood vaccines.

ROTAVAC 5D®(ORV 116E)

There were no statistically significant differences in the pre and post vaccination IgA titers between the **ROTAVAC 5D®** and ROTAVAC® (mean baseline titer 10.31 and 11.57 U/mL respectively (p=0.29 comparing all arms); and post vaccination titer 18.70 and 19.55 U/mL, respectively (p=0.77).

Fourfold Seroconversion occurred by day 84 in 22.18% (95% CI: 17.01%, 27.35%) of the **ROTAVAC 5D®** arm, and 21.25% (95% CI: 12.29%, 30.21%) of the ROTAVAC®. There was no significant difference in seroconversion rates between the ROTAVAC® and **ROTAVAC 5D®** (p=0.86).

Post marketing surveillance data

Post-marketing surveillance is carried out for the Rotavirus 116E strain based vaccine ROTAVAC® and no SAE's were observed thus far.

5.2 pharmacokinetic properties

Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

5.3 Pre-clinical safety data

Repeated dose non-clinical toxicity study on oral rotavirus candidate vaccine 116E live strain was carried out in mice, rats and rabbits. These studies were initiated with 0.5 mL formulations and later on in continuation of developing formulation with buffer wherein the dose volume is 1.5 mL and 2.0 mL (ROTAVAC® 5C) were subjected for pre-clinical toxicology studies. In both the cases, the excipients used were same except for concentration used. **ROTAVAC 5D®** is having similar excipients as in ROTAVAC® 5C but only difference is the concentration. Dose volume, concentration of buffer system and excipients were tested in animal model for toxicity and found to be safe. The pre-clinical safety data establish the safety of the vaccine for ROTAVAC® 5C formulation.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Neomycin Sulphate, Kanamycin Acid Sulphate, Sucrose, Trehalose, Lactalbumin Hydrolysate (LAH), Human Albumin, Potassium Dihydrogen Orthophosphate, Dipotassium Hydrogen Orthophosphate, Trisodium Citrate Dihydrate, Water for Injections.

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging.

6.4 Special precautions for storage

The Vaccine should be stored at +2°C to + 8°C. Do not freeze. Keep out of reach of children. Do not use the vaccine after expiration date shown on the label.

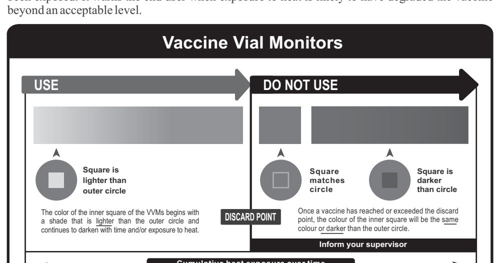
7. PRESENTATION

ROTAVAC 5D® is presented in USP type1 glass vials.

Single Dose	: 0.5 mL
Multi Dose	: 2.5 mL

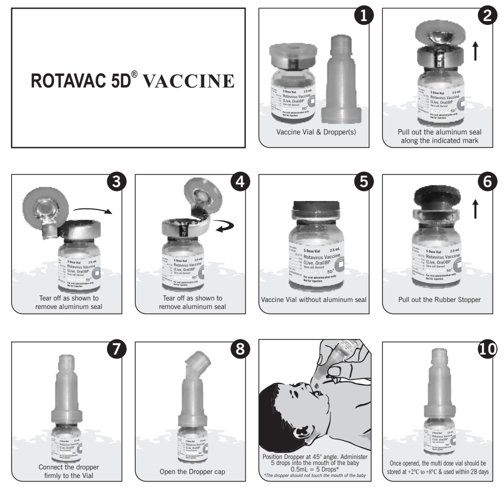
8. THE VACCINE VIAL MONITOR7 (VVM7)

Vaccine Vial Monitor7 (VVM7) dot is a part of the label on **ROTAVAC 5D®** 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 VVM7 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 5D® VACCINE



Last revision date: July 2023

60PIE.03(WH)

Manufactured by:

Bharat Biotech International Ltd.,
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.

Pour être vendu au détail sur ordonnance d'un médecin agréé uniquement

Vaccin Rotavirus (Live, Oral) BP

DERIVES DE CELLULES VERO

ROTAVAC 5D®

1. NOM ET DESCRIPTION DE L'AGENT IMMUNISANT ACTIF

Le vaccin Rotavirus (Live, Oral) est un vaccin monovalent contenant la suspension de rotavirus vivant atténué 116E préparé dans des cellules Vero. Les rotavirus sont des virus à ARN double brin du genre réoviridés. 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, Rotavirus 116E a été classé comme G9P [11]. Une seule dose humaine de **ROTAVAC 5D®** est 0,5 mL qui ne contient pas moins de [NLT] $10^{5.0}$ FFU [Unité de mise au point (UMP)] des rotavirus vivants 116E.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition :	
Chaque dose de 0,5 mL (5 Gouttes) conteint:	
Rotavirus dérivé de cellules Vero 116E bulk, atténué vivant	NLT $10^{5.0}$ FFU
Néomycine Sulphate BP	15 µg
Kanamycine sulfate acide BP	15 µg
Saccharose BP	0,25 gms
Tréhalose BP	2,5 mg
Hydrolysat de lactalbumine (LAH)	2,5 mg
Albumine humaine BP	0,35 %
Orthophosphate de dihydrogène de potassium BP	1,65 mg
Orthophosphate d'hydrogène di-potassique BP	10 mg
Di-hydrate de citrate trisodique BP	7,75 mg
Eau pour injection BP	q.s.

gamme de pH: 6,50 à 7,50

3. FORME PHARMACEUTIQUE

ROTAVAC 5D® est un liquide stérile de couleur jaune rosé à usage oral, pouvant contenir des particules blanches en suspension dans le récipient final du produit. Agiter/mélanger vigoureusement ne dissout pas la particule.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Pour usage prophylactique seulement

ROTAVAC 5D® est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 semaines ou plus pour la prévention de la gastro-entérite due à une infection à rotavirus lorsqu'il est administré en série de 3 doses.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

ROTAVAC 5D® Il doit être administré en 3 doses, à 4 semaines d'intervalle, à compter de la sixième semainede l'âge. **ROTAVAC 5D®** peut être co-administré avec d'autres immunisations de routine pour enfants (c.à-d., Diphtérie, Tétanos et Coqueluche [DTwP], *Haemophilus Influenzae* de Type b, Vaccin contre l'Hépatite B et Vaccin Antipoliomyélitique Oral/ injectable [OPV et IPV]). Sur la base des recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (Rotavirus vaccines WHO Position Paper, Janvier 2013 dans le rapport n °5 du Rapport Épidémiologique Hebdomadaire, 2013, 88, 49-64), dans le cas où les vaccinations systématiques de l'enfance ont été initiées après l'âge de 6 semaines et / ou à un intervalle posologique supérieur à 4 semaines, **ROTAVAC 5D®** peut encore être co-administré avec DTwP.

Il a été également recommandé que les enfants qui reçoivent **ROTAVAC 5D®** comme la première dose, il doit compléter le schéma à 3 doses avec **ROTAVAC 5D®**. Il n'y a pas de données sur la sécurité, immunogénicité ou efficacité lorsque **ROTAVAC 5D®** est administré indifféremment avec d'autres vaccins antirotavirus.

Population Pédiatrique:

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

Mode d'administration

ROTAVAC 5D® est **réservé à l'usage oral** et **ne doit pas être injecté**. Des précautions appropriées doivent être prises pour s'assurer qu'il ne contamine pas le compte-gouttes multidoses du vaccin avec la salive des bébés. Une fois ouverts, les flacons multidoses doivent être conservés à une température comprise entre +2°C to + 8°C.

Dans le cas où une dose incomplète est administrée (le bébé vomit ou régurgite la majeure partie du vaccin), une seule dose de remplacement doit être administrée au cours de la même visite de vaccination*. Le bébé peut continuer à recevoir les doses restantes comme prévu. Cependant, dans les essais cliniques, l'incidence rapportée de crachats ou de vomissements est inférieure à 0,5%.

*La discrétion du médecin est conseillée

Des flacons multidoses **ROTAVAC 5D®** 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'OMS Politique 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 composant du vaccin. Les bébés qui développent des symptômes évocateurs d'une hypersensibilité après avoir reçu une dose de **ROTAVAC 5D®** ne doivent pas recevoir d'autres doses de **ROTAVAC 5D®**
- Bébés atteints d'une immunodéficience combinée sévère (SCID). Des cas de gastro-entérite associés à des vaccins antirotavirus vivants ont été rapportés chez les enfants avec SCID.
- Histoire d'intussusception (IS)/malformations intestinales prédisposant à une invagination intestinale.
- Gastro-entérite en cours

4.4 Avertissement spécial / Précautions

Il n'y a pas de données de sécurité ou d'efficacité sont disponibles à partir d'essais cliniques concernant l'administration de **ROTAVAC 5D®** aux enfants immunodéprimés, les nourrissons infectés par le VIH ou les nourrissons atteints de gastro-entérite chronique. L'administration de **ROTAVAC 5D®** peut être considéré avec prudence chez les nourrissons immunodéprimés ainsi que les enfants qui sont en contact étroit avec des personnes immunodéficientes, si conforme à l'avis du médecin, la retenue du vaccin entraîne au plus grand risque. De même, l'infection aiguë ou la maladie fébrile peut être la raison pour retarder l'administration de **ROTAVAC 5D®**, à moins que l'avis du médecin, la rétention du vaccin entraîne au plus grand risque. La fièvre basse et l'infection bénigne des voies respiratoires supérieures ne sont pas les contre-indications à **ROTAVAC 5D®**.

Les données publiées disponibles montrent une petite augmentation de l'incidence d'intussusception (IS) après la première dose de vaccins antirotavirus (Document de synthèse de l'OMS, Janvier 2013, http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1). Cependant, les données de sécurité issues des rapports d'essais cliniques de **ROTAVAC 5D®** ne montraient pas de risque ou d'incidence accru d'IS. Pourtant, il a été conseillé aux professionnels de la santé de rechercher tout symptôme suggérant l'IS,c.à-d., vomissements continus, sang dans les selles ainsi que dans la masse abdominale ou la distension de l'abdomen. Par conséquent, les parents / gardiens doivent être informés rapidement de la manière dont ces symptômes sont signalés aux prestataires de soins de santé.

Semblable à d'autres vaccins, la vaccination avec **ROTAVAC 5D®** ne peut pas entraîner une protection complète contre le rotavirus qui a provoqué une gastro-entérite ou une gastro-entérite due à d'autres agents pathogènes.

Il n'y a pas de données existantes pour supporter l'utilisation de **ROTAVAC 5D®** pour la prophylaxie post-exposition.

***ROTAVAC 5D® NE DEVRAIT PAS ÊTRE INJECTÉ DANS TOUT CIRCONSTANCES**

4.5 L'interaction avec d'autres médicaments / agents immunisants actifs et d'autres formes d'interactions

Dans cet essai clinique, les vaccins OPV, IPV et pentavalent (DTwP, HepB et Hib) ont été administrés en même temps avec **ROTAVAC 5D®**. Les trois doses de **ROTAVAC 5D®** peuvent être administrés en toute sécurité avec trois doses de vaccin pentavalent et trois doses d'OPV ainsi que de IPV sans diminuant la réponse en anticorps de chaque composant de ces vaccins. C'est bien toléré lorsqu'il est administré en même temps que les vaccins de routine pour enfants.

4.6 Grossesse et allaitement

ROTAVAC 5D® est le vaccin pédiatrique et ne doit pas être administré aux adultes, y compris aux femmes enceintes. L'allaitement maternel des enfants a été autorisé dans les études cliniques. Rien n'indique que l'allaitement ait réduit la protection conférée par la gastro-entérite à rotavirus conférée par **ROTAVAC 5D®**. Il n'existe aucune restriction en ce qui concerne la consommation de liquides du nourrisson, y compris le lait maternel, avant ou après la vaccination avec **ROTAVAC 5D®**.

4.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines: Non applicable.

4.8 Effets indésirables

Expérience d'essai clinique

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours de l'essai clinique ont été la fièvre, la diarrhée, la toux et d'autres comme le nez qui coule et l'irritabilité. Aucun effet lié au vaccin n'a été signalé. Aucun cas d'intussusception associé à la vaccination n'a été observé / rapporté. La fièvre pourrait être due aux vaccins injectables concomitants.

Liste des réactions indésirable

Les réactions indésirables rapportés sont listés selon la fréquence suivante.

La fréquence est définie comme:

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

Données d'essais cliniques

Très commun	: Fièvre, toux, pleurs
Commun	: la diarrhée

4.9 Dose excessive: Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: vaccins diarrhée à rotavirus.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Efficacité protectrice

5.1.1 Efficacité

Au total 12 essais cliniques, environ ~15000 subjets ont été vaccine avec différentes formulations de vaccins ROTAVAC® consistant ORV116E en tant que l'ingrédient actif à titre viral de NLT $10^{5.0}$ FFU. Ces formulations de ROTAVAC® contenant la souche ORV116E (ROTAVAC®, ROTAVAC 5C et **ROTAVAC 5D®**) ont été testés pour leur sécurité, Immunogénicité et Non-infériorité. Le profil des réactions indésirables et le profil d'immunogénicité ont été observés chez les sujets auxquels ces trois formulations étaient administrées étaient similaires. Les formulations ROTAVAC® et ROTAVAC 5C ont été testées pour leur consistance de lot et leur non-ingérence avec les vaccins EPI et il a été conclu que les formulations de ROTAVAC® n'interféraient pas avec les vaccins du PEV et que leur consistance de fabrication était également établie. Puisque **ROTAVAC 5D®** a également été évalué pour la sécurité et l'immunogénicité par rapport à ROTAVAC® tout en étant co-administré avec les vaccins d'EPI, il a été conclu que la formulation de **ROTAVAC 5D®** est aussi sûr et immunogène comme ROTAVAC® et ROTAVAC 5C. L'efficacité ainsi que la non-interférence avec les vaccins d'EPI et la cohérence de fabrications de ROTAVAC® et de ROTAVAC 5C peuvent être extrapolés à la formulation de **ROTAVAC 5D®**.

ROTAVAC® (ORV 116E):

Une étude clinique multicentrique a été menée en Inde afin d'évaluer l'efficacité de ROTAVAC® pour prévenir la gastro-entérite à rotavirus sévère.Les données relatives à l'efficacité du vaccin ont été présentées pour la première et la deuxième année de vie. Les résultats de ces deux analyses étaient similairesavec la suggestion que l'efficacité du vaccin persiste dans la deuxième année de vie.

L'efficacité du vaccin (VE) pour la RVGE grave non vaccinale était 56,4% [95% CI 36,6, 70,1] et 34,6 [95% CI 19,7, 46,6] pour la RVGE non vaccinale de toute gravité au cours de la première année de vie. Dans la même étude, la VE contre la RVGE grave non vaccinale au cours de la deuxième année de vieétait 49% (95% CI 17,5, 68,4) et 35,0% [95% CI 19,1, 47,7] contre la RVGE non vaccinale de toute sévérité. La RVGE non vaccinale nécessitant une hospitalisation et de toute cause, ROTAVAC® a empêché 47,7% (95% CI: 24,5, 63,8) de toutes les hospitalisations ≥24heures en raison de la non gastro-entérite à rotavirus grave de ROTAVAC®. ROTAVAC® était également efficace contre GE sévère de toute étiologie (VE=18,6% [95% CI 1,9, 32,3]).

EPI - Étude de non interférence et cohérence de lot à l'autre

Après la vaccination, les taux d'anticorps séroprotecteurs contre les poliovirus de types 1, 2 et 3 étaient 98,2%, 99,4% et 92,4%, respectivement, chez les enfants recevant le VPO avec ROTAVAC® et 99%, 98,3% et 92,7%, respectivement, chez les enfants recevant le OPV avec un placebo. La différence de proportion entre ces groupes était 0,8% (95%CI −1,1%, 2,2%) pour la souche de type 1, −1,2% (95%CI −3,3%, 0,2%) pour la souche de type 2et 0,3% (95%CI −3,5%, 3,6%) pour les souches de type 3 du virus de la polio. Presque tous les nourrissons, quel que soit le groupe traité, ont développé le titre d'anticorps protecteur contre l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et Hib (anticorps d'anti-PRP). Plus de 93% ont développé un titre de protection contre l'HepB (anticorps d'anti-HBs).

La différence de proportion de nourrissons ayant développé des titres d'anticorps protecteurs était 0,5% (95%CI −1,3, 2,3) pour l'anatoxine diphtérique, 0,9% (95% CI − 0,3, 2,4) pour l'anatoxine tétanique, 2,2% (95%CI −1,7, 6,0) pour les anticorps anti-HBs et 0% (95% CI −1,3, 1,1) pour les anticorps anti-PRP. Le rapport des GMC entre le placebo et les groups ROTAVAC® pour la toxine de coqueluche était 1,0 (95% CI: 0,8, 1,1)

La dose initiale et postérieure à la 3ème vaccination de la dose de GMTs d'anticorps IgA par lot de ROTAVAC® ; La ligne de base de GMT était similaire dans les trois groupes (2,7-2,8); la post-vaccination des GMTs a eu une augmentation de 10,8 de 8,5.

ROTAVAC 5C (ORV 116E)

Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans les titres d'IgA de la vaccination avant et après entre ROTAVAC 5C et ROTAVAC® (titres de base moyen de 22,3 et 24,2 U/mL respectivement (p=0,84 en comparant tous les bras); et le titre après la vaccinationde 59,1 et 76,0 U/mL, respectivement (p=0,12).

La séroconversion a eu lieu le jour-84était 37,6% (95% CI: 31,1%, 44,2%) de ROTAVAC 5C bras, et 41,3% (95% CI: 34,7%, 47,8%) de ROTAVAC®. Aucune différence significative dans les taux de séroconversion entre les taux de ROTAVAC® et ROTAVAC 5C (p=0,489).

EPI - Étude de non interférence et cohérence de lot à l'autre

Dans la population d'immunogénicité, les trois lots de ROTAVAC 5C étaient non inférieurs à ROTAVAC® avec la limite inférieure de intervalle de confiance 95% pour le rapport GMT (ROTAVAC 5C / ROTAVAC®) étant plus grand que 0.5: Rapport GMT de Lot 1 de 1,069 (95% CI 0,827 à 1,382; p<0,0001); Rapport GMT de Lot 2 de 1,096 (95% CI 0,840 à 1,429; p<0,0001) et Rapport GMT de de Lot 3 de 1,129 (95% CI 0,867 à 1,471; p<0,0001). Lorsque tous les lots ont été combinés, le Rapport GMT était de 1,097 (95% CI 0,888 à 1,357; p<0,0001).

Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans les titres d'IgA de vaccination avant et après entreles bras de ROTAVAC 5C et de ROTAVAC® (titre de base moyen 24,0, 23,6, 21,5 et 28,5 pour ROTAVAC 5C de Lot 1, 2 et 3; et ROTAVAC®, respectivement; p=0,7275 ANOVA en comparant les quatre bras).

Il n'y avait pas de différence dans les titres GMT entre ROTAVAC 5C (tous les lots) et ROTAVAC® -20°C pour *Bordetella pertussis*, diphtérie, *Haemophilus influenzae* de type B, Hépatite B ou Tétanos (la limite inférieure pour tout était > 0,50). Il n'y avait pas de différence entre les lots pour aucun des vaccins. Par conséquent, ROTAVAC 5C peut être co-administré avec succès avec d'autres vaccins de l'enfance.

ROTAVAC 5D® (ORV 116E)

Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans les titres d'IgA de vaccination avant et après entre **ROTAVAC 5D®** et ROTAVAC® (titre de base moyen 10,31 et 11,57 U/mL respectivement (p=0,29 en comparant tous les bras); et le titre après vaccination 18,70 et 19,55 U/mL, respectivement (p=0,77).

La séroconversion quadruple s'est produite le jour- 84 à 22,18% (95% CI: 17,01%, 27,35%) de **ROTAVAC 5D®** bras, et 21,25% (95% CI: 12,29%, 30,21%) de ROTAVAC®. Il n'y avait pas de différence significative dans les taux de séroconversion entre ROTAVAC® et **ROTAVAC 5D®** (p=0,86).

Données de surveillance post-commercialisation

Une surveillance post-marketing est réalisée pour le vaccin ROTAVAC® basé sur de souche Rotavirus 116E et aucun SAE's étaient observées jusqu'à présent.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

5.3 Données de sécurité précliniques

L'étude relative à la toxicité non clinique à doses répétées de la souche vivante 116E du vaccin candidat contre le rotavirus oral a été réalisée chez la souris, le rat et le lapin. Ces études ont été initiées avec des formulations de 0,5 mL et plus tard dans la poursuite du développement d'une formulation avec le volume de la dose est 1,5 mL et 2,0 mL (ROTAVAC 5C) ont été soumis à des études de toxicologie précliniques. Dans les deux cas, les excipients utilisés étaient les mêmes sauf pour la concentration utilisée. **ROTAVAC 5D®** a des excipients similaires à ceux de ROTAVAC 5C mais la seule différence est la concentration. Le volume de la dose, la concentration du système tampon et les excipients ont été testés sur des modèles animaux pour déterminer leur toxicité et ils ont été jugés sûrs. Les données de sécurité précliniques établissent la sécurité du vaccin pour la formulation de ROTAVAC 5C.

6. DONNÉÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Néomycine Sulphate,Kanamycine sulfate acide,Saccharose,Tréhalose,Hydrolysat de lactalbumine,Albumine humaine,Orthophosphate de dihydrogène de potassium,Orthophosphate d'hydrogène di-potassique,Di-hydrate de citrate trisodique,eau pour injection.

6.2 Incompatibilités: Ce produit ne doit pas être mélangé dans le même compte-gouttes ou la même seringue avec d'autres médicaments ou les agents immunisants.

6.3 Durée de vie: La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et à l'emballage.

6.4 Précautions particulières pour la conservation

Le vaccin doit être conservé à une température allant de +2°C à + 8°C. Ne pas congeler. Mettre hors de portée des enfants. Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption qui figure sur l'étiquette.

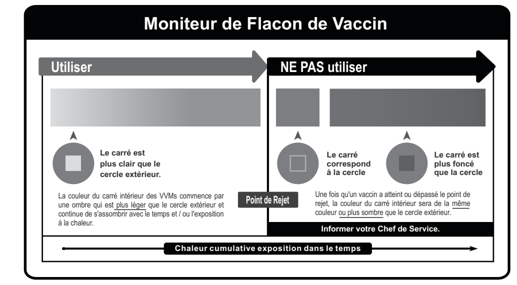
7. PRÉSENTATION

ROTAVAC 5D® est présenté dans des flacons en verre de type l d'USP.

Dose seule	: 0,5 mL
Multi Dose	: 2,5 mL

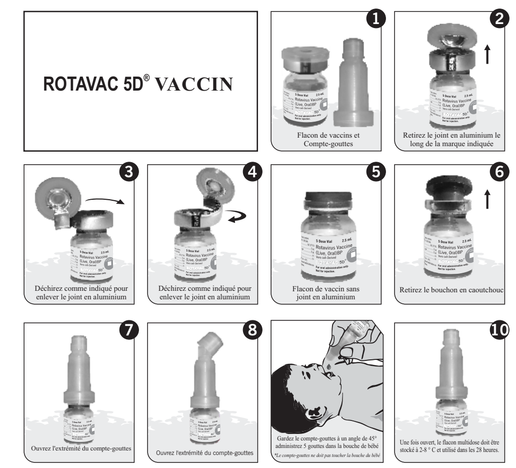
8. LE MONITEUR DE LA FIOLE DE VACCIN7 (VVM7)

Le point de surveillance du flacon de vaccin7 (VVM7) fait partie de l'étiquette des flacons de **ROTAVAC 5D®**. 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 VVM7 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 5D®



Date de la dernière révision: juillet 2023

Fabriqué par:

Bharat Biotech International Ltd.,
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 le courriel à feedback@bharatbiotech.com.

Para ser vendido al por menor con receta de un médico registrado solamente

Vacuna contra el Rotavirus (en vivo, oral) BP

DERIVADO DE CÉLULAS VERO

ROTAVAC 5D®

1. NOMBRE Y DESCRIPCIÓN DEL AGENTE INMUNIZANTE ACTIVO

La vacuna contra el Rotavirus (vivo, oral) es una vacuna monovalente que contiene la suspensión viva atenuada del rotavirus 116E preparado en células Vero. Los rotavirus son virus ARN bicatenarios del género Reoviridae. Los rotavirus se clasifican en un sistema de clasificación dual basado en dos proteínas de la superficie del virus en los tipos G y P. Basándose en esta nomenclatura, el rotavirus 116E se clasifica como G9P [11]. Una sola dosis humana de **ROTAVAC 5D®** es 0,5 mL conteniendo no menos de [NLT] $10^{5.0}$ FFU [Unidad de Formación del Enfoque] de rotavirus 116E vivo.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición:	
Cada dosis de 0.5 mL (5 gotas) contiene:	
Rotavirus 116E a granel derivado de células vero, vivo atenuado	NLT $10^{5.0}$ FFU
Sulfato de neomicina BP	15 µg
Sulfato de ácido de kanamicina BP	15 µg
Sacarosa BP	0,25 gms
Trehalosa BP	2,5 mg
Hidrolisato de Lactoalbúmina (LAH)	2,5 mg
Albúmina Humana BP	0,35 %
Orofosfato de potasio dihidrógeno BP	1,65 mg
Ortofosfato de hidrógeno di-potásico BP	10 mg
Citrato trisódico dihidrato BP	7,75 mg
Agua para inyecciones BP	c.s.p.

Rango de pH: 6,50 a 7,50

3. FORMA FARMACÉUTICA

ROTAVAC 5D® es un líquido estéril de color amarilla rosada para uso oral, puede contener partículas blancas suspensión en el envase final del producto. Agitación/mezcla vigorosa, no disuelve la partícula.

4. DATOS CLÍNICOS

4,1. Indicaciones terapéuticas: Sólo para uso profiláctico

ROTAVAC 5D® está indicado para la inmunización activa de las infantes de 6 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis por infección de rotavirus cuando se administra como una serie de 3 dosis.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

ROTAVAC 5D® se debe administrar como un régimen de 3 dosis, con 4 semanas de intervalo, comenzando a las 6 semanas de edad. **ROTAVAC 5D®** se puede coadministrar con otras inmunizaciones rutinarias de la niñez (es decir, difteria, tétanos y tosferina [DTwP], *Haemophilus Influenzae* Tipo b, vacuna contra la hepatitis B y vacuna oral/ inyectable contra la poliomielitis [OPV Y IPV]). Según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (Documento Expositivo de WHO de vacunas contra el rotavirus, enero 2013 en el Informe Epidemiológico Semanal No. 5, 2013, 88,49-64), si las inmunizaciones rutinarias de la niñez se inician después de las 6 semanas de edad y / o en un intervalo de dosis más prolongado que las 4 semanas, **ROTAVAC 5D®** ya se puede coadministrar con DTwP.

Se recomienda que los bebés que reciban **ROTAVAC 5D®** como la primera dosis completen el régimen de 3 dosis con **ROTAVAC 5D®**. No existen datos sobre seguridad, inmunogenicidad o eficacia cuando **ROTAVAC 5D®** se administra de forma intercambiable con otras vacunas contra el rotavirus.

Población pediátrica:

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

Método de administración

ROTAVAC 5D® es únicamente para uso oral y no debe inyectarse. Se debe tener cuidado de no contaminar el gotero multidosis de la vacuna con la saliva de los bebés. Una vez abiertos, los viales multidosis deben mantenerse a 2-8 ° C.

En caso de que se administre una dosis incompleta (el bebé escupe o regurgita la mayor parte de la vacuna) una sola dosis de reemplazo puede administrarse en la misma visita de vacunación*. El bebé puede seguir recibiendo las dosis correspondientes según el programa. Sin embargo, en los ensayos clínicos, la incidencia informada de escupir o vomitar es inferior al 0,5%.

*Se aconseja la discreción del médico

Los viales multidosis de **ROTAVAC 5D®** 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. Los bebes que desarrollen síntomas sugestivos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de **ROTAVAC 5D®** no deben recibir más dosis de **ROTAVAC 5D®**
- Los bebes con Enfermedad de Inmunodeficiencia Combinada Grave (SCID). Se han reportado casos de gastroenteritis asociadas con vacunas contra el rotavirus vivas en niños con SCID.
- Historia de invaginación (IS)/malformaciones intestinales que predisponen a la intususcepción.
- Gastroenteritis en curso.

4.4 Advertencias / Precauciones Especiales

No se dispone de datos de seguridad o eficacia de ensayos clínicos con respecto a la administración de **ROTAVAC 5D®** a infantes inmunocomprometidos, infantes infectados con VIH o infantes con gastroenteritis crónica. La administración de **ROTAVAC 5D®** puede considerarse con precaución en infantes inmunocomprometidos y en infantes en contacto cercano con personas inmunodeficientes, si en opinión del médico, retener la vacuna implica un mayor riesgo. Igualmente, la infección aguda o la enfermedad febril pueden ser un motivo para retrasar la administración de **ROTAVAC 5D®** a menos que en la opinión del médico, la retención de la vacuna entrañe un mayor riesgo. La fiebre de bajo grado y la infección leve del tracto respiratorio superior no son contraindicaciones para **ROTAVAC 5D®**.

Los datos publicados disponibles muestran un pequeño aumento de la incidencia de Intususcepción (IS) después de la primera dosis de vacunas contra el rotavirus (Documento Expositivo de WHO, enero de 2013, http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1). Sin embargo, Los datos de seguridad de los ensayos clínicos de **ROTAVAC 5D®** no mostraron un mayor riesgo de incidencia de IS. Sin embargo, se recomienda que los proveedores de atención médica realicen un seguimiento de cualquier síntoma que sugiera IS, es decir, vómitos continuos, sangre en las heces y protuberancia abdominal o distensión del abdomen. Se debe aconsejar a los padres / cuidadores que informen de inmediato dichos síntomas a los proveedores de atención médica.

Al igual que en otras vacunas, la vacunación con **ROTAVAC 5D®** puede no resultar en una protección completa contra la gastroenteritis inducida por rotavirus o gastroenteritis debido a otros patógenos.

No hay datos que respalden el uso de **ROTAVAC 5D®** para profilaxis posterior a la exposición.

***ROTAVAC 5D® NO DEBE INYECTARSE BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA**

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

En este ensayo clínico, las vacunas OPV, IPV y pentavalente (DTwP, HepB y Hib) fueron administradas simultáneamente con **ROTAVAC 5D®**. Tres dosis de **ROTAVAC 5D®** puede administrarse de manera segura con tres dosis de vacuna pentavalente y tres dosis de OPV, así como IPV, sin disminuir la respuesta de anticuerpos a cada componente de estas vacunas. Se tolera bien cuando se administra concomitantemente con las vacunas de rutina para la infancia.

4.6. Embarazo y la lactancia

ROTAVAC 5D® es una vacuna pediátrica y no debe administrarse a los adultos, incluidas a las embarazadas. Se permitió la lactancia de los infantes en los estudios clínicos. No hubo evidencia que sugiera que la lactancia reduzca la protección contra la gastroenteritis por rotavirus conferida por **ROTAVAC 5D®**. No hay restricciones en el consumo de líquidos del infante, que incluye la leche materna, antes o después de la vacunación con **ROTAVAC 5D®**.

4.7. Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No es aplicable

4.8 Reacciones Adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Los eventos adversos que se observan con más frecuencia durante el ensayo clínico fueron fiebre, diarrea, tos y otros como secreción nasal e irritabilidad. No se informaron SAE relacionados con la vacuna. No se observó/informó ningún caso de intususcepción relacionado con la vacuna. La fiebre podría deberse a las vacunas inyectables concomitantes.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo con la siguiendo 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 ensayos clínicos

Muy común	: Fiebre, tos, llanto
Común	: Diarrea

4.9 Sobredosis : No se ha reportado ningún caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: vacunas contra la diarrea por rotavirus

5.1 Propiedades farmacodinamicas

Eficacia protectora

5.1.1 Eficacia

En total 12 ensayos clínicos, aproximadamente ~15000 sujetos fueron llevados a cabo con diferentes formulaciones de vacunas de Rotavac consistentes de ORV116E como el ingrediente activo con un nivel de virus de NLT $10^{5.0}$ FFU. Estas cepas de ORV116E conteniendo formulaciones de ROTAVAC (ROTAVAC®, ROTAVAC 5C y **ROTAVAC 5D®**) fueron probadas para su seguridad, inmunogenicidad y no inferioridad. El perfil de reacción adversa y el perfil de inmunogenicidad observados en sujetos administrados con estas tres formulaciones fue similar. Las formulaciones de ROTAVAC® y ROTAVAC 5C fueron probadas para su consistencia de lote y no interferencia con las vacunas de EPI y se concluyó que las formulaciones de Rotavac no interfieren con las vacunas de EPI y su consistencia de la fabricación fue establecida. Dado que **ROTAVAC 5D®** también ha sido evaluado para la seguridad e inmunogenicidad en comparación con ROTAVAC® mientras se administra conjuntamente con vacunas EPI, se concluye que la formulación **ROTAVAC 5D®** es igualmente segura e inmunógena que ROTAVAC® y Rotavac 5C. La eficacia, la no interferencia con las vacunas EPI y la consistencia de fabricación de las formulaciones de ROTAVAC® y ROTAVAC 5C se pueden extrapolar a la formulación de **ROTAVAC 5D®**.

ROTAVAC® (ORV 116E):

En la India se realizó un estudio clínico multicentro para evaluar la eficacia de ROTAVAC® en la prevención de la gastroenteritis rotaviral severa. Los datos para la eficacia de la vacuna se han presentado durante el primer año y el segundo año de vida. Los resultados de estos dos análisis fueron similares, lo que sugiere que la eficacia de la vacuna persiste en el segundo año de vida.

La eficacia de la vacuna (VE) para RVGE grave sin vacuna fue 56,4% [95% CI 36,6, 70,1] y 34,6 [95% CI 19,7, 46,6] para RVGE sin vacuna de cualquier gravedad, durante el primer año de vida. En el mismo estudio, la VE contra RVGE grave sin vacuna en el segundo año de vida fue 49% (95% CI 17,5, 68,4) y 35,0% [95% CI 19,1, 47,7] contra RVGE sin vacuna de cualquier gravedad. RVGE sin vacuna requiriendo hospitalización y por cualquier causa ROTAVAC® evitó 47,7% (IC 95%: 24,5, 63,8) de todas las hospitalizaciones ≥24 horas debido a una gastroenteritis grave por rotavirus sin la vacuna ROTAVAC®. ROTAVAC® también fue eficaz contra la GE grave de cualquier etiología. (VE=18,6% [95% CI 1,9, 32,3]).

Estudio sin interferencia EPI y consistencia lote a lote

Después de la vacunación, el título seroprotector de anticuerpos contra el poliovirus tipo 1, 2 y 3 fue 98,2%, 99,4% y 92,4%, respectivamente, en lactantes que recibieron OPV junto con ROTAVAC® y 99%, 98,3% y 92,7%, respectivamente, en lactantes que recibieron OPV junto con placebo. La diferencia de proporciones entre estos grupos fue de 0,8% (IC del 95%: − 1,1%, 2,2%) para la cepa tipo 1, − 1,2% (IC del 95%: − 3,3%, 0,2%) para la cepa tipo 2 y 0,3% (IC del 95%: 3,5%, 3,6%) para las cepas de tipo 3 del virus de la poliomielitis. Casi todos los niños, independientemente del grupo de tratamiento, desarrollaron un título de anticuerpos protectores contra el toxoide diftérico, el toxoide tetánico y el Hib (anticuerpos anti-PRP). Más del 93% desarrollaron el título protector contra HepB (anticuerpos anti-HB).

La diferencia en la proporción de niños que desarrollaron títulos de anticuerpos protectores fue del

0,5% (IC del 95%:-1,3, 2,3) para el toxoide diftérico, 0,9% (IC del 95% −0,3, 2,4) para el toxoide del tétano, 2,2% (IC del 95%: 1,7, 6,0) para los anticuerpos anti-HB y 0% (IC del 95% −1,3, 1,1) para los anticuerpos anti-PRP. La relación de la EGCM entre el placebo y los grupos ROTAVAC® para la toxina pertussis fue de 1,0 (IC del 95%: 0,8, 1,1)

Los GMT de vacunación basales y posteriores a la 3ª dosis de anticuerpos IgA según el lote de ROTAVAC®; El GMT basal fue similar en los tres grupos (2,7-2,8); Los GMT posteriores a la vacunación tuvieron un aumento de 10,8 desde 8,5.

ROTAVAC 5C (ORV 116E)
No hubo diferencias estadísticamente significativas en los títulos de IgA previos y posteriores a la vacunación entre el ROTAVAC 5C y el ROTAVAC® (valor medio de referencia de 22,3 y 24,2 U/mL respectivamente (p=0,84 en comparación con todos los brazos); y después del título de vacunación 59,1 y 76,0 U/mL, respectivamente (p=0,12).

La seroconversión ocurrió el día 84 en el 37,6% (IC del 95%: 31,1%, 44,2%) del brazo ROTAVAC 5C y 41,3% (IC del 95%: 34,7%, 47,8%) del ROTAVAC®. No hubo diferencias significativas en las tasas de seroconversión entre ROTAVAC® y ROTAVAC 5C (p=0,489).

Estudio sin interferencia EPI y consistencia lote a lote
En la población de inmunogenicidad, los tres lotes de ROTAVAC 5C fueron no inferiores al ROTAVAC®, siendo el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para una relación GMT (ROTAVAC 5C / ROTAVAC®) superior a 0,5 Lote 1 relación GMT 1,069 (IC del 95% 0,827 a 1,382; p<0,0001); Lote 2 relación GMT 1,096 (IC del 95% 0,840 a 1,429; p<0,0001) y Lote 3 relación GMT 1,129 (IC del 95% 0,867 a 1,471; p<0,0001). Cuando se combinaron todos los lotes, la relación de GMT fue 1,097 (IC del 95%: 0,888 a 1,357; p <0,0001).

No hubo diferencias significativas estadísticamente en los títulos de IgA previos y posteriores a la vacunación entre los brazos ROTAVAC 5C y ROTAVAC® (valor medio de referencia 24,0, 23,6, 21,5 y 28,5 para ROTAVAC 5C Lote 1, 2 y 3; y ROTAVAC®, respectivamente; p=0,7275 ANOVA comparando los cuatro brazos).

No hubo diferencia en los títulos GMT entre Rotavac 5C (todos los lotes) y ROTAVAC® -20°C para *Bordetella pertussis,* difteria, *Haemophilus influenza* tipo B, Hepatitis B o Tétano (el límite inferior para todos era > 0,50). No hubo diferencia entre los lotes para ninguna de las vacunas. En consecuencia ROTAVAC 5C puede ser correctamente administrado conjuntamente con otras vacunas infantiles.

ROTAVAC 5D® (ORV 116E)
No hubo diferencias estadísticamente significativas en los títulos de IgA previos y posteriores a la vacunación entre el **ROTAVAC 5D®** y el ROTAVAC® (valor medio de referencia de 10,31 y 11,57 U/mL respectivamente (p=0,29 en comparación con todos los brazos); y después del título de vacunación 18,70 y 19,55 U/mL, respectivamente (p=0,77).

La seroconversión cuádruple ocurrió el día 84 en el 22,18% (IC del 95%: 17,01%, 27,35%) del brazo **ROTAVAC 5D®** y 21,25% (IC del 95%: 12,29%, 30,21%) del ROTAVAC®. No hubo diferencias significativas en las tasas de seroconversión entre ROTAVAC® y **ROTAVAC 5D®** (p=0,86).

Datos de vigilancia post comercialización
Vigilancia post comercialización se lleva a cabo para el ROTAVAC® vacuna basada en la Rotavirus 116E cepa y no SAE fueron observados hasta el momento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas
La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no se requiere para las vacunas.

5.3 Datos de seguridad preclínica
Se realizó un estudio de toxicidad no clínica de dosis repetidas sobre la vacuna candidata de rotavirus oral 116E cepa viva en ratas y conejos. Estos estudios se iniciaron con formulaciones de 0,5 mL y más adelante en la continuación del desarrollo de la formulación con buffer donde el volumen de la dosis es de 1,5 mL y 2,0 mL (ROTAVAC 5C) fueron objeto de los estudios toxicológicos preclínicos. En ambos casos, los excipientes utilizados fueron los mismos, excepto por la concentración utilizada. **ROTAVAC 5D®** tiene excipientes similares a los de ROTAVAC 5C, pero la única diferencia es la concentración. El volumen de la dosis, la concentración del sistema buffer y los excipientes se probaron en modelos animales para determinar su toxicidad y se encontró que son seguros. Los datos de seguridad preclínicos establecen la seguridad de la vacuna para la formulación ROTAVAC 5C.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1Lista de excipientes
Sulfato de Neomicina,Sulfato de ácido de kanamicina, Sacarosa, Trehalosa, Hidrosilato de Lactoalbúmina, Albúmina Humana, Orofosfato de potasio dihidrógeno, Ortofosfato de hidrógeno di-potásico, Citrato trisódicodihidrato, Agua para inyecciones.

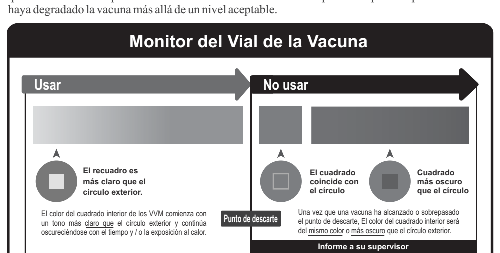
6.2 Incompatibilidades: Este producto no debe mezclarse en el mismo gotero/jeringa con ningún otro medicamento/agente inmunizante activo.

6.3Vida útil: La fecha de caducidad de la vacuna está indicada en la etiqueta y el embalaje.

6.4Precauciones especiales para el almacenamiento
La vacuna debe almacenarse a +2°C to + 8°C. No congelar. Mantener fuera del alcance de los niños. No use la vacuna después de la fecha de vencimiento que se muestra en la etiqueta.

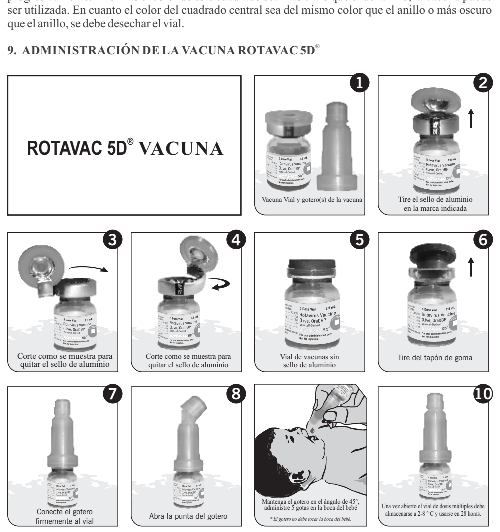
7. PRESENTACIÓN
ROTAVAC 5D® se presenta en viales de vidrio USP tipo l.
Dosís única : 0,5 mL
Dosis múltiples : 2,5 mL

8. EL MONITOR DEL VIAL DE LA VACUNA7 (VVM7)
El punto Vaccine Vial Monitor 7 (VVM7) es una parte de la etiqueta de los viales **ROTAVAC 5D®** 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 VVM7 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 5D®



Última fecha de revisión: Julio 2023

Fabricado por:

BHARAT BIOTECH
Lead Innovation

Bharat Biotech International Ltd.,
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.

Para ser vendido no varejo apenas sob prescrição de um médico registrado

Vacina contra Rotavírus (viva, oral) BP

DERIVADA DE CÉLULAS VERO

ROTAVAC 5D®

1. NOME E DESCRIÇÃO DO AGENTE IMUNIZADOR ATIVO
A vacina contra rotavírus (viva, oral) é uma vacina monovalente contendo uma suspensão de rotavírus atenuados vivos 116E preparados em células Vero. Os rotavírus são vírus RNA de cadeia dupla do gênero Reoviridae. Os rotavírus são classificados em um sistema de classificação dupla baseado em duas proteínas localizadas na superfície do vírus nos tipos G e P. Com base nessa nomenclatura, o Rotavírus 116E é classificado como G9P [11]. Uma dose única de **ROTAVAC 5D®** para humanos é de 0,5 ml contendo não menos do que [NLT] $10^{5,0}$ FFU [Unidades formadoras de foco] de rotavírus vivos 116E.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Composição:	
Cada dose de 0,5 ml (5 gotas) contém:	
Rotavírus 116E derivado de células Vero, vivo, atenuado	NLT $10^{5,0}$ FFU
Sulfato de Neomicina BP	15 µg
Sulfato ácido de canamicina BP	15 µg
Sacarose BP	0,25 gramas
Trehalose BP	2,5 mg
Hidrolisato de lactalbumina (LAH)	2,5 mg
Albumina Humana BP	0,35 %
Orthofosfato Di-Hidrogênio de Potássio BP	1,65 mg
Ortofosfato de Hidrogênio Di-Potássico BP	10 mg
Citrato Tri-Sódico Di-hidratado BP	7.75 mg
Água para Injeção BP	q.s.

faixa de pH: 6,50 a 7,50

3. FORMA FARMACÊUTICA
ROTAVAC 5D® é um líquido estéril amarelo rosado colori para uso oral, pode conter partículas suspensas brancas no recipiente final do produto. Agitação/mistura vigorosa, não dissolve a partícula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS
4.1 Indicações terapêuticas
Apenas para uso profilático
ROTAVAC 5D® é indicado para imunização ativa de crianças a partir das 6 semanas de idade para a prevenção de gastroenterite causada por a infecção por rotavírus e deve ser administrada em uma série de 3 doses.

4.2 Posologia e modo de administração
Posologia
O **ROTAVAC 5D®** deve ser administrado em um regime de 3 doses, com intervalos de 4 semanas, começando às 6 semanas de idade. **ROTAVAC 5D®** pode ser coadministrado juntamente com outras imunizações infantis de rotina (Difteria, Tétano e Pertussis [DTeP], *Haemophilus Influenzae* Tipo b, Vacina contra a Hepatite B e Vacina Oral/ injetável contra a Poliomielite [VOP E IPV]). De acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (vacinas contra o rotavírus, WHO Position Paper, de janeiro de 2013, no Relatório Epidemiológico Semanal nº 5, 2013, 88, 49-64), se as imunizações infantis de rotina forem iniciadas depois de 6 semanas de idade e / ou com um intervalo de dose mais longo do que 4 semanas, o **ROTAVAC 5D®** ainda pode ser coadministrado com DTeP.

É recomendado que as crianças que recebem **ROTAVAC 5D®** como a primeira dose devem completar o regime de 3 doses com **ROTAVAC 5D®**. Não há dados disponíveis sobre a segurança, imunogenicidade ou eficácia quando o **ROTAVAC 5D®** é administrado de forma intercambiável com outras vacinas contra o rotavírus

População Pediátrica:
O limite de idade para o programa primário de 3 doses da vacina contra o Rotavírus deve ser administrado a crianças de até 8 meses de idade (34 semanas) (Centro de Controle e Prevenção de Doenças), http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-faqs.htm).

Método de administração
ROTAVAC 5D® é indicado apenas para uso oral e não deve ser injetado em hipótese alguma. Deve-se tomar cuidado para não contaminar o conta-gotas multidose da vacina com a saliva dos bebês. Uma vez abertos, os frascos multidose devem ser mantidos a 2-8 °C.

Se uma dose incompleta for administrada (caso o bebê cuspa ou regurgite a maior parte da vacina), uma única dose de reposição pode ser administrada na mesma consulta de vacinação*. O bebê pode continuar a receber as doses restantes de acordo com o cronograma. No entanto, em ensaios clínicos, a incidência relatada de cuspir ou vomitar é inferior a 0,5%.

*Ao critério do médico
Os frascos de doses múltiplas de **ROTAVAC 5D®** 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. Bebês que desenvolvem sintomas sugestivos de hipersensibilidade após receber uma dose de **ROTAVAC 5D®** não devem receber doses adicionais de **ROTAVAC 5D®**
- Bebês com Imunodeficiência Combinada Grave (SCID). Casos de gastroenterite associada a vacinas vivas contra rotavírus foram relatados em bebês com SCID.
- História de intussuscepção / malformações intestinais predispondo à intussuscepção.
- Bebês que sofrem de Gastroenterite

4.4 Advertências especiais / Precauções
Não há dados de ensaios clínicos disponíveis sobre a segurança ou eficácia relativos à administração do **ROTAVAC 5D®** em bebês imuno-comprometidos, bebês infectados com HIV ou bebês com gastroenterite crônica. A administração do **ROTAVAC 5D®** pode ser considerado com precaução em bebês imuno-comprometidos ou em contato próximo com pessoas que apresentam deficiência imunológica, se na opinião do médico, a suspensão da vacina acarreta um risco maior. Do mesmo modo, infecção aguda ou doença febril pode ser motivo para retardar a administração de **ROTAVAC 5D®**, a menos que, na opinião do médico, a retenção da vacina acarrete um risco maior. Febre baixa e infecção leve do trato respiratório superior não são contraindicações ao **ROTAVAC 5D®**.

Dados publicados disponíveis mostram um pequeno aumento na incidência de intussuscepção (IS) após a primeira dose de vacinas contra o rotavírus (documento de posicionamento da OMS, janeiro de 2013, http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1). No entanto, os dados de segurança dos ensaios clínicos do **ROTAVAC 5D®** não mostraram risco aumentado ou incidência de intussuscepção. No entanto, é aconselhável que os profissionais de saúde analisem quaisquer sintomas sugestivos de intussuscepção, por exemplo, vômito contínuo, sangue nas fezes, nódulos abdominais ou distensão do abdômen. Os pais / responsáveis devem ser orientados a informar prontamente os profissionais de saúde caso tais sintomas aparacgam.

Semelhante a outras vacinas, a vacinação com **ROTAVAC 5D®** pode não resultar em proteção completa contra gastroenterite induzida por rotavírus ou gastroenterite devido a outros patógenos.

Não há dados que apoiem o uso de **ROTAVAC 5D®** para profilaxia pós-exposição.

***ROTAVAC 5D® NÃO DEVE SER INJETADO EM QUALQUER CIRCUNSTÂNCIA**

4.5 Interação com outros medicamentos / agentes imunizantes ativos e outras formas de interação
Neste ensaio clínico, as vacinas VPO, IPV e pentavalente (DTP, HB e Hib) foram administradas ao mesmo tempo que o **ROTAVAC 5D®**. Três doses de **ROTAVAC 5D®** podem ser administradas com segurança juntamente com três doses de vacina pentavalente e três doses de VPO, assim como IPV, sem diminuir a resposta de anticorpos a cada componente dessas vacinas. É bem tolerado quando administrado concomitantemente com vacinas infantis de rotina.

4.6 Gravidez e aleitamento
ROTAVAC 5D® é uma vacina pediátrica e não deve ser administrada em adultos, incluindo mulheres grávidas. A amamentação de lactentes foi permitida em estudos clínicos. Não houve evidência que sugerisse que a amamentação reduzisse a proteção contra gastroenterite por rotavírus conferida pela **ROTAVAC 5D®**. Não há restrições sobre o consumo de líquidos por parte da criança, incluindo o leite materno, antes ou depois da vacinação com **ROTAVAC 5D®**.

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

4.8 Reações adversas
Experiência de experiência clínica
Os Efeitos colaterais mais comumente observados durante o ensaio clínico foram Febre, Diarreia, Tosse e outros como corrimento nasal e irritabilidade. Não foram relatados ECGs (Efeitos colaterai graves) relacionados com a vacina. Nenhum caso de intussuscepção relacionado à vacina foi observado / relatado. Febre pode ser devido a vacinas injetáveis concomitantes.
Lista de reações adversas
As reações adversas notificadas estão listadas de acordo com a seguinte frequência
Freqüência é definida como:
Muito comum : (≥1/10)
comum : (≥1/100, <1/10)
incomum : (≥1/1000, <1/100)
Raro : (≥1/10000, <1/1000)

Dados de ensaios clínicos
muito comum : Febre, tosse, chorando
comum : Diarréia

4.9 Overdose: Nenhum caso de overdose foi relatado.

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

5.1 Propriedades farmacodinâmicas
Eficácia protetora
5.1.1 Eficácia
No total 12 ensaios clínicos foram vacinados, em aproximadamente ~ 15000 indivíduos com diferentes formulações de vacinas Rotavac consistindo de ORV116E como o ingrediente ativo com uma proporção de de vírus NLT $10^{5,0}$ FFU. Estaes cepas de vírus ORV116E contendo formulações Rotavac (ROTAVAC®, ROTAVAC 5C & **ROTAVAC 5D®**) foram testados quanto à sua segurança, imunogenicidade e não-inferioridade. O perfil de reações adversas e o perfil de imunogenicidade observados em indivíduos administrados com estas três formulações foram semelhantes. Formulações ROTAVAC® & ROTAVAC 5C foram testadas quanto à consistência do Lote e não-interferência com as vacinas EPI e concluíram que formulações Rotavac não interferem com as vacinas EPI e sua consistência de fabricação foi estabelecida. Já que **ROTAVAC 5D®** também foi avaliada quanto à segurança e imunogenicidade em comparação com ROTAVAC® enquanto sendo coadministrado com vacinas EPI, conclui-se que a formulação **ROTAVAC 5D®** é igualmente segura e imunogênica, assim como ROTAVAC® e ROTAVAC 5C. Eficácia, não-interferência com vacinas EPI e consistência de fabricação das formulações ROTAVAC® and ROTAVAC 5C podem ser extrapoladas para a formulação **ROTAVAC 5D®**.

ROTAVAC® (ORV 116E):
Um estudo clínico multicêntrico foi conduzido na Índia para avaliar a eficácia do ROTAVAC® na prevenção de gastroenterite rotaviral grave. Os dados sobre a eficácia da vacina foram apresentados para o primeiro ano e segundo anos de vida. Os resultados dessas duas análises foram semelhantes, sugerindo que a eficácia da vacina persiste até o segundo ano de vida.

A eficácia da vacina (EV) para gastroenterite rotavírica não vacinal grave foi de 56,4% [95% CI 36,6, 70,1] e 34,6 [95% CI 19,7, 46,6] para gastroenterite rotavírica não vacinal de qualquer gravidade, durante o primeiro ano de vida. No mesmo estudo, o EV contra gastroenterite rotavírica não vacinal grave no segundo ano de vida foi 49% (95% CI 17,5, 68,4) e de 35.0% [95% CI 19,1, 47,7] contra a gastroenterite rotavírica não vacinal de qualquer gravidade. Para casos de gastroenterite rotavírica não vacinal requerendo hospitalização e qualquer causa, o ROTAVAC® preveniu 47,7% (95% CI: 24,5, 63,8) de todos os casos de hospitalização ≥24hrs devido a gastroenterite grave causada por rotavírus não - ROTAVAC® O ROTAVAC® também foi eficaz contra GE grave de qualquer etiologia (VE=18,6% [95% CI 1,9, 32,3]).

EPI - estudo de não interferência e consistência lote a lote
Após a vacinação, os nível soro protetor de anticorpos contra o poliovírus tipo 1, 2 e 3 foi de 98,2%, 99,4% e 92,4%, respectivamente, em crianças que receberam VOP juntamente com ROTAVAC® e 99%, 98,3% e 92,7%, respectivamente, em crianças que recebem VOP juntamente com placebo. A diferença nas proporções entre esses grupos foi de 0,8% (IC 95% -1,1%, 2,2%) para a cepa tipo1, -1,2% (IC 95% -3,3%, 0,2%) para a cepa tipo 2 e 0,3% (IC 95% -3,5). %, 3,6%) para cepas do vírus da pólio tipo 3. Quase todas as crianças, independentemente do grupo de tratamento, desenvolveram anticorpos protetores contra o toxóide da difteria, toxóide tetânico e Hib (anticorpos anti-PRP). Mais de 93% desenvolveram proteção contra HepB (anticorpos anti-HBs).

A diferença na proporção de crianças que desenvolveram anticorpos protetores foi de 0,5% (IC 95% -1,3, 2,3) para toxóide diftérico, 0,9% (IC 95% - 0,3, 2,4) para toxóide tetânico, 2,2% (IC 95% 1,7, 6,0) para anticorpos anti-HBs e 0% (IC 95% -1,3, 1,1) para anticorpos anti-PRP. A proporção de GMCs entre os grupos placebo e ROTAVAC® para toxina pertussis foi 1,0 (95% CI: 0,8, 1,1)
Os GMTs iniciais e posteriores à 3ª dose de vacinação de anticorpos IgA de acordo com o lote de ROTAVAC®; A linha de base GMT foi semelhante nos três grupos (2,7-2,8); GMTs pós-vacinação tiveram um aumento de 8,5 para 10,8.

ROTAVAC 5C (ORV 116E)
Não houve diferenças estatisticamente significantes na concentração de IgA pré e pós-vacinação entre o ROTAVAC 5C e ROTAVAC® (média base de 22,3 e 24,2 U / mL, respectivamente (p = 0,84 comparando todos os grupos); e pós-vacinação de 59,1 e 76,0 U / mL, respectivamente (p = 0,12).

A soro conversão ocorreu no 84° dia em 37,6% (IC 95%: 31,1%, 44,2%) do grupo ROTAVAC 5C, e 41,3% (95% CI: 34,7%, 47,8%) do ROTAVAC®. Não houve diferença significativa nas taxas de soro conversão entre o ROTAVAC® e ROTAVAC 5C (p=0,489).

EPI - estudo de não interferência e consistência lote a lote
Na população de imunogenicidade, todos os três lotes de ROTAVAC 5C não se mostraram inferiores ao ROTAVAC® com o limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a proporção GMT (ROTAVAC 5C / ROTAVAC®) sendo superior a 0,5: Lote 1 GMT 1,069 (IC 95% 0,827 a 1,382; p <0,0001); Lote 2 GMT 1,096 (IC 95% 0,840 a 1,429; p <0,0001) e Lote 3 GMT 1,129 (IC 95% 0,867 a 1,471; p <0,0001). Quando todos os lotes foram combinados, a proporção de GMT foi de 1,097 (95% CI 0,888 para 1,357; p<0,0001).

Não houve diferenças estatisticamente significantes nas proporções de IgA pré e pós-vacinação entre o ROTAVAC 5C e ROTAVAC® (média da linha de base 24,0, 23,6, 21,5 e 28,5 para ROTAVAC 5C Lotes 1, 2 e 3; e ROTAVAC®, respectivamente; p=0,7275 ANOVA comparando os quatro grupos).

Não houve diferença nas proporções de GMT entre ROTAVAC 5C (todos os lotes) e ROTAVAC® - 20°C para *Bordetella pertussis,* difteria, *Haemophilus influenzae* tipo B, Hepatite B ou Tétano (o limite inferior para todos foi > 0,50). Não houve diferença entre os lotes para qualquer uma das vacinas. Portanto ROTAVAC 5C pode ser coadministrado com sucesso juntamente com outras vacinas infantis.

ROTAVAC 5D® (ORV 116E)
Não houve diferenças estatisticamente significativas nas proporções de IgA pré e pós-vacinação entre o **ROTAVAC 5D®** e ROTAVAC® (proporções base de 10,31 n 11,57 U / mL, respectivamente (p = 0,29 comparando todos os grupos); e proporções pós-vacinação 18,70 e 19,55 U / mL, respectivamente (p = 0,77).

No 84° dia, ocorreu quatro vezes a soro conversão em 22,18% (IC95%: 17,01%, 27,35%) do grupo **ROTAVAC 5D®**, e 21,25% (95% CI: 12,29%, 30,21%) do ROTAVAC®. Não houve diferença significativa nas taxas de soro conversão entre o ROTAVAC® e **ROTAVAC 5D®** (p=0,86).

Dados de vigilância pós-comercialização
A vigilância pós-comercialização é realizada para a ROTAVAC® vacina baseada na cepa Rotavirus 116E e não SAE's foram observados até agora.

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica
Estudos da toxicidade não-clínica de doses repetidas da vacina oral candidata 116E contra a rotavírus foram realizados em ratos, ratos e coelhos. Estes estudos foram iniciados com formulações de 0,5 ml e, posteriormente, na continuação da formulação em desenvolvimento com um amortecedor em que o volume da dose foi de 1,5 ml e 2,0 ml (ROTAVAC 5C) foram submetidos para estudos de toxicologia pré-clínica. Em ambos os casos, os excipientes utilizados foram os mesmos, exceto pela concentração utilizada. **ROTAVAC 5D®** tem excipientes similares ao ROTAVAC 5C a única diferença sendo a concentração. O volume da dose, a concentração do sistema amortecedor e os excipientes foram testados em modelo animal quanto à toxicidade e considerados seguros. Os dados pré-clínicos de segurança estabelecem a segurança da vacina para a formulação ROTAVAC 5C.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes
Sulfato de Neomicina,Sulfato ácido de canamicina,Sacarose, Trehalose, Hidrolisato de lactalbumina, Albumina Humana, Orthofosfato Di-Hidrogênio de Potássio, Ortofosfato de Hidrogênio Di-Potássico, Citrato Tri-Sódico Di-hidratado, Água para Injeção.

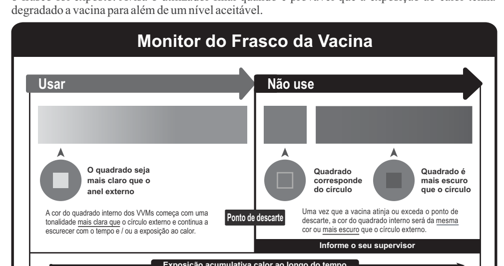
6.2 Incompatibilidades
Este produto não deve ser misturado no mesmo conta-gotas / seringa, com quaisquer outros medicamentos / imunizantes.

6.3 Data de validade: A data de validade da vacina é indicada no rótulo e na embalagem.

6.4 Precauções especiais para armazenamento
A vacina deve ser armazenada entre +2°C to + 8°C. Não congelar. Mantenha fora do alcance de crianças. Não use a vacina depois da data de validade indicada no rótulo.

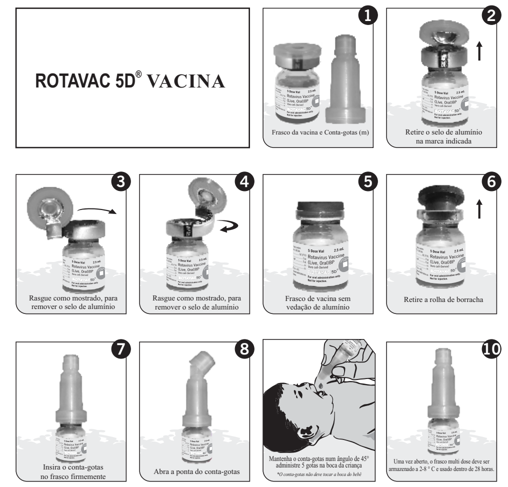
7. APRESENTAÇÃO
ROTAVAC 5D® é fornecido em frascos de vidro USP tipo l.
Dose única : 0,5 ml
Multi Dose : 2,5 ml

8. O MONITOR DE FRASCO DE VACINA 7 (VVM7)
O ponto do Monitor de frascos de vacina7 (VVM7) faz parte da etiqueta dos frascos da **ROTAVAC 5D®**. 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 VVM7 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 5D®



Última data de revisão: julho de 2023

Fabricado por:

BHARAT BIOTECH
Lead Innovation

Bharat Biotech International Ltd.,
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.

Для продажи в розницу только по рецепту зарегистрированного практикующего врача.

Вакцина против ротавируса (живая, пероральная) BP

ПОЛУЧЕНА ИЗ КЛЕТОК VERO

ROTAVAC 5D®

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 в 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 5D®** составляет 0,5 мл и содержит не менее $10^{5,0}$БОЕ [бляшкообразующая единица] живого ротавируса 116E.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Состав:	
Каждая доза 0,5 мл (5 капель) содержит	
Ротавирус 116E, полученный из клеток Vero, живой, слабленный	Не менее $10^{5,0}$ БОЕ
Неомицина сульфат BP	15 мкм
Канамицина бисульфат BP	15 мкм
Сахароза BP	0,25 г
Трегалоза BP	2,5 мг
Лактальбумина гидролизат (LAH)	2,5 мг
Человеческий альбумин BP	0,35 %
Калия дигидроортофосфат BP	1,65 мг
Дикалия гидроортофосфат BP	10 мг
Двухводный трехзамещенный цитрат натрия BP	7,75 мг
Вода для инъекций BP	в достаточном количестве

диапазон pH: от 6,50 до 7,50

3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФОРМА
ROTAVAC 5D® - стерильная жидкость розовато-желтого цвета для перорального использования, может содержать белые взвешенные частицы в конечном контейнере продукта.При энергичном встряхивании/смешивании частицы не растворяются.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
4.1 Терапевтические показания
Только для профилактического использования.
ROTAVAC 5D® показано для активной иммунизации новорожденных старше 6 недель для профилактики гастроэнтерита, вызванного ротавирусной инфекцией, при введении в качестве режима 3 дозировок.

4.2 Позология и способ применения
Позология
ROTAVAC 5D® необходимо вводить в режиме 3 дозировок, с разницей 4 недели, начиная с возраста 6 недель. **ROTAVAC 5D®** может вводиться одновременно с другими детскими прививками (например, против дифтерии-столбняка-коклюша [DTwP], гемофильной инфекции, гепатита B и пероральная/инъекционная полиовакцина [OPV и IPV]). 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 5D®** может одновременно вводиться с DTwP.

Для новорожденных, которым была введена первая доза **ROTAVAC 5D®**, рекомендуется использоваться **ROTAVAC 5D®** для всех 3 доз. Данные относительно безопасности, иммуногенности или эффективности **ROTAVAC 5D®** 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 приема
ROTAVAC 5D® предназначен **только для перорального использования** и **не должен использоваться для инъекций**.
Необходимо следить за тем, чтобы во флакон с вакциной не попала слюна ребенка. После открытия флаконы должны храниться при температуре от +2°C до +8°C.

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 календарем. Однако в клинических исследованиях заявленная частота срыгивания или рвоты составляет меньше 0,5%.

*На усмотрение врача
Пузырьки **ROTAVAC 5D®**, 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. Дети с симптомами предполагаемой гиперчувствительности после получения дозы **ROTAVAC 5D®** не должны получать дальнейшие дозы **ROTAVAC 5D®**
- Дети с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД) Для новорожденных с ТКИД заявлены случаи гастроэнтерита, связанного с вакциной против ротавируса.
- Наличие кишечной инвагинации (IS) / деформации кишечника, провоцирующей кишечную инвагинацию.
- Наличие гастроэнтерита

4.4 Специальные предупреждения / Меры предосторожности
Из клинических исследований данные относительно безопасности или эффективности относительно использования **ROTAVAC 5D®** для новорожденных с нарушенной иммунной системой, новорожденных, инфицированных ВИЧ, или новорожденных с хроническим гастроэнтеритом отсутствуют. Необходимо соблюдать осторожности при использовании **ROTAVAC 5D®** 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 5D®**, 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 5D®**.

Доступные опубликованные данные показывают небольшое увеличение частоты развития кишечной инвагинации (IS) после введения первой дозировки вакцины против ротавируса (Установочная статья ВОЗ, январь 2013 г.,
http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1).Однако данные о безопасности,

полученные из клинических исследований **ROTAVAC 5D®**, не указывают на повышенный риск развития IS. Тем не менее, 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.

Аналогично прочим вакцинам, вакцинация с использованием **ROTAVAC 5D®** может не дать результата полной защиты от гастроэнтерита, вызванного ротавирусом или прочими патогенами.

Данные, оправдывающие использование **ROTAVAC 5D®** для постконтактной профилактики, отсутствуют.

***ROTAVAC 5D® НЕ ДОЛЖЕН НИ ПРИ КАКИХ ОБСТОЯТЕЛЬСТВА ВВОДИТЬСЯ В КАЧЕСТВЕ ИНЪЕКЦИИ**

4.5 Взаимодействие с прочими лекарственными препаратами/активными иммунизирующими веществами и прочие формы взаимодействия
В данном клиническом исследовании OPV, IPV и пентавалентные (DTwP, HepB и Hib) вакцины вводились одновременно с **ROTAVAC 5D®**. Три дозы **ROTAVAC 5D®** могут безопасно вводиться с тремя дозами пентавалентной вакцины и тремя дозами OPV, а также IPV без уменьшения реакции антител на каждый компонент таких вакцин. Вакцина хорошо переносится при одновременном введении с плановыми детскими вакцинами.

4.6 Беременность и период лактации
ROTAVAC 5D® - 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 5D®**, отсутствуют. Ограничения относительно потребления жидкости новорожденными, включая грудное молоко, до или после вакцинации **ROTAVAC 5D®**, отсутствуют.

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

4.8 Побочные реакции
Опыт клинических исследований
Наиболее общими наблюдаемыми побочными эффектами во время проведения клинических исследований были жар, диарея, кашель и прочие, как например, насморк и раздражительность. СНЯ, связанные с вакциной, заявлены не были. Наблюдаемые/заявленные случаи кишечной инвагинации, связанные с вакциной, отсутствуют. Жар может возникать из-за одновременно вводимых инъекционных вакцин.

Список побочных реакций
Заявленные побочные реакции перечислены в соответствии со следующей частотой
Частота определена как:
Очень общие : (≥1/10)
Общие : (≥1/100, <1/10)
Необщие : (≥1/1000, <1/100)
Редкие : (≥1/10000, <1/1000)
Данные клинических исследований
Очень общие : Жар, кашель, плач
Общие : Диарея

4.9 Передозировка
Случаи передозировки не заявлены.

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

5.1 Фармакодинамические свойства
Профилактическая эффективность

5.1.1 Эффективность
В 12 клинических исследованиях было вакцинировано примерно 15000 пациентов разными рецептурами вакцин против ротавируса, которые содержали ORV116E в качестве активного компонента с титром вируса не менее $10^{5,0}$ БОЕ. Такие Rotavac рецептуры, содержащие штамм ORV116E (ROTAVAC®, ROTAVAC 5C и **ROTAVAC 5D®**) были протестированы на безопасность, иммуногенность и отсутствие превосходства. Профиль побочных реакций и профиль иммуногенности, наблюдаемые у пациентов, которым вводились такие рецептуры, были аналогичными. Рецептуры ROTAVAC® и ROTAVAC 5C были протестированы на стабильность партии и отсутствие превосходства с EPI вакцинами, и был сделан вывод, что Rotavac рецептуры не уступают EPI вакцинам, и была установлена стабильность их производства. Т.к. **ROTAVAC 5D®** также был оценен на безопасность и иммуногенность в сравнении с ROTAVAC® при одновременном введении с EPI вакцинами, был сделан вывод, что рецептура **ROTAVAC 5D®** в равной степени является безопасной и иммуногенной, как и ROTAVAC® и ROTAVAC 5C. Эффективность отсутствие превосходства с EPI вакцинами и стабильность производства рецептур ROTAVAC® и ROTAVAC 5C могут быть экстраполированы на рецептуру **ROTAVAC 5D®**.

ROTAVAC® (ORV116E):
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 невакциноого 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-ROTAVAC® вакцинного ротавирусного гастроэнтерита. ROTAVAC® также показывает эффективность против серьезного ГЭ любой этиологии (ЭВ=18,6% [95% CI 1,9, 32,3]).

EPI - исследование отсутствия превосходства и стабильности партий
Поствакцинный серопротективный уровень антител против полиовируса типа 1, 2 и 3 составил 98,2%, 99,4% и 92.4%, соответственно, для новорожденных, которые получали OPV вместе с ROTAVAC®, и 99%, 98,3% и 92,7%, соответственно, для новорожденных, которые получали OPV вместе с плацебо. Разница в пропорциях между такими группами составила 0,8% (95%CI −1,1%, 2,2%) для штамма типа 1, −1,2% (95%CI −3,3%, 0,2%) для штамма типа 2 и 0,3% (95%CI −3,5%, 3,6%) для штамма типа 3 полиовируса. Практически у всех новорожденных был развит титр защитных антител против дифтерийного анатоксина, столбнячного анатоксина и Hib (анти-PRP антитела). Более 93% развития защитного титра против HepB (анти-HBs антитела).

Разница между пропорциями новорожденных, у которых были развиты защитные титры антител, составила 0,5% (95%CI −1,3, 2,3) для дифтерийного анатоксина, 0,9% (95% CI − 0,3, 2,4) для столбнячного анатоксина, 2,2% (95%CI −1,7, 6,0) для антител против HBs и 0% (95% CI −1,3, 1,1) антител против PRP. Соотношение GMC между группами плацебо и ROTAVAC® для коклюшного токсина составило 1,0 (95% CI: 0,8, 1,1)

GMT антител IgA на момент начала исследования и после 3 вакцинации в соответствии с партией ROTAVAC®; GMT на момент начала исследования был аналогичным по всем трем группам (2,7-2,8); GMT после вакцинации вырос до 10,8 с 8,5.

ROTAVAC 5C (ORV 116E)
Статистически значимые разницы между титрами IgA до и после вакцинации между ROTAVAC 5C и ROTAVAC® (среднее значение титра на момент начала исследования 22,3 и 24,2 ед/мл соответственно (p=0,84 при сравнении всех групп) отсутствовали; титр после вакцинации составил 59,1 и 76,0 ед/мл соответственно (p=0,12).

Сероконверсия наступила к 84 дню у 37,6% (95% CI: 31,1%, 44,2%) пациентов группы ROTAVAC 5C и 41,3% (95% CI: 34,7%, 47,8%) пациентов группы ROTAVAC®. Существенная разница в скорости сероконверсии между ROTAVAC® и ROTAVAC 5C отсутствовала (p=0,489).

EPI - исследование отсутствия превосходства и стабильности партий
В иммуногенной популяции все три партии ROTAVAC 5C не превосходили ROTAVAC® с нижним пределом доверительного интервала 95% для GMT соотношения (ROTAVAC 5C / ROTAVAC®) более 0,5: GMT соотношение партии 1 1,069 (95% CI 0,827 - 1,382; p<0,0001); соотношение партии 2 1,096 (95% CI 0,840 - 1,429; p<0,0001) и соотношение партии 3 1,129 (95% CI 0,867 - 1,471; p<0,0001). После объединения всех партий GMT соотношение составило 1,097 (95% CI 0,888 - 1,357; p<0,0001).

Статистически значимые разницы между титрами IgA до и после вакцинации между группами ROTAVAC 5C и ROTAVAC® (среднее значение титра на момент начала исследования 24,0, 23,6, 21,5 и 28.5 для ROTAVAC 5C партии 1, 2 и 3; и ROTAVAC®, соответственно; p=0,7275 ANOVA при сравнении четырех групп) отсутствовали.

Разница в титрах GMT между ROTAVAC 5C (все партии) и ROTAVAC® -20°C для *Bordetella pertussis,* дифтерии, *Haemophilus influenza* типа B, гепатита B или столбняка (для всех нижний предел составил > 0,50) отсутствовала.Разница между партиями для любой из вакцин отсутствовала. ROTAVAC 5C может одновременно вводиться с прочими детскими вакцинами.

ROTAVAC 5D®(ORV 116E)
Статистически значимые разницы между титрами IgA до и после вакцинации между **ROTAVAC 5D®** и ROTAVAC® (среднее значение титра на момент начала исследования 10,31 и 11,57 ед/мл соответственно (p=0,29 при сравнении всех групп) отсутствовали; титр после вакцинации составил 18,70 и 19,55 ед/мл соответственно (p=0,77).

Четырехкратная сероконверсия наступила к 84 дню у 22,18% (95% CI: 17,01%, 27,35%) пациентов группы **ROTAVAC 5D®** и 21,25% (95% CI: 12,29%, 30,21%) пациентов группы ROTAVAC®. Существенная разница в скорости сероконверсии между ROTAVAC® и **ROTAVAC 5D®** отсутствовала (p=0,86).

Данные пострегистрационного наблюдения
Пострегистрационное наблюдение проводилось для вакцины **ROTAVAC®** на основании штамма ротавируса 116E, и СНЯ не наблюдались.

5.2 Фармакокинетические свойства
Для вакцин оценка фармакокинетических свойств не требуется.

5.3 Доклинические данные безопасности
Повторное неклиническое исследование токсичности дозы пероральной вакцины против ротавируса живого штамма 116E было проведено на мышах, крысах и кроликах. Данные исследования были начаты с дозировки 0,5 мл, и далее в продолжение развития рецептуры с буфером, где объем дозы составил 1,5 мл и 2,0 мл (ROTAVAC 5C), были проведены доклинические токсикологические исследования. В обоих случаях вспомогательные вещества были одинаковыми, за исключением используемой концентрации. **ROTAVAC 5D®** имеет аналогичные вспомогательные вещества, что и ROTAVAC 5C, но только в другой концентрации. Объем дозы, концентрация буферной системы и вспомогательные вещества были протестированы на животной модели на токсичности, и были признаны безопасными. Доклинические данные о безопасности установили безопасность вакцины для рецептуры ROTAVAC 5C.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
6.1 Список вспомогательных веществ
Неомицина сульфат,Канамицина бисульфат,Сахароза,Трегалоза,Лактальбумина гидролизат,Человеческий альбумин,Калия дигидроортофосфат,Дикалия гидроортофосфат,Двухводный трехзамещенный цитрат натрия, Вода для инъекций.

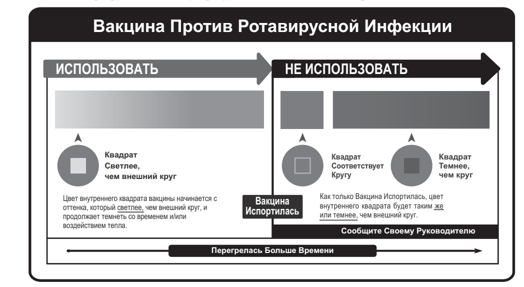
6.2 Несовместимость
Данный препарат нельзя смешивать в одной пипетке/шприце с другими лекарственными препаратами/активными иммунизирующими веществами.

6.3 Срок годности: Срок годности вакцины указан на этикетке и упаковке.

6.4 Специальные меры предосторожности при хранении
Вакцина должна храниться при температуре от +2°C до + 8°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Не использовать вакцину после истечения срока годности, указанного на этикетке.

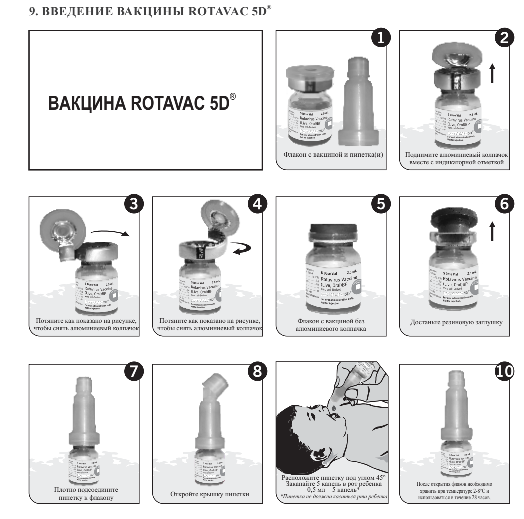
7. ПРЕЗЕНТАЦИЯ
ROTAVAC 5D® представлен в стеклянных флаконах USP типа 1.
Разовая доза : 0,5 мл
Многократная доза : 2,5 мл

8. ФЛАКОННЫЙ ТЕРМОИНДИКАТОР 7 (VVM7)
Флаконный термоиндикатор (VVM7) является частью этикетки на всех флаконах **ROTAVAC 5D®**. 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 VVM7 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 5D®



Дата последней ревизии: июль 2023 г.

Производитель:

BHARAT BIOTECH
Lead Innovation

Bharat Biotech International Ltd.,
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, отправляйте на адрес feedback@bharatbiotech.com