

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Vacina contra rotavírus, vivo, oral, pentavalente

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

A vacina contra rotavírus, vivo, oral, pentavalente (aqui denominada vacina contra rotavírus pentavalente) é apresentada em dose única em tubos de plástico preenchidos com 2 mL, com tampa de torção e em caixas com uma dose.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO

Ingredientes Ativos:

Cada dose de 2 mL contém os seguintes rearranjos de rotavírus humano-bovino: G1, G2, G3, G4 e P1A (genótipo P[8]), aqui denominado como P1[8]. Os níveis mínimos dos rearranjos são os seguintes:

G1	2,2 X 10 ⁶ unidades infecciosas
G2	2,8 X 10 ⁶ unidades infecciosas
G3	2,2 X 10 ⁶ unidades infecciosas
G4	2,0 X 10 ⁶ unidades infecciosas
P1[8]	2,3 X 10 ⁶ unidades infecciosas

Os rearranjos são propagados em células Vero utilizando técnicas-padrão de cultura de tecidos na ausência de agentes antifúngicos.

Ingredientes Inativos:

Os rearranjos são suspensos em uma solução tamponada estabilizadora. Cada dose da vacina contém sacarose, citrato de sódio, fosfato de sódio monobásico monoidratado, hidróxido de sódio, polissorbato 80, meios de cultura e traços de soro fetal bovino. A solução não contém conservantes nem timerosal.

A vacina contra rotavírus pentavalente é um líquido amarelado claro que pode ter tom rosado.

INFORMAÇÕES AOS PAIS/TUTORES

Como esta vacina funciona?

A vacina contra rotavírus pentavalente é uma vacina viral que auxilia na proteção da criança contra a gastroenterite (diarréia e vômitos) causada pela infecção por rotavírus.

A vacina age auxiliando o organismo a desenvolver as defesas naturais contra os tipos mais comuns ou “cepas” de rotavírus.

Por que esta vacina foi indicada?

O médico de seu(sua) filho(a) recomendou ou administrou a vacina contra rotavírus pentavalente para ajudar a proteger seu(sua) filho(a) contra a infecção por rotavírus, uma infecção viral do trato digestivo e causa importante de gastroenterite (inflamação do estômago e dos intestinos que causa diarreia e vômitos). A vacina é administrada por via oral em uma série de três doses, para bebês entre 6 e 32 semanas de idade. A primeira dose da vacina deve ser administrada entre 6 e 12 semanas de idade.

Informações aos pais/tutores

O que é a gastroenterite por rotavírus?

A gastroenterite por rotavírus pode causar febre, vômitos e diarreia. Esses sintomas podem levar à perda dos fluidos corporais (desidratação) e até mesmo à morte.

Trata-se da principal causa de diarreia desidratante grave entre recém-nascidos e crianças pequenas em todo o mundo. Antes da vacina ser utilizada, o vírus era a causa de cerca de 25 milhões de consultas médicas por ano. Essa doença também era responsável por 2,1 milhões de internações hospitalares, e 352 mil a 592 mil óbitos por ano em todo o mundo.

O rotavírus infecta o intestino delgado e o quadro clínico geralmente começa com febre e vômitos, seguidos de diarreia. A diarreia pode ser leve a grave e geralmente dura de três a nove dias. Vômitos e diarreias graves (mais de cinco vezes por dia) duram em média de três a seis dias. Quase todas as crianças são infectadas pelo rotavírus quando atingem por volta dos cinco anos de idade. Isso também ocorre mesmo quando os padrões de higiene são elevados.

Quem não deve tomar a vacina contra rotavírus pentavalente?

CONTRA-INDICAÇÕES

A criança não deve receber a vacina se:

- apresentar reação alérgica após receber uma dose da vacina.
- for alérgica a qualquer um dos ingredientes da vacina. Há uma lista com os ingredientes no início desta bula.

ADVERTÊNCIAS

Não há informação relevante disponível.

PRECAUÇÕES

Uso na gravidez e na amamentação

A vacina contra rotavírus pentavalente é uma vacina pediátrica não indicada para adultos e não deve ser administrada a mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Não existem dados disponíveis sobre o uso durante a gravidez ou lactação em humanos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas.

Uso pediátrico

A vacina contra rotavírus pentavalente demonstrou ser geralmente bem tolerada e altamente eficaz para a prevenção de gastroenterite por rotavírus quando administrada a recém-nascidos com 6 a 32 semanas de idade. A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas em recém-nascidos com menos de 6 semanas de idade.

O que devo contar ao médico antes do(a) meu(minha) filho(a) tomar a vacina contra rotavírus pentavalente?

Existem coisas que o médico deve saber antes da criança receber a vacina. O médico deve ser informado se a criança:

- apresenta alguma doença com febre. Uma febre leve ou uma infecção do trato respiratório superior leve (resfriado) por si só não é um motivo para atrasar a vacinação;
- apresenta diarreia ou está vomitando;
- não está ganhando peso;
- não está crescendo conforme esperado;
- apresenta um distúrbio sangüíneo;
- apresenta algum tipo de câncer;
- apresenta sistema imunológico enfraquecido em razão de doença (incluindo infecção por HIV ou AIDS);
- recebe tratamento ou medicamentos que podem enfraquecer o sistema imunológico;
- nasceu com problemas gastrintestinais ou teve obstrução ou cirurgia abdominal;
- tem contato regular e próximo com um membro da família ou empregado o qual tem um sistema imunológico fraco, por exemplo, com câncer ou que esteja tomando medicamentos que possam enfraquecer o sistema imunológico.

Assim como outras vacinas, a vacina contra rotavírus pentavalente pode não proteger totalmente todas as crianças que recebem a vacina. Algumas crianças já podem ter o vírus, mas ainda não apresentam os sinais da doença. Nesses casos, a vacina pode não prevenir a doença.

A vacina contra rotavírus pentavalente ajuda a proteger contra a diarreia e os vômitos apenas se estes forem causados pelo rotavírus. A vacina não oferece proteção contra esses sintomas se forem causados por outros motivos.

Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando a vacina contra rotavírus pentavalente?

A vacina contra rotavírus pentavalente não é indicada para uso em adultos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Posso tomar a vacina contra rotavírus pentavalente com outras vacinas?

A criança pode receber a vacina contra rotavírus pentavalente ao mesmo tempo em que outras vacinas, porém a vacina não deve ser misturada com outras vacinas ou soluções.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico; pode ser perigoso para a sua saúde.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista sobre o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista se sua criança está fazendo uso de algum outro medicamento.

A vacina contra rotavírus pentavalente não é recomendada para o uso em adultos.

Como esta vacina deve ser administrada?

ASPECTO FÍSICO

A vacina contra rotavírus pentavalente é um líquido amarelado claro a amarelado rosado.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Veja **Aspecto físico**.

DOSE

A vacina é administrada por via oral em uma série de três doses. A primeira dose é administrada logo com seis semanas de idade. As outras duas doses são administradas com um a dois meses de intervalo.

COMO USAR

A VACINA CONTRA ROTAVÍRUS PENTAVALENTE SERÁ ADMINISTRADA APENAS POR UM PROFISSIONAL DE SAÚDE.

O que fazer se meu filho(a) perder uma dose?

A criança precisa de três doses da vacina. É importante que as instruções do médico de sua criança sejam seguidas quanto ao retorno às consultas médicas para as doses de reforço. É importante comparecer a todas as consultas agendadas. Caso se esqueça ou não consiga voltar para a consulta no tempo planejado, procure aconselhamento com o médico de sua criança.

Siga a orientação do médico de seu(sua) filho(a), respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do médico de seu(sua) filho(a).

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto da vacina.

Quais efeitos adversos a vacina contra rotavírus pentavalente pode causar?

Assim como todos os medicamentos, a vacina contra rotavírus pentavalente pode apresentar efeitos adversos.

Os efeitos adversos da vacina contra rotavírus pentavalente são geralmente leves e temporários. Além disso, esses efeitos adversos não foram relatados com frequência muito maior do que com a administração do placebo (uma solução oral sem qualquer componente ativo).

Os efeitos adversos relatados com o uso da vacina contra rotavírus pentavalente foram diarreia, vômitos, febre, gotejamento nasal, dor de garganta, chiado ou tosse e infecção de ouvido.

Outro efeito adverso relatado inclui urticária.

Esses NÃO são todos os efeitos adversos possíveis da vacina contra rotavírus pentavalente. Uma lista mais completa pode ser obtida com seu médico.

Se notar qualquer efeito adverso não mencionado nesta bula, informe ao seu médico ou profissional de saúde. Se a condição persistir ou piorar, procure atendimento médico.

ATENÇÃO: Esta é uma nova vacina e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso informe seu médico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA VACINA DE UMA SÓ VEZ?

Não há dados disponíveis sobre superdose.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTA VACINA?

Conserve em temperatura entre 2° e 8°C. Proteja da luz.

Não tome medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

Mecanismo de Ação

A proteção contra a infecção natural pelo rotavírus é amplamente sorotipo-específica. Os sorotipos humanos de rotavírus (G1, G2, G3, G4 e P1[8]) foram selecionados para a vacina contra rotavírus pentavalente porque essas cepas causaram quase 90% da doença por rotavírus nos EUA entre 1996-1999 e mais de 88% da doença por rotavírus em todo o mundo entre 1973 e 2003. O mecanismo imunológico exato pelo qual a vacina contra rotavírus pentavalente protege contra gastroenterite por rotavírus é desconhecido. Estudos sugerem que uma combinação de fatores é importante na imunidade ao rotavírus, incluindo anticorpos neutralizantes das proteínas G do capsídeo externo, IgA sérica e secretória e outras respostas mucosas locais (veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA**, *Imunogenicidade*).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os sorotipos de rotavírus humanos (G1, G2, G3, G4 e P1[8]) foram selecionados para a vacina contra rotavírus pentavalente porque essas cepas causaram mais de 90% dos casos da doença por rotavírus na América do Norte, Europa, e Austrália e mais de 88% dos casos de doença por rotavírus em todo o mundo entre 1973 e 2003.

Eficácia

Em dois estudos, a eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente foi avaliada entre bebês que receberam a vacina (n= 3.484) ou placebo (n= 3.499). A terceira dose foi administrada aos bebês com até 32 semanas de idade. As avaliações de eficácia incluíram eficiência contra gastroenterite por rotavírus de qualquer gravidade (leve, moderada e grave) e contra gastroenterite grave por rotavírus. O efeito nos atendimentos médicos por gastroenterite por rotavírus, incluindo hospitalizações e comparecimentos a pronto-socorros (n= 68.038), consultas de rotina a um médico (n= 5.673) e faltas ao trabalho (n= 68.038), também foi avaliado no Estudo de Segurança e Eficácia contra Rotavírus (*Rotavirus Safety e Efficacy Trial* [REST]).

A vacina foi administrada em uma série de três doses a bebês saudáveis com a primeira dose administrada entre a sexta e a 12^a semana de idade, seguida de duas doses adicionais administradas com intervalo de 4 a 10 semanas. A idade dos bebês que receberam a terceira dose era de 32 semanas ou menos. Não foi permitida a administração de vacina oral para pólio; no entanto, outras vacinas da infância poderiam ser administradas concomitantemente. A amamentação foi permitida em todos os estudos.

A definição de caso para gastroenterite por rotavírus utilizada para determinar a eficácia da vacina exigiu que uma criança preenchesse ambos os critérios clínicos e laboratoriais a seguir: (1) três ou mais evacuações aquosas ou mais moles do que o normal no período de 24 horas e/ou vômitos substanciais; e (2) detecção de antígeno de rotavírus por imunoensaio enzimático (EIA) em uma amostra de fezes coletada no período de 14 dias após o início dos sintomas. A gravidade da gastroenterite aguda por rotavírus foi determinada por um sistema de pontuação clínica que levou em consideração a intensidade e a duração dos sintomas de febre, vômitos, diarreia e alterações comportamentais.

As análises primárias de eficácia incluíram casos de gastroenterite por rotavírus causada pelos sorotipos G1, G2, G3 e G4 que ocorreram, pelo menos, 14 dias após a terceira dose até a primeira estação de rotavírus pós-vacinação.

Também foram realizadas análises para avaliar a eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente contra a gastroenterite por rotavírus, causada pelos sorotipos G1, G2, G3 e G4 a qualquer momento

após a primeira dose até a primeira estação de rotavírus pós-vacinação entre bebês que receberam pelo menos uma dose da vacina (Intenção-de-tratamento, ITT).

Estudo de segurança e eficácia do rotavírus

A eficácia primária contra qualquer gastroenterite por rotavírus, de qualquer grau, – causada pelos sorotipos G1, G2, G3 ou G4 de ocorrência natural até a primeira estação de rotavírus após a vacinação – foi de 74,0% (IC 95%: 66,8; 79,9) e a eficácia ITT foi de 60,0% (IC 95%: 51,5; 67,1). A eficácia primária contra a gastroenterite grave por rotavírus causada pelos sorotipos G1, G2, G3 ou G4 de ocorrência natural até a primeira estação de rotavírus após a vacinação foi de 98,0% (IC 95%: 88,3; 100,0), e a eficácia ITT foi de 96,4%, (IC 95%: 86,4; 99,6). Veja Tabela 1.

Tabela 1
Eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente contra qualquer gastroenterite por rotavírus G1-4 de qualquer grau e grave* até a primeira estação de rotavírus pós-vacinação no REST

	Por protocolo		Intenção-de-tratamento [†]	
	Vacina contra rotavírus pentavalente	Placebo	Vacina contra rotavírus pentavalente	Placebo
Crianças vacinadas	2.834	2.839	2.834	2.839
Casos de gastroenterite				
Gravidade de qualquer grau	82	315	150	371
Grave*	1	51	2	55
Eficácia % estimada e (intervalo de confiança 95%)				
Gravidade de qualquer grau	74,0 (66,8, 79,9)		60,0 (51,5, 67,1)	
Grave*	98,0 (88,3, 100,0)		96,4 (86,4, 99,6)	

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

[†]A análise ITT inclui todas as crianças da coorte de eficácia que receberam pelo menos uma dose da vacina.

A eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente contra a doença grave também foi demonstrada por uma redução de hospitalizações em decorrência de gastroenterite por rotavírus entre todas as crianças incluídas no REST. A vacina contra rotavírus pentavalente reduziu as hospitalizações em decorrência de gastroenterite por rotavírus causada pelos sorotipos G1, G2, G3 e G4 até os primeiros dois anos após a terceira dose em 95,8% (IC 95%: 90,5; 98,2). A eficácia ITT na redução das hospitalizações foi de 94,7% (IC 95%: 89,3; 97,3) conforme mostrado na Tabela 2.

Tabela 2
Eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente na redução de hospitalizações relacionadas ao rotavírus G1-4 do REST

	Por protocolo		Intenção-de-tratamento*	
	Vacina contra rotavírus pentavalente	Placebo	Vacina contra rotavírus pentavalente	Placebo
Crianças vacinadas	34.035	34.003	34.035	34.003
Número de hospitalizações	6	144	10	187
Eficácia % estimada e (intervalo de confiança de 95%)	95,8 (90,5, 98,2)		94,7 (89,3, 97,3)	

*A análise ITT inclui todas as crianças que receberam pelo menos uma dose da vacina.

A vacina contra rotavírus pentavalente reduziu a taxa de hospitalizações, atendimentos em pronto-socorros, atendimentos sem emergência e perdas de dias de trabalho pelos pais/tutores da criança. As hospitalizações e atendimentos em pronto-socorros foram avaliados entre 68.038 bebês e os

atendimentos sem emergência foram avaliados entre 5.673 bebês por um período máximo de dois anos após a vacinação. As taxas de redução foram as seguintes:

- 94,5% para hospitalizações e atendimentos em pronto-socorros
 - 95,8% para hospitalizações
 - 93,7% para atendimentos em pronto-socorros
- 86,0% para atendimentos sem emergência
- 86,6% para perdas de dias de trabalho pelos pais/tutores legais

Estudo 007

A eficácia primária contra a gastroenterite por rotavírus de qualquer grau causada pelos sorotipos G1, G2, G3 ou G4 de ocorrência natural até a primeira estação de rotavírus após a vacinação foi de 72,5% (IC 95%: 50,6; 85,6) e a eficácia ITT foi de 58,4% (IC 95%: 33,8; 74,5). A eficácia primária contra a gastroenterite grave por rotavírus causada pelos sorotipos G1, G2, G3, ou G4 de ocorrência natural até a primeira estação de rotavírus após a vacinação foi de 100% (IC 95%: 13,0; 100,0) e a eficácia ITT contra a doença grave por rotavírus foi de 100%, (IC 95%: 30,9; 100,0) conforme mostrado na Tabela 3.

Tabela 3
Eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente contra qualquer gastroenterite de qualquer grau e grave* por rotavírus G1-4 até a primeira estação de rotavírus pós-vacinação no Estudo 007

	Por Protocolo		Intenção-de-tratamento [†]	
	Vacina contra rotavírus pentavalente	Placebo	Vacina contra rotavírus pentavalente	Placebo
Crianças vacinadas	650	660	650	660
Casos de gastroenterite				
Gravidade de qualquer grau	15	54	27	64
Graves*	0	6	0	7
Eficácia estimada % e (IC 95%)				
Gravidade de qualquer grau	72,5 (50,6; 85,6)		58,4 (33,8; 74,5)	
Grave*	100,0 (13,0; 100,0)		100,0 (30,9; 100,0)	

*Gastroenterite grave definida por um sistema de pontuação clínica com base na intensidade e duração dos sintomas de febre, vômitos, diarreia e alteração comportamental

[†]A análise ITT inclui todas as crianças da coorte de eficácia que receberam pelo menos uma dose da vacina.

Múltiplas estações de rotavírus

A eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente até a segunda estação de rotavírus foi avaliada em um único estudo (REST). A eficácia contra qualquer gastroenterite por rotavírus, de qualquer grau, causada pelos sorotipos de rotavírus G1, G2, G3 e G4 até duas estações de rotavírus após a vacinação foi de 71,3% (IC 95%: 64,7; 76,9). A eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente na prevenção de casos que ocorreram apenas durante a segunda estação de rotavírus pós-vacinação foi de 62,6% (IC 95%: 44,3; 75,4). A eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente além da segunda estação pós-vacinação não foi avaliada.

Gastroenterite por rotavírus independente do sorotipo

Os sorotipos de rotavírus identificados no subgrupo de eficácia do REST e do estudo 007 foram G1, P1[8]; G2, P1[4]; G3, P1[8]; G4, P1[8]; e G9, P1[8].

No REST, a eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente contra qualquer gastroenterite por rotavírus, de qualquer grau, de ocorrência natural, independentemente do sorotipo foi de 71,8% (IC 95%: 64,5; 77,8) e a eficácia contra a doença grave por rotavírus foi de 98,0% (IC 95%: 88,3; 99,9). A

eficácia ITT a partir da dose 1 foi de 51,0% (IC 95%: 41,7; 58,9) para qualquer doença por rotavírus de qualquer gravidade e foi de 96,4% (IC 95%: 86,4; 99,6) para doença grave por rotavírus.

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

Gastroenterite por sorotipo de rotavírus

A eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente contra a gastroenterite por rotavírus ao longo da primeira estação completa de rotavírus após o término da vacinação e redução do número de hospitalizações/visitas a pronto-socorros devido a gastroenterite por rotavírus por até 2 anos pós-vacinação por sorotipo G é mostrada na Tabela 4.

Tabela 4
Eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente contra a gastroenterite por rotavírus

Redução da incidência de gastroenterite por rotavírus durante uma estação integral pós-vacinação no Estudo REST e no Estudo 007 (Vacina contra rotavírus pentavalente n=3.484*) (% [IC 95 %])						
		Sorotipo				
Doença grave (G1-G4)	Qualquer gravidade (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G9
98,2% [89,6, 100]†	73,8% [67,2, 79,3]†	75,0% [68,2, 80,5]†	63,4% [2,7, 88,2]†	55,6% [<0, 92,6]	48,1% [<0, 91,6]	74,1% [<0, 99,5]
Redução do número de hospitalizações/consultas a pronto-socorros devido a gastroenterite por rotavírus por até 2 anos pós-vacinação no estudo REST (Vacina contra rotavírus pentavalente n= 34.035*) (% [IC 95 %])						
G1-G4		G1	G2	G3	G4	G9
94,5% [91,2, 96,6]†		95,1% [91,6, 97,1]†	87,6% [<0, 98,5]	93,4% [49,4, 99,1]†	89,1% [52,0, 97,5]†	100% [69,6, 100]†

* n= Número de Vacinados

† Estatisticamente Significativo

Eficácia e segurança em bebês prematuros

A vacina contra rotavírus pentavalente ou placebo foram administrados a 2.070 bebês prematuros (25 a 36 semanas de idade gestacional), incluindo 1.007 receptores da vacina contra rotavírus pentavalente, de acordo com sua idade cronológica, em um estudo controlado por placebo. Entre um subgrupo de 308 bebês prematuros acompanhados para todas as reações adversas, o perfil de segurança foi geralmente semelhante entre os bebês que receberam a vacina contra rotavírus pentavalente em comparação com os que receberam o placebo. A incidência de febre, vômitos, diarreia ou irritabilidade foi geralmente semelhante entre os receptores de vacina e os receptores de placebo. A eficácia (70,3%) em um subgrupo de 204 bebês prematuros (153 avaliáveis) foi geralmente semelhante à eficácia na população global.

Estudos com outras vacinas

Foram avaliadas as imunogenicidades da vacina contra rotavírus pentavalente e da vacina tríplice bacteriana acelular (DTaP), da vacina de poliovírus inativado (IPV), vacina conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b (HIB), vacina contra a hepatite B e vacina pneumocócica conjugada em 1.358 bebês. As respostas imunológicas às vacinas especificadas não foram amplamente afetadas pela vacina contra rotavírus pentavalente. Dos 17 antígenos estudados, as respostas de

anticorpos foram semelhantes entre os receptores da vacina e de placebo com exceção de uma resposta discretamente diminuída a um de três antígenos testados para coqueluche (pertactina). Além disso, os estudos demonstraram a eficácia da vacina contra rotavírus pentavalente (89,5%) quando administrada com estas vacinas.

A administração concomitante da vacina contra rotavírus pentavalente com a vacina oral contra o pólio (OPV) não afetou a resposta imunológica aos antígenos da pólio em um estudo controlado que envolveu 735 bebês vacinados. Embora a administração concomitante da OPV tenha reduzido algumas respostas imunológicas à vacina contra rotavírus pentavalente, as taxas de soroconversão (elevação ≥ 3 vezes em relação ao período basal) para IgA sérica foram $> 93\%$. Houve uma evidência de manutenção de um alto nível de eficácia contra a gastroenterite por rotavírus grave. As respostas imunológicas à vacina contra rotavírus pentavalente não são afetadas quando a OPV é administrada duas semanas após a vacina contra rotavírus pentavalente.

O perfil de segurança – incluindo a incidência de febre, vômitos, diarreia e irritabilidade – foi geralmente semelhante entre as crianças que receberam as vacinas concomitantes especificadas com a vacina contra rotavírus pentavalente e as crianças que receberam as vacinas concomitantes especificadas com placebo.

Em um estudo, 7.367 bebês receberam uma vacina hexavalente (DTaP, IPV, Hib e hepatite B) concomitantemente com a vacina contra rotavírus pentavalente. A frequência de reações adversas graves globais (EAGs), independentemente da relação causal, foi de 2,9% nos receptores da vacina contra rotavírus pentavalente e de 3,2% nos receptores de placebo. Informações de segurança mais detalhadas foram avaliadas entre um subgrupo de 638 bebês que receberam a vacina contra rotavírus pentavalente com uma vacina hexavalente. O perfil de segurança, incluindo a incidência de febre, vômitos, diarreia, e irritabilidade foi geralmente semelhante entre as crianças que receberam uma vacina hexavalente com a vacina contra rotavírus pentavalente e as crianças que receberam uma vacina hexavalente com placebo.

Imunogenicidade

O mecanismo imunológico pelo qual a vacina contra rotavírus pentavalente protege contra a gastroenterite por rotavírus é desconhecido. Uma relação entre as respostas de anticorpos à vacina contra rotavírus pentavalente e a proteção contra gastroenterite por rotavírus ainda não foi estabelecida. No entanto, a vacina contra rotavírus pentavalente induz anticorpos que neutralizam os sorotipos G1, G2, G3, G4 e P1[8]. Nos estudos Fase III, 92,9% a 100% dos receptores da vacina contra rotavírus pentavalente obtiveram uma elevação significativa de anti-rotavírus IgA sérico após um esquema de três doses.

INDICAÇÕES

A vacina contra rotavírus pentavalente é uma vacina oral, pentavalente, indicada para prevenção de gastroenterite por rotavírus em bebês e crianças, causada pelos sorotipos G1, G2, G3, G4 e sorotipos G que contenham P1[8] (como o G9) quando administrada em uma série de três doses para bebês entre seis e 32 semanas de idade, sendo que a primeira dose deve ser administrada entre seis e 12 semanas (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina.

Os indivíduos que desenvolvem sintomas sugestivos de hipersensibilidade após receberem uma dose da vacina contra rotavírus pentavalente não devem receber as outras doses dessa vacina.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Armazenar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz.

O produto deve ser utilizado antes do término do prazo de validade. O prazo de validade desta vacina é de 24 meses a partir da data de fabricação.

A vacina contra rotavírus pentavalente deve ser administrada o mais rapidamente possível após ser retirada de refrigeração. A vacina deve ser descartada em depósitos de resíduos biológicos aprovados de acordo com as regulamentações locais.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

APENAS PARA USO ORAL.

NÃO DEVE SER ADMINISTRADA POR VIA INJETÁVEL.

Posologia

A série de vacinação consiste de três doses líquidas da vacina contra rotavírus pentavalente prontas para administração por via oral a bebês.

A primeira dose da vacina contra rotavírus pentavalente deve ser administrada com seis a 12 semanas de idade; as doses subseqüentes devem ser administradas com intervalo mínimo de quatro semanas entre cada dose.

Não existem restrições sobre o consumo de alimentos ou líquidos para os bebês, incluindo leite materno, tanto antes como depois da vacinação com a vacina contra rotavírus pentavalente.

A vacina contra rotavírus pentavalente pode ser administrada a bebês prematuros, de acordo com a idade cronológica deles.

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

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

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

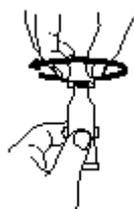
Para administrar a vacina:



Rasgar o sachê e retirar o tubo de administração.

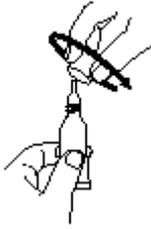


Retirar o líquido da vacina da ponteira do tubo segurando-se o tubo na posição vertical e batendo levemente na tampa para que o líquido desça para o corpo do tubo.



Abrir o tubo de administração com 2 movimentos fáceis:

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



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



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

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

Uso com outras vacinas

A vacina contra rotavírus pentavalente pode ser administrada com a vacina tríplice acelular (DTaP), vacina inativada ou poliovírus oral (IPV ou OPV), vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b, vacina contra hepatite B, vacina conjugada pneumocócica e com vacinas hexavalentes.

A administração concomitante da vacina contra rotavírus pentavalente com a vacina oral contra o pólio (OPV) não afetou a resposta imunológica aos antígenos. Embora a administração concomitante da OPV tenha reduzido algumas respostas imunológicas à vacina contra rotavírus, houve uma evidência de manutenção de um alto nível de eficácia contra a gastroenterite por rotavírus grave. As respostas imunológicas à vacina contra rotavírus pentavalente não são afetadas quando a OPV é administrada duas semanas após a vacina contra rotavírus pentavalente.

Não houve evidências de respostas reduzidas de anticorpos aos componentes de difteria ou de toxóide de tétano da vacina DTaP ou a outras vacinas que foram administradas concomitantemente com a vacina contra rotavírus pentavalente. No entanto, não estão disponíveis dados suficientes de imunogenicidade para confirmar a ausência de interferência das respostas imunes quando a vacina contra rotavírus pentavalente é administrada concomitantemente com vacinas pediátricas para prevenção da coqueluche.

ADVERTÊNCIAS

Não há informação relevante disponível.

PRECAUÇÕES

Nenhum dado de segurança ou eficácia está disponível para administração da vacina contra rotavírus pentavalente a crianças potencialmente imunocomprometidas, incluindo:

- crianças com discrasias sangüneas, leucemia, linfomas de qualquer tipo, ou outras neoplasias malignas que afetem a medula óssea ou o sistema linfático;
- bebês que recebem terapia imunossupressora (incluindo altas doses de corticosteróides sistêmicos). A vacina contra rotavírus pentavalente pode ser administrada a bebês que estejam sendo tratados com corticosteróides tópicos ou esteróides inalatórios;
- bebês com estados de imunodeficiência primária e adquirida, incluindo HIV/AIDS ou outras manifestações clínicas de infecção com vírus da imunodeficiência humana; deficiências imunológicas celulares; e estados hipogamaglobulinêmicos e disgamaglobulinêmicos. Não existem dados suficientes de estudos clínicos para dar suporte à administração da vacina

contra rotavírus pentavalente a bebês com status indeterminado de HIV nascidos de mães com HIV/AIDS;

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

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

Nos estudos clínicos, a vacina contra rotavírus pentavalente não foi administrada a bebês que tivessem familiares com imunodeficiência. Nesses estudos, foram encontrados resquícios da vacina contra rotavírus pentavalente nas fezes de 8,9% [95% CI (6,2%, 12,3%)] das crianças vacinadas quase exclusivamente na semana subsequente à primeira dose (0,3%) e em apenas uma criança vacinada após a terceira dose. Em estudos fase III, resquícios foram observados logo no primeiro dia e 15 dias após a dose. Existe um risco teórico de que a vacina de vírus vivo possa ser transmitida a pessoas não vacinadas que entrem em contato com as que foram vacinadas. Portanto, a vacina contra rotavírus pentavalente deve ser administrada com cautela a crianças que tenham contato próximo com pessoas com imunodeficiência como:

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

No entanto, como quase todas as crianças são infectadas naturalmente pelo rotavírus por volta dos cinco anos de idade, a vacinação de bebês pode diminuir o risco de exposição de pessoas imunodeficientes que entrem em contato com o rotavírus de ocorrência natural. O profissional de saúde deve determinar os riscos e benefícios potenciais da administração da vacina contra rotavírus pentavalente a bebês que tenham contato próximo com pessoas imunodeficientes.

Não há dados de eficácia ou segurança disponíveis para administração da vacina contra rotavírus pentavalente em bebês com histórico de distúrbio gastrointestinal, incluindo bebês que apresentem doença gastrointestinal ativa, diarreia crônica e retardo no crescimento e bebês com distúrbio abdominal congênito, cirurgia abdominal e intussuscepção. A administração da vacina contra rotavírus pentavalente pode ser considerada com cautela em bebês nestas condições

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

Assim como qualquer vacina, a vacinação com a vacina contra rotavírus pentavalente pode não resultar em total proteção para todos os vacinados.

O nível de proteção obtido por apenas uma ou duas doses da vacina contra rotavírus pentavalente não foi avaliado nos estudos clínicos.

Nenhum dado clínico está disponível para a vacina contra rotavírus pentavalente quando administrada após a exposição ao rotavírus.

Gravidez

A vacina contra rotavírus pentavalente é uma vacina pediátrica e não é indicada para uso em adultos. Não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados em mulheres ou animais.

Categoria de Risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas.

Nutrizes

A vacina contra rotavírus pentavalente é uma vacina pediátrica e não está indicada para uso em adultos. Não estão disponíveis informações sobre a segurança da vacina quando administrada durante a lactação.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso Pediátrico

A vacina contra rotavírus pentavalente demonstrou ser geralmente bem tolerada e altamente eficaz na prevenção de gastroenterite por rotavírus quando administrada a bebês com seis a 32 semanas de idade (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há relatos de interações medicamentosas conhecidas (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO, Uso Com Outras Vacinas**).

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

REAÇÕES ADVERSAS

Foram avaliados 71.725 bebês em três estudos clínicos controlados por placebo, incluindo 36.165 bebês que receberam a vacina contra rotavírus pentavalente e 35.560 bebês que receberam placebo. Os pais/tutores foram contatados 7, 14 e 42 dias após cada dose quanto à intussuscepção e quaisquer outras reações adversas graves.

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

A vacina é geralmente bem tolerada.

Reações Adversas Graves

As reações adversas graves ocorreram em 2,4% dos receptores da vacina contra rotavírus pentavalente em comparação com 2,6% dos receptores de placebo, no período de 42 dias após uma dose em estudos clínicos de fase III da vacina contra rotavírus pentavalente. As reações adversas graves mais freqüentemente relatadas para a vacina contra rotavírus pentavalente em comparação com o placebo foram:

bronquiolite	(0,6% vacina contra rotavírus pentavalente vs. 0,7% placebo),
gastroenterite	(0,2% vacina contra rotavírus pentavalente vs. 0,3% placebo),
pneumonia	(0,2% vacina contra rotavírus pentavalente vs. 0,2% placebo),
febre	(0,1% vacina contra rotavírus pentavalente vs. 0,1% placebo), e
infecção do trato urinário	(0,1% vacina contra rotavírus pentavalente vs. 0,1% placebo).

Óbitos

Em todos os estudos clínicos, foram relatados 52 óbitos. Houve 25 óbitos entre os receptores da vacina contra rotavírus pentavalente em comparação com 27 óbitos entre os receptores do placebo. A causa mais comumente relatada de óbito foi síndrome de morte súbita do lactente (SMSL), observada em oito receptores da vacina contra rotavírus pentavalente e em nove receptores de placebo.

Intussuscepção

No REST, 34.837 receptores da vacina e 34.788 receptores de placebo foram monitorados por farmacovigilância ativa para identificar os casos potenciais de intussuscepção em 7, 14, e 42 dias após cada dose e a cada seis semanas subsequentemente por um ano após a primeira dose.

Para o desfecho primário de segurança, os casos de intussuscepção que ocorreram no período de 42 dias após qualquer dose, houve seis casos entre os receptores da vacina contra rotavírus pentavalente e cinco casos entre os receptores de placebo (veja Tabela 5). Os dados não sugeriram risco aumentado de intussuscepção em relação ao placebo.

Tabela 5

Casos confirmados de intussuscepção em receptores da vacina contra rotavírus pentavalente em comparação com os receptores de placebo durante o REST

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

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

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

A doença de Kawasaki foi relatada em estudos clínicos de fase III, em < 0.1% (5/36, 150) no grupo que recebeu a vacina e em <0,1% (1/35, 536) no grupo que recebeu placebo, no período de 42 dias após qualquer dose (não estatisticamente significativa).

Tabela 6

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

Intervalo de dias	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Qualquer Dose	
	Vacina contra rotavírus pentavalente	Placebo						
1-7	0	0	1	0	0	0	1	0
1-14	0	0	1	0	0	1	1	1
1-21	0	0	3	0	0	1	3	1
1-42	0	1	4	1	2	3	6	5

Todas as crianças que desenvolveram intussuscepção se recuperaram sem seqüelas, com exceção de uma criança do sexo masculino de nove meses de idade que desenvolveu intussuscepção 98 dias após a dose 3 e morreu de sepse pós-operatória. Houve um único caso de intussuscepção entre 2.470 receptores da vacina contra rotavírus pentavalente em uma criança do sexo masculino de sete meses de idade nos estudos de fase I e II (716 receptores de placebo).

Convulsões

Todas as convulsões relatadas nos estudos de fase III da vacina contra rotavírus pentavalente (por grupo de vacinação e intervalo após a dose) são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7
Convulsões relatadas por intervalo de dias em relação a qualquer dose nos estudos de fase III da vacina contra rotavírus pentavalente

Faixa de dias	1-7	1-14	1-42
Vacina contra rotavírus pentavalente	10	15	33
Placebo	5	8	24

As convulsões relatadas como reações adversas graves ocorreram em <0,1% (27/36.150) dos receptores da vacina e <0,1% (18/35.536) dos receptores de placebo (não significativo). Dez convulsões febris foram relatadas como reações adversas graves, cinco foram observadas em receptores da vacina e cinco em receptores do placebo.

Reações adversas mais comuns
Reações adversas solicitadas

Foram coletadas informações de segurança detalhadas de 11.711 bebês (6.138 receptores da vacina contra rotavírus pentavalente) os quais incluíram um subgrupo de crianças do REST e todas as crianças dos estudos 007 e 009 (coorte de segurança detalhada). Um cartão de registro de vacinação foi utilizado por pais/tutores para registrar a temperatura da criança e quaisquer episódios de diarreia e vômitos diariamente durante a primeira semana após cada vacinação. A Tabela 8 resume as frequências dessas reações adversas e de irritabilidade.

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

Reação adversa	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	Vacina contra rotavírus pentavalente	Placebo	Vacina contra rotavírus pentavalente	Placebo	Vacina contra rotavírus pentavalente	Placebo
Temperatura Elevada	n= 5.616 17,1%	n= 5.077 16,2%	n= 5.215 20,0%	n= 4.725 19,4%	n= 4.865 18,2%	n= 4.382 17,6%
Vômitos	n= 6.130 6,7%	n= 5.560 5,4%	n= 5.703 5,0%	n= 5.173 4,4%	n= 5.496 3,6%	n= 4.989 3,2%
Diarreia	10,4%	9,1%	8,6%	6,4%	6,1%	5,4%
Irritabilidade	7,1%	7,1%	6,0%	6,5%	4,3%	4,5%

*Temperatura $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$ [$38,1^{\circ}\text{C}$] equivalente retal obtida pela adição de 1 grau F às temperaturas ótica e orais e 2 graus F às temperaturas axilares

Outras reações adversas

Também foi solicitado aos pais/tutores dos 11.711 bebês que relatassem a presença de outras reações no cartão de registro de vacinação por 42 dias após cada dose. Foi observada febre em taxas semelhantes entre os receptores da vacina (n= 6.138) e de placebo (n= 5.573) (42,6% versus 42,8%). As reações adversas que ocorreram com incidência estatisticamente mais alta (isto é, valor de p bicaudal <0,05) no período de 42 dias após qualquer dose entre os receptores da vacina contra rotavírus pentavalente em comparação com os receptores do placebo são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9

Reações adversas que ocorreram com incidência estatisticamente mais alta no período de 42 dias após qualquer dose entre os receptores da vacina contra rotavírus pentavalente em comparação com os receptores do placebo

Reações adversas	Vacina contra rotavírus pentavalente	Placebo
	n= 6.138 n (%)	n= 5.573 n (%)
Diarréia	1.479 (24,1%)	1.186 (21,3%)
Vômitos	929 (15,2%)	758 (13,6%)
Otite média	887 (14,5%)	724 (13,0%)
Nasofaringite	422 (6,9%)	325 (5,8%)
Broncospasmo	66 (1,1%)	40 (0,7%)

Relatos pós-comercialização:

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

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: urticária.

SUPERDOSE

Não há dados disponíveis sobre superdosagem.

ARMAZENAMENTO

Armazenar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz.

Não use este medicamento após a data de validade impressa na embalagem.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

DIZERES LEGAIS

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Registro MS - 1.0029.0175

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Produzido e embalado por:

Merck & Co., Inc., Sumneytown Pike

West Point, PA, 19486, EUA

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

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

CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

WPC 062007

"VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA"