



**VACINA ROTAVÍRUS HUMANO G1 P[8] (ATENUADA)**

**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS –  
BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ**

**SUSPENSÃO ORAL**

**1 DOSE**

## BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

### I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)

Cepa RIX4414 (vírus vivos atenuados)

### APRESENTAÇÃO

Suspensão oral.

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** é apresentada:

Embalagem com 10 seringas preenchidas com 1,5mL cada uma, para administração oral.

Embalagem com 10 bisnagas de plástico transparente contendo 1,5 mL cada uma, para administração oral.

### USO ORAL

### USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 SEMANAS DE VIDA

### COMPOSIÇÃO

Cada dose de 1,5 mL da vacina contém rotavírus humano vivo atenuado, cepa RIX4414, na concentração mínima de  $10^{6,0}$  CCID<sub>50</sub>.

Excipientes: sacarose, adipato dissódico, meio de Eagle modificado por Dulbecco, água estéril.

Resíduos: foram detectados materiais de circovírus suíno tipo 1 (PCV-1) na **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)**. O PCV-1 não é conhecido por causar doença em animais e não é conhecido por infectar ou causar doença em seres humanos. Não há evidências de que a presença de PCV-1 represente um risco de segurança.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** é indicada para a prevenção de gastroenterites causadas por rotavírus (ver os itens Resultados de Eficácia e Precauções e Advertências).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Eficácia protetora da formulação da vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) liofilizada.

Em estudos clínicos, foi demonstrada a eficácia contra gastroenterites causadas por genótipos de rotavírus mais comuns G1P[8], G2P[4], G3P[8] e G9P[8] e contra genótipos de rotavírus incomuns G8P[4] (gastroenterites graves) e G12P[6] (quaisquer gastroenterites). Todas essas cepas estão em circulação no mundo todo.

Realizaram-se estudos clínicos controlados com placebo na Europa, na América Latina, na África e na Ásia para avaliar a eficácia protetora da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** contra gastroenterite causada por rotavírus.

A gravidade da gastroenterite foi definida de acordo com dois critérios distintos:

- escala de Vesikari de 20 pontos, que avalia todo o quadro clínico da gastroenterite por rotavírus, considerando a gravidade e a duração de diarreia e vômitos e a gravidade da febre e da desidratação, assim como a necessidade de tratamento; ou
- definição do caso clínico baseada nos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS).

### Eficácia protetora na Europa

Um estudo clínico realizado na Europa com 4.000 indivíduos avaliou a administração de **Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em diferentes esquemas europeus (2-3 meses; 2-4 meses; 3-4 meses; e 3-5 meses).

Depois de duas doses da **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, a eficácia protetora da vacina observada durante o primeiro e o segundo anos de vida e nos dois anos combinados é apresentada na Tabela 1.

**Tabela 1. Estudo realizado na Europa**

	1o ano de vida <b>vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)</b> (N=2.572) § Placebo (N=1.302)§		2o ano de vida <b>vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)</b> (N=2.554) § Placebo (N=1.294)§		1o e 2o anos de vida combinados <b>vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)</b> (N=2.572) § Placebo (N=1.302)§	
Eficácia da vacina (%) contra a gastroenterite por rotavírus de qualquer gravidade e grave [IC de 95%]						
Cepa	Qualquer gravidade	Grave	Qualquer gravidade	Grave	Qualquer gravidade	Grave
G1P [8]	95,6 [87,9; 98,8]	96,4 [85,7;99,6]	82,7 [67,8; 91,3]	96,5 [86,2; 99,6]	89,5 [82,5; 94,1]	96,4 [90,4; 99,1]
G2P [4]	62,0* [<0,0; 94,4]	74,7* [<0,0;99,6]	57,1 [<0,0; 82,6]	89,9 [9,4; 99,8]	58,3 [10,1; 81,0]	85,5 [24,0; 98,5]
G3P [8]	89,9 [9,5; 99,8]	100 [44,8; 100]	79,7 [<0,0; 98,1]	83,1* [<0,0; 99,7]	84,8 [41,0; 97,3]	93,7 [52,8; 99,9]
G4P [8]	88,3 [57,5; 97,9]	100 [64,9; 100]	69,6* [<0,0; 95,3]	87,3 [<0,0; 99,7]	83,1 [55,6; 94,5]	95,4 [68,3; 99,9]
G9P [8]	75,6 [51,1; 88,5]	94,7 [77,9;99,4]	70,5 [50,7; 82,8]	76,8 [50,8; 89,7]	72,5 [58,6; 82,0]	84,7 [71,0; 92,4]
Cepas com genótipo P[8]	88,2 [80,8; 93,0]	96,5 [90,6; 99,1]	75,7 [65,0; 83,4]	87,5 [77,8; 93,4]	81,8 [75,8; 86,5]	91,9 [86,8; 95,3]
Cepas de rotavírus circulantes	87,1 [79,6; 92,1]	95,8 [89,6; 98,7]	71,9 [61,2; 79,8]	85,6 [75,8; 91,9]	78,9 [72,7; 83,8]	90,4 [85,1; 94,1]
Eficácia da vacina (%) contra a gastroenterite por rotavírus que precisou de atendimento médico [IC de 95%]						
Cepas de rotavírus circulantes	91,8 [84;96,3]		76,2 [63,0;85,0]		83,8 [76,8;88,9]	
Eficácia da vacina (%) contra a hospitalização por gastroenterite causada por rotavírus [IC de 95%]						
Cepas de rotavírus circulantes	100 [81,8;100]		92,2 [65,6;99,1]		96,0 [83,8;99,5]	

† Definiu-se a gastroenterite grave como pontuação  $\geq 11$  na escala de Vesikari.

§ Coorte de eficácia ATP. Essa coorte inclui todos os indivíduos da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

\* Não estatisticamente significativo ( $p \geq 0,05$ ). Esses dados devem ser interpretados com cautela.

Quando a gravidade da gastroenterite por rotavírus foi calculada pela escala de Vesikari de 20 pontos, a eficácia da vacina durante o primeiro ano de vida se elevou progressivamente com o aumento da gravidade da doença, atingindo 100% (IC de 95%: 84,7-100) quando as pontuações dessa escala eram  $\geq 17$ .

### Eficácia protetora na América Latina

Um estudo clínico realizado na América Latina com mais de 20.000 indivíduos avaliou a administração da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** aproximadamente aos 2 e aos 4 meses de idade. A gravidade da gastroenterite foi definida de acordo com os critérios da OMS.

Depois de duas doses da **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, a eficácia protetora da vacina contra a gastroenterite grave por rotavírus que requer hospitalização e/ou terapia de hidratação em instalações clínicas foi de 84,7% (IC de 95%: 71,7; 92,4) durante o primeiro ano de vida. A eficácia protetora da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** contra a gastroenterite grave se manteve durante o segundo ano de vida com o percentual de 79,0% (IC de 95%: 66,4; 87,4).

Quando se usou a escala de Vesikari de 20 pontos para calcular a gravidade da gastroenterite por rotavírus, a eficácia da vacina durante o primeiro ano de vida se elevou progressivamente com o aumento da gravidade da doença, atingindo 100% (IC de 95%: 74,5; 100) quando as pontuações dessa escala eram  $\geq 19$ . Observaram-se casos de gastroenterite causada pelas cepas G1P[8] e G9P[8] suficientes para demonstrar que a vacina atingia eficácia de 100% (IC de 95%:  $>72,2$ ; 100) quando as pontuações da escala de Vesikari eram  $\geq 18$ .

A eficácia protetora da vacina observada contra a gastroenterite grave por rotavírus é apresentada na Tabela 2.

**Tabela 2. Estudo realizado na América Latina**

Cepas	Gastroenterite grave por rotavírus (1º ano de vida) <b>Vacina rotavirus humano G1P[8]</b> (N=9.009) Placebo (N=8.858)	Gastroenterite grave por rotavírus (2º ano de vida) <b>Vacina rotavirus humano G1P[8]</b> (N=7,175) Placebo (N=7,062)
	Eficácia (%) [IC de 95%]	Eficácia (%) [IC de 95%]
G1P[8]	91,8 [74,1; 98,4]	72,4 [34,5; 89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3; 99,7]	71,9* [<0,0; 97,1]
G9P[8]	90,6 [61,7; 98,9]	87,7 [72,9; 95,3]
Cepas com genótipo P[8]	90,9 [79,2; 96,8]	79,5 [67,0; 87,9]

† Definiu-se a gastroenterite grave por rotavírus como um episódio de diarreia, com ou sem vômitos, que exigiu hospitalização e/ou terapia de hidratação em instalações clínicas (critérios da OMS).

§ Coorte de eficácia ATP. Essa coorte inclui todos os indivíduos da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

\* Não estatisticamente significativo ( $p \geq 0,05$ ). Esses dados devem ser interpretados com cautela.

Uma análise combinada de quatro estudos de eficácia\* mostrou 71,4% (IC de 95%: 20,1; 91,1) de eficácia contra a gastroenterite grave (pontuação da escala de Vesikari  $\geq 11$ ) causada pela cepa G2P[4] do rotavírus.

\* Nesses estudos, as estimativas pontuais e os intervalos de confiança foram respectivamente de: 100% (IC de 95%: -1.858,0; 100), 100%

(IC de 95%: 21,1; 100), 45,4% (IC de 95%: -81,5; 86,6) e 74,7% (IC de 95%: -386,2; 99,6).

Embora a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** seja uma vacina de duas doses, observou-se que é eficaz desde a primeira dose. Na Europa, a eficácia da vacina contra a gastroenterite por rotavírus de qualquer gravidade foi, da dose 1 à dose 2, de 89,8% (IC de 95%: 8,9; 99,8).

Uma análise combinada de dois estudos realizados na América Latina mostrou eficácia contra a gastroenterite grave por rotavírus, da dose 1 a 2, de 64,4% (IC de 95%: 11,9-86,9).

### Eficácia protetora na África

Um estudo clínico realizado na África com mais de 4.900 indivíduos avaliou a **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, que foi administrado às 10 e 14 semanas de idade (2 doses) ou às 6, 10 e 14 semanas de idade (3 doses). A eficácia da vacina contra a gastroenterite grave por rotavírus durante o primeiro ano de vida foi de 61,2% (IC de 95%: 44,0; 73,2). O estudo não teve poder para avaliar a diferença entre os esquemas de duas e três doses quanto à eficácia da vacina.

A eficácia protetora da vacina observada em qualquer tipo de gastroenterite ou na forma grave da doença por rotavírus é apresentada na Tabela 3.

**Tabela 3. Estudo realizado na África**

Cepas	Qualquer gastroenterite por rotavírus (1º ano de vida, resultados combinados) Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)(N=2.974) Placebo (n=1.443)	Gastroenterite grave por rotavírus (1º ano de vida, resultados combinados) Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)(N=2.974) Placebo (n=1.443)
	Eficácia (%) [IC de 95%]	Eficácia (%) [IC de 95%]
G1P[8]	68,3 [53,6; 78,5]	56,6 [11,8; 78,8]
G2P[4]	49,3 [4,6; 73,0]	83,8 [9,6; 98,4]
G3P[8]	43,4* [<0; 83,7]	51,5* [<0; 96,5]
G8P[4]	38,7* [<0; 67,8]	63,6 [5,9; 86,5]
G9P[8]	41,8* [<0; 72,3]	56,9* [<0; 85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7; 70,0]	55,5* [<0; 82,2]
Cepas com genótipo P[4]	39,3 [7,7; 59,9]	70,9 [37,5; 87,0]
Cepas com genótipo P[6]	46,6 [9,4-68,4]	55,2* [<0; 81,3]
Cepas com genótipo P[8]	61,0 [47,3; 71,2]	59,1 [32,8; 75,3]

† Definiu-se a gastroenterite grave como pontuação  $\geq 11$  na escala de Vesikari.

§ Coorte de eficácia ATP. Isso inclui todos os indivíduos da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

\* Não estatisticamente significativo ( $p \geq 0,05$ ). Esses dados devem ser interpretados com cautela.

### Eficácia sustentada até 3 anos de idade na Ásia

Um estudo clínico conduzido na Ásia (Hong Kong, Singapura e Taiwan) com mais de 10.000 indivíduos avaliou a administração da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** de acordo com diferentes esquemas (2 e 4 meses de idade; 3 e 4 meses de idade).

Depois de duas doses da **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, a eficácia protetora da vacina observada até os 3 anos de idade é apresentada na Tabela 4.

**Tabela 4. Estudo realizado na Ásia**

	Eficácia até 2 anos de idade <b>Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)</b> (N=5.263) Placebo (N=5.256)	Eficácia até 3 anos de idade <b>Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)</b> (N=5.263) Placebo (N=5.256)
Eficácia da vacina (%) contra a gastroenterite por rotavírus [IC de 95%]		
Cepa	Grave	Grave
G1P[8]	100,0 (80,8;100,0)	100,0 (84,8;100,0)
G2P[4]	100,0 (<0;100,0)	100,0 (<0;100,0)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)	95,2 (70,4;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)	91,7 (43,8;99,8)
Cepas com genótipo P[8]	95,8 (83,8;99,5)	96,6 (87,0;99,6)
Cepas de rotavírus circulantes	96,1 (85,1;99,5)	96,9 (88,3;99,6)
Eficácia da vacina (%) contra a gastroenterite por rotavírus que requer hospitalização/ ou terapia de hidratação em instalações clínicas [IC de 95%]		
Cepas de rotavírus circulantes	94,2 (82,2;98,8)	95,5 (86,4;99,1)

† Definiu-se a gastroenterite grave como pontuação >11 na escala de Vesikari.

§ Coorte de eficácia ATP. Essa coorte inclui todos os indivíduos da coorte de segurança ATP que entraram no período de acompanhamento de eficácia.

\* Não estatisticamente significativo ( $p \geq 0,05$ ). Esses dados devem ser interpretados com cautela.

#### **Eficácia protetora da formulação líquida da vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**

Desde que a resposta imunológica observada depois de 2 doses de formulação líquida da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** tenha sido comparável à resposta imunológica constatada depois de 2 doses de formulação liofilizada da **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, os níveis de eficácia da vacina registrados com a formulação liofilizada podem ser extrapolados para a formulação líquida.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)**– Bio Manguinhos é uma vacina monovalente de vírus vivo atenuado, cepa RIX4414, do sorotipo G1P[8].

Grupo farmacoterapêutico: vacina viral, código ATC J07BH01.

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

##### **Resposta imune**

O mecanismo imunológico pelo qual a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** protege contra a gastroenterite causada por rotavírus não é inteiramente compreendido. Não se estabeleceu relação entre as respostas de anticorpos à vacinação com rotavírus e a proteção contra a gastroenterite causada por rotavírus.

A Tabela 5 a seguir mostra a porcentagem de indivíduos inicialmente soronegativos para rotavírus (títulos de anticorpos IgA <20 UI/mL (por ELISA)) com títulos séricos de anticorpos IgA anti-rotavírus  $\geq 20$  UI/mL um a dois meses após a segunda dose de vacina ou placebo, conforme observado em diversos estudos conduzidos com a vacina liofilizada.

**Tabela 5. Soroconversão para anticorpos anti-rotavírus IgA após a vacinação com a vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**

Esquema	Estudos conduzidos na Europa	Vacina (n=794)	Placebo (n=422)
2,3 meses	França	84,3%	14,0%
	Alemanha	82,1%	6,0%
2,4 meses	Espanha	85,5%	12,4%
3,5 meses	Finlândia	94,6%	2,9%
	Itália	92,3%	11,1%
3,4 meses	República Checa	84,6%	2,2%
Esquema	Estudos conduzidos na América Latina	Vacina (n=1.023)	Placebo (n=448)
2,3 e 4 meses	11 países	77,9%	15,1%
2,4 meses	3 países	85,5%	17,1%
Esquema	Estudos conduzidos na Ásia	Vacina (n=140)	Placebo (n=136)
2,4 meses	Taiwan	100%	4,5%
3,4 meses	Hong Kong	95,2%	0,0%
	Cingapura	97,8%	2,1%
Esquema	Estudos conduzidos na África	Vacina (n=221)	Placebo (n=111)
10, 14 semanas e 6, 10 e 14 semanas (agrupados)	África do Sul	58,4%	22,5%
	Malásia		

Em 3 estudos comparativos controlados, a resposta imune pela **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** formulação líquida foi similar à da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** na forma farmacêutica de pó liofilizado.

#### Resposta imune em crianças prematuras

Em um estudo clínico conduzido em crianças prematuras com a forma farmacêutica pó liofilizado, a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** foi imunogênica; 85,7% das crianças atingiram títulos de anticorpos IgA séricos antirrotavírus  $\geq 20$  UI/ml (por ELISA) um mês após a segunda dose.

#### Segurança em crianças com HIV

Em um estudo clínico, 100 crianças assintomáticas ou com sintomas moderados (de acordo com a classificação da OMS) infectadas pelo HIV na África do Sul receberam três doses de Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) ® na forma farmacêutica de pó liofilizado ou placebo às 6, 10 e 14 semanas de idade. Embora a vacinação de Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) seja em duas doses, foram administradas três doses neste estudo porque o número de doses na população africana ainda estava em discussão quando o estudo iniciou. A taxa de soroconversão anti-rotavírus, concentração média geométrica (GMC) e de vacinação foram de 57,1% [IC 95%: 34,0%; 78,2%], 75,5 U/ml [IC 95%: 29,1; 195,7] e 65,2% [IC 95%: 42,7%; 83,6%], respectivamente, no grupo Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) ® (coorte de imunogenicidade de ATP). Não foi observada interferência na resposta imune a nenhum dos antígenos coadministrados (Poliovírus tipos 1, 2 e 3, HBs, tétano, PRP, difteria e Bordetella pertussis) em crianças infectadas pelo HIV. Na Coorte Total Vacinada, o perfil de reatogenicidade e segurança foi semelhante entre os pacientes que receberam Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) ® e os que receberam placebo. Não foram relatados eventos de intussuscepção durante o estudo. A carga viral e o grau de imunossupressão aferido através da contagem absoluta de células CD4+ e do percentual de células CD4+ se mostraram comparáveis entre os dois grupos tanto na triagem quanto quatro meses após a primeira dose da vacina.

### Excreção da vacina

A excreção do vírus da vacina nas fezes ocorre após a vacinação e tem a duração média de 10 dias, com excreção máxima por volta do sétimo dia. Partículas do antígeno viral detectadas por ELISA foram encontradas em 50% das amostras de fezes após a primeira dose da formulação da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** pó liofilizado e em 4% após a segunda. Quando essas amostras de fezes foram testadas para detecção da presença da cepa viva da vacina, 17% foram positivas.

Em 2 estudos clínicos controlados comparativos, a excreção da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** formulação líquida foi similar à da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** na forma farmacêutica de pó liofilizado.

### Eficácia

A efetividade da vacina contra gastroenterite grave levando à hospitalização devido aos genótipos G1P[8], G2P[4], G3P[8] e G9P[8] e também pelos genótipos menos comum G9P[4] e G9P[6] foi demonstrada em estudos observacionais. Todas essas cepas estão em circulação pelo mundo.

A tabela 6 mostra os resultados de vários estudos de caso-controle combinados para avaliar a efetividade da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** contra diversos tipos de rotavírus causadores da gastroenterite grave levando à hospitalização.

**Tabela 6. Efetividade contra diversos tipos de rotavírus causadores da gastroenterite grave levando à hospitalização:**

Países	Idade	N (Casos / Controles)	Eficácia após 2 Doses Hospitalização por rotavírus	
			Cepas	Eficácia (%) [95% CI]
Países de Alta Renda				
<b>BELGICA</b>	< 4 anos	160/198	TODAS G1P[8] G2P[4]	90 [81;95] 95 [78;99] 85 [64;94]
	3 a 11 meses		Todas G2P4	91 [75;97] 83 [11;96]
Cingapura	< 5 anos	136/272	Todos G1P[8]	84 [32;96] 91 [30;99]
Taiwan	< 3 anos	275/1623	Todos G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
EUA	< 2 anos	85/1062	Todos G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]
	8-11 meses		Todos	89 [48;98]
EUA	< 5 anos	74/255	G3P[8]	68 [34;85]
Países de Renda Intermediária				
Bolívia	< 3 anos	300/974	Todos G9P[8] G3P[8] G2P[4] G9P[6]	77 [65;84] 85 [69;93] 93 [70;98] 69 [14;89] 87 [19;98]
	6 a 11 meses		Todos G9P[8]	77 [51;89] 90 [65;97]
Brasil	< 2 anos	115/1481	Todos G1P[8] G2P[4]	72 [44;85] 89 [78;95] 76 [64;84]
Brasil	< 3 anos	249/249	Todos G2P[4]	76 [58;86] 75 [57;86]





	3 – 11 meses		Todos G2P[4]	96 [68;99] 95 [66;99]
El Salvador	< 2 anos	251/770	Todos	76 [64;84]*
	6 – 11 meses			83 [68;91]
México	< 2 anos	9/17	G9P[4]	94 [16;100]
Países de Baixa Renda				
Malawi	< 2 anos	81/234	Todos	63 [23;83]

\*Em indivíduos que não receberam o curso completo da vacinação, a eficácia após uma dose variou de 51% (95% CI: 26;67, El Salvador) a 60% (CI: 37;75, Brasil).

### Impacto na mortalidade

Estudos de impacto da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** foram conduzidos no Panamá, Brasil e México e demonstraram uma redução da mortalidade por diarreia de qualquer causa entre 22% a 56% em crianças com menos de 5 anos de idade, dentro de 2 a 3 anos após a introdução da vacina.

### Impacto na hospitalização

Em um estudo de banco de dados retrospectivo na Bélgica, realizado em crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, o impacto direto e indireto da vacinação da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em hospitalizações relacionadas à rotavírus variavam entre 64% (95% IC: 49;76) e 80% (95% IC: 77;83), dois anos após a introdução da vacina. Estudos similares no Brasil, Austrália e El Salvador mostraram uma redução de 45 a 88%.

Adicionalmente, 2 estudos de impacto em hospitalizações geradas por diarreias de todas as causas conduzidos na América Latina mostraram uma redução de 38% a 40% quatro anos após a introdução da vacina.

Nota: Estudos de impacto tem objetivo de estabelecer uma relação temporal, mas não uma relação causal entre a doença e a vacinação.

## 4. CONTRA-INDICAÇÕES

**Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não deve ser administrada a indivíduos que já apresentaram hipersensibilidade a esta vacina ou a qualquer componente da sua fórmula (ver o item Composição).

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não deve ser administrada a indivíduos com história de intussuscepção.

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não deve ser administrada a crianças com malformação congênita não corrigida (como divertículo de Meckel) do trato gastrointestinal que predisponha à intussuscepção.

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não deve ser administrada a indivíduos com transtorno de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) (ver o item Reações Adversas).

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração de **Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** deve ser exclusivamente oral.

**A VACINA ROTAVÍRUS HUMANO G1 P[8] (ATENUADA) NÃO DEVE, SOB NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA, SER INJETADA.**

É um princípio das Boas Práticas Clínicas que a vacinação seja precedida por uma avaliação do histórico médico (principalmente com relação à vacinação prévia e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e por um exame clínico.

Assim como com outras vacinas, deve-se adiar a administração da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em crianças com doença febril grave aguda. No entanto, a presença de infecção branda, como um resfriado, não deve ocasionar o adiamento da vacinação.

A administração da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** a lactentes com diarreia ou vômito deve ser adiada.

Não há dados sobre a segurança e a eficácia da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em lactentes com doenças gastrointestinais. O uso desta vacina pode ser considerado com cautela nesses lactentes quando, na opinião do médico, a não administração acarretaria risco maior.

O risco de intussuscepção foi avaliado em um grande estudo de segurança (que incluiu 63.225 crianças) conduzido na América Latina e na Finlândia. Nesse estudo clínico não foi observado risco de intussuscepção maior em comparação com o placebo após a administração de vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada).

Entretanto, estudos de segurança pós-comercialização indicam uma incidência aumentada transitória de intussuscepção após a vacinação, principalmente dentro de 7 dias após a primeira dose, e em menor extensão, após a segunda dose. A incidência global de intussuscepção permanece rara. Não foi estabelecido se vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada) afeta o risco global de intussuscepção.

Portanto, como precaução, os profissionais de saúde devem fazer o acompanhamento de quaisquer sintomas indicativos de intussuscepção (forte dor abdominal, vômito persistente, fezes com sangue, inchaço abdominal e/ou febre alta). Os pais devem ser aconselhados a relatar imediatamente esses sintomas.

Para indivíduos com predisposição à intussuscepção, ver o item Contraindicações.

O risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório por 48-72h devem ser considerados ao administrar a série de imunização primária para bebês muito prematuros (nascidos  $\leq$  28 semanas de gestação) e particularmente para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória

A administração da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em crianças imunodeprimidas, inclusive nas que recebem terapia imunossupressora, deve ser baseada na consideração cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos (ver o item Efeitos farmacodinâmicos, em Características farmacológicas).

Não se espera que as infecções por HIV assintomáticas ou oligossintomáticas afetem a segurança ou eficácia de vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada).

Um estudo clínico em um número limitado de bebês HIV positivos assintomáticos ou oligossintomáticos não mostrou problemas de segurança aparentes.

A administração de vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) em lactentes com imunodeficiência conhecida ou suspeita deve ser baseada na consideração cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos.

Sabe-se que a eliminação do vírus da vacina nas fezes ocorre após a vacinação e dura 10 dias, em média, com pico de excreção em torno do sétimo dia (ver o item Efeitos farmacodinâmicos, em Características farmacológicas). Em estudos clínicos, foram observados casos de transmissão do vírus da vacina excretado para contatos soronegativos de vacinados sem causar sintomas clínicos. A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** deve ser administrada com cuidado quando o paciente tem contatos próximos imunodeficientes, por exemplo, devido a malignidades ou que estejam de outra forma imunocomprometidos ou recebendo terapia imunossupressora. As pessoas que têm contato com crianças recentemente vacinadas devem ser aconselhadas a observar cuidadosamente a higiene (o que incluiu a lavagem das mãos) quando trocarem as fraldas dessas crianças.

Como com qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ser induzida em todos os vacinados (ver o item Propriedades farmacodinâmicas).

Não se conhece a extensão de proteção que a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** pode fornecer contra cepas de rotavírus que não estavam circulando nos estudos clínicos (ver o item Resultados de Eficácia).

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não protege contra gastroenterite causada por outros patógenos diferentes do rotavírus.

#### Uso em adultos e idosos

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** não se destina ao uso em adultos ou idosos. Assim, os dados de humanos sobre o uso durante a gravidez ou a lactação não estão disponíveis e não se realizaram estudos de reprodução em animais.

#### Atenção diabéticos: contém açúcar.

A vacina contém 1,073 g de sacarose como excipiente

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo-se as hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacina difteria-tétano-pertussis de célula inteira (DTPw), vacina difteria-tétano-pertussis acelular (DTPa), vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina pólio inativada (IPV), vacina hepatite B (VHB), vacina pneumocócica conjugada e vacina meningocócica de sorogrupo C conjugada.

Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes e os perfis de segurança das vacinas administradas não foram afetados.

A administração concomitante da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** com a vacina pólio oral (OPV) não afeta a resposta imune aos antígenos da poliomielite.

Embora a administração concomitante de OPV possa reduzir ligeiramente a resposta imune à vacina de rotavírus, a proteção clínica contra gastroenterite grave causada por rotavírus é mantida.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

#### Cuidados de armazenamento

A vacina deve ser conservada sob refrigeração a uma temperatura entre + 2°C e + 8°C. Não congele. Conserve na embalagem original, a fim de proteger o produto da luz. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### Aspectos físicos / Características organolépticas

A vacina é apresentada como um líquido límpido e incolor, livre de partículas visíveis.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

#### Modo de uso

Uso oral.

### Instruções para uso e manuseio

A vacina é apresentada como um líquido límpido e incolor, livre de partículas visíveis, para administração **oral**.

A vacina está pronta para o uso (não é necessário reconstituir ou diluir).

A vacina deve ser administrada por **via oral** sem misturar com outras vacinas ou soluções.

Antes da administração, a vacina deve ser inspecionada visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou de aparência física anormal. Caso sejam observadas, inutilizar a vacina.

A vacina destina-se **apenas a administração oral**. Ao receber a vacina, a criança deve estar sentada em posição reclinada. Administre todo o conteúdo da seringa **POR VIA ORAL**, na parte interna da bochecha. **NÃO INJETE**. As vacinas não utilizadas ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

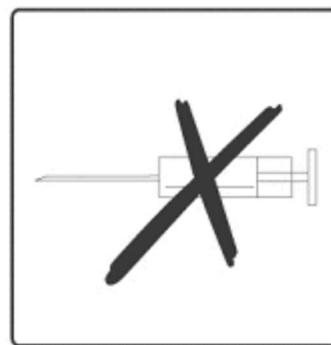
### Instruções para uso e manuseio em seringa preenchida



(1)



(2)



(3)

1. Remover a tampa protetora do **aplicador oral**.
2. Esta vacina destina-se apenas à **administração oral**. A criança deve estar sentada em posição reclinada. Administrar **por via oral** (isto é, na boca da criança, na parte interna da bochecha) todo o conteúdo do **aplicador oral**.
3. **Não injetar**.

### Incompatibilidade

Este produto não deve ser misturado com outros medicamentos.

### Instruções de uso e manuseio da vacina em bisnaga

Leia as instruções antes de começar o procedimento de administração da vacina.

#### A. Antes da administração da vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)

Checar a data de validade;

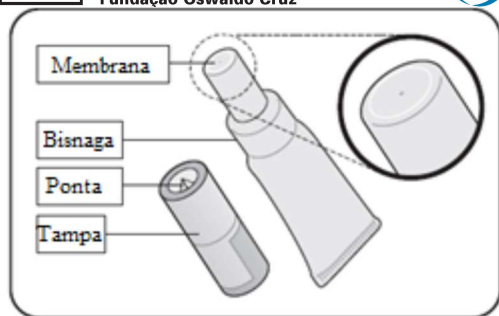
Checar se a bisnaga não sofreu danos ou não foi aberta antes;

Checar se o líquido é límpido e incolor, com ausência de partículas.

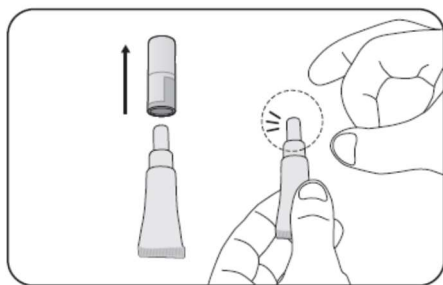
Caso seja notado algo anormal, não utilize a vacina.

Esta vacina deve ser administrada oralmente – diretamente da bisnaga;

A vacina está pronta para uso – não é necessário misturar nem adicionar.



## B. Prepare a bisnaga

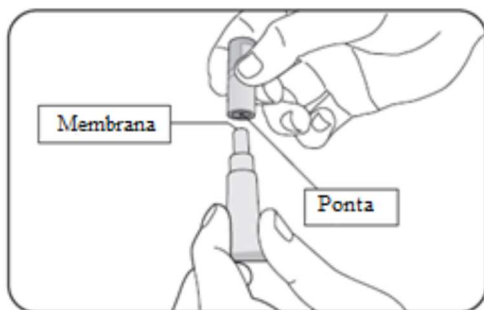


### 1. Retire a tampa

Guarde a tampa, pois ela será necessária para perfurar a membrana;  
Segure o tubo na posição vertical.

### 2. Repetidamente, dê pequenos toques no topo do tubo até que esteja livre de qualquer líquido.

Retirar qualquer líquido da porção mais fina do tubo através pequenos toques logo abaixo da membrana.



### 3. Posicione a tampa para abrir a bisnaga

Mantenha a bisnaga na vertical;

Segure o lado da bisnaga;

Há uma pequena ponta no interior da parte superior da tampa – no centro;

Vire a tampa de cabeça para baixo.



**4. Para abrir a bisnaga**

Não é necessário agitar. Pressione a tampa para baixo para perfurar a membrana.  
Em seguida, retire a tampa.

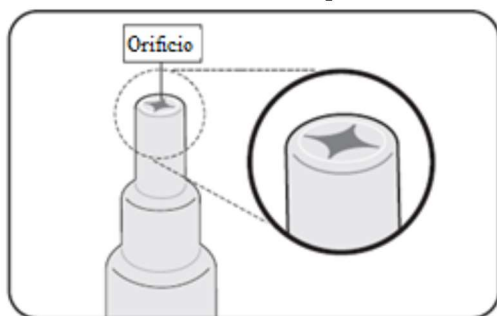
**C. Checar se a bisnaga foi aberta corretamente**

1. Cheque se a membrana foi perfurada.

Deve haver um orifício no topo da bisnaga.

2. O que fazer se a membrana não estiver perfurada.

Se a membrana não tiver sido perfurada, retorne para o item B e repita os passos 2, 3 e 4.



**D. Administre a vacina**

Uma vez que a bisnaga encontra-se aberta, cheque se o líquido encontra-se límpido, livre de quaisquer partículas. Administrar a vacina imediatamente.

Caso seja notada qualquer anormalidade, não utilizar a vacina.

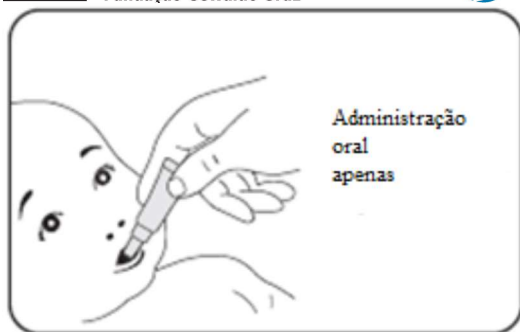
1. Posicionar a criança para receber a vacina.

Sente a criança e incline-a ligeiramente para trás.

2. Administre a vacina.

Pressione o líquido da bisnaga suavemente para a lateral da boca da criança – interior de sua bochecha.

Pode ser necessário apertar a bisnaga algumas vezes até que todo o conteúdo da vacina seja administrado – poderá sobrar uma gota na ponta da bisnaga.



### Posologia

A vacinação consiste de duas doses. A primeira dose deve ser administrada a partir de 6 semanas de idade. Deve haver um intervalo de pelo menos 4 semanas entre as doses. O esquema de vacinação deve ser administrado preferencialmente antes de 16 semanas mas pode ser completada até 24 semanas de idade. A **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** pode ser administrada a crianças prematuras nascidas pelo menos com 27 semanas de gestação (ver o item Reações Adversas e Características Farmacológicas).

Em estudos clínicos, raramente se observou um lactente cuspir ou regurgitar a vacina, e quando essas circunstâncias ocorreram não foi administrada dose de reposição. No entanto, no evento improvável de um lactente cuspir ou regurgitar a maior parte da dose da vacina, uma única dose de reposição pode ser administrada na mesma consulta de vacinação.

É fortemente recomendado que lactentes que receberem uma dose da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** completem o esquema com a segunda dose da mesma vacina.

**Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** destina-se apenas ao uso **oral**.

**VACINA ROTAVÍRUS HUMANO G1 P[8] (ATENUADA) NÃO DEVE, SOB NENHUMA CIRCUNSTÂNCIA, SER INJETADA.**

Não há nenhuma restrição ao consumo de alimentos ou líquidos pelo lactente, entre eles o leite materno, antes ou após a vacinação.

Com base nas evidências geradas nos estudos clínicos disponíveis, verificou-se que a amamentação não reduz a proteção contra a gastroenterite causada por rotavírus conferida pela **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**. Portanto, a amamentação pode ser mantida durante o esquema de vacinação.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se nos dados de estudos clínicos conduzidos tanto com a formulação liofilizada como com a líquida da **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**.

Em um total de 4 estudos clínicos, aproximadamente 3.800 doses da formulação líquida da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** foram administradas em cerca de 1.900 crianças. Esses estudos têm mostrado que o perfil de segurança da formulação líquida é comparável ao da formulação liofilizada.

Em um total de 23 estudos clínicos, foram administradas aproximadamente 106.000 doses da **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em pó liofilizado ou líquida a cerca de 51.000 lactentes.

Em 3 estudos clínicos controlados com placebo nos quais a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** foi administrada isoladamente (a administração de vacinas de rotina foi escalonada), a incidência e a gravidade dos sintomas solicitados (coletados após 8 dias da vacinação), diarreia, vômito, perda de apetite, febre, irritabilidade e tosse/coriza não foram significativamente diferentes no grupo que recebeu a **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, em comparação com o que recebeu placebo. Nenhum aumento da incidência ou da gravidade desses eventos foi observado com a segunda dose.

Em uma análise agrupada de 17 estudos clínicos controlados com placebo, entre eles estudos nos quais a **Vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** foi coadministrada com vacinas pediátricas de rotina (ver o item Interações medicamentosas), as reações adversas relacionadas adiante (coletadas após 31 dias da vacinação) foram consideradas como possivelmente relacionadas à vacinação.

Reação comum ( $>1/100$  e  $<1/10$ ): diarreia, irritabilidade.

Reações incomuns ( $>1/1.000$  e  $<1/100$ ): flatulência, dor abdominal, dermatite.

Avaliou-se o risco de intussuscepção em um estudo clínico de grande porte conduzido na América Latina e na Finlândia com 63.225 indivíduos recrutados. Esse estudo forneceu evidências de que não houve aumento do risco de intussuscepção no grupo que recebeu a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em comparação com o de placebo, conforme demonstrado na tabela abaixo.

	<b>rotavírus humano G1P[8] (atenuada)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Risco relativo (IC de 95%)</b>
Intussuscepção no período de 31 dias após a administração de:	n= 31.673	n=31.552	
Primeira dose	1	2	0,50 (0,07; 3,80)
Segunda dose	5	5	0,99 (0,31; 3,21)
Intussuscepção até 1 ano de idade	n=10.159	n=10.010	
Primeira dose até 1 ano de idade	4	14	0,28 (0,10; 0,81)

IC: intervalo de confiança.

#### **Segurança em lactentes prematuros**

Em um estudo clínico, 1.009 lactentes prematuros receberam a **vacina rotavírus humano G1 P[8] (atenuada)** em pó liofilizado ou placebo (198 estavam com idade gestacional de 27-30 semanas e 801 com idade gestacional de 31-36 semanas). A primeira dose foi administrada a partir de 6 semanas após o nascimento. Eventos adversos graves foram observados em 5,1% dos que tomaram a **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**, em comparação a 6,8% dos que receberam placebo. Os dois grupos apresentaram taxas similares dos sintomas solicitados e não solicitados que foram observados no estudo. Não foi relatado nenhum caso de intussuscepção.

Deve ser considerado um risco potencial de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48 a 72hs quando se administra a primeira dose em lactentes muito prematuros (nascidos  $\leq 28$  semanas de gestação) e particularmente para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória.

#### **Dados pós-comercialização**

Reações raras ( $>1/10.000$  e  $<1/1.000$ ): hematoquezia, gastroenterite com eliminação do vírus vacinal em crianças com transtorno da Imunodeficiência Combinada Grave.

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ): intussuscepção (ver Precauções e Advertências).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **10. SUPERDOSE**

Alguns casos de sobredosagem têm sido reportados. Em geral, o perfil de reações adversas nestes casos foi similar ao observado após administração da dose recomendada de **vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada)**.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **III - DIZERES LEGAIS**

MS: 1.1063.0128

Farm. Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal - CRF/RJ N° 3726

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A.



Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

Envasado por:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

Embalado por:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

e/ou

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO- MANGUINHOS/ Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ

Registrado e Importado por: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS/  
Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ

Cep: 21040-900

CNPJ: 33.781.055/0001-35

Indústria Brasileira

SAC.: 0800 0210 310

**PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO**

**USO PROFISSIONAL**

**DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Aprovada pela ANVISA em 15/04/2021

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	-	27/08/2010	731510/10-4	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	-	Atualização dos dados de segurança da vacina	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML
-	-	-	05/01/2011	020846/11-9	1512 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-	Padronização com a Bula do Rotarix da GSK nos itens: Contra- indicação, Cuidados e Precauções e Reações adversas	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML
-	-	-	05/07/2011	571881/11-3	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	-	Contra- indicação, Advertências e Precauções e Reações Adversas	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML
-	-	-	07/02/2012	0109214/12-6	1512 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	-	Desenvolvimento Memento Terapêutico	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML
-	-	-	18/06/2012	0501579/12-1	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	03/07/2015	Posologia	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML
27/06/2014	0507473/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação	27/06/2014	0507473/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de	27/06/2014	Posologia	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML



		de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de bula – RDC 60/12				
-	-	-	20/10/2014	0945758/14-5	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	16/09/2015	VP:: “ <b>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</b> ” Exclusão das frases: “A vacina rotavírus não deve ser administrada a indivíduos com transtorno de Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) (ver o item Reações Adversas). A vacina rotavírus não deve ser administrada a crianças com conhecida imunodeficiência primária ou secundária, incluindo as HIV positivas, ou que tenham uma doença hereditária rara que afeta o sistema imunológico, chamada Imunodeficiência Combinada Grave (SCID).”  VPS: “ <b>4. CONTRAINDICAÇÕES</b> ” Exclusão da frase: “A vacina não deve ser administrada a crianças com conhecida imunodeficiência primária ou secundária, entre elas as HIV positivas.”	VP/VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –
06/11/2014	0999783/14 -1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	06/11/2014	0999783/14-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	06/11/2014	VP:: “3. Quando não devo usar este medicamento?”  VPS: “4. Contraindicações”	VP/VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

-	-	-	20/05/2015	0444831/15-6	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	21/05/2015	Modo de usar: Alteração do desenho da embalagem para New Spike	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –  SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML
16/06/2015	0530097/15 -5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	16/06/2015	0530097/15-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	16/06/2015	Retificação Denominação Comum Brasileira (DCB)	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –  SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML
	Nº da transação  8393602015	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	23/09/2015	Nº da transação  8393602015	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	23/09/2015	Atualização Dizeres Legais	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –  SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML
13/01/2017  BUL_PRF_ VRT_011	<b>0064717179</b>  <b>Expediente</b>	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12			10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12		Bula do Profissional de Saúde IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO; CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS; CONTRAINDICAÇÕES;	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos

**Bio-Manguinhos**

							<p>ADVERTÊNCIAS E RESTRIÇÕES DE USO; POSOLOGIA E MODO DE USAR; DADOS DE PÓS COMERCIALIZAÇÃO; SUPERDOSE; DIZERES LEGAIS. <b>Bula do Paciente</b> IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO; PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?; COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?; QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?; COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ; QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?; O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?;</p>		<p>SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML</p>
--	--	--	--	--	--	--	---	--	---



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

							DIZERES LEGAIS.		
24/04/2017 BUL_PRF_ VRT_012	0699114179	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<b>Bula paciente</b>  APRESENTAÇÃO Inclusão do volume líquido, a fim de atender a RDC 47/09; -O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? Correção da advertência sobre o risco de intussuscepção; COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - Inclusão das frases: A vacina é apresentada como um líquido límpido e incolor, livre de partículas visíveis, para administração oral; e Instruções para administração da vacina com o aplicador oral: - Exclusão da frase Descartar o aplicador oral vazio e a tampa protetora nos recipientes aprovados para lixo biológico, de acordo com as regulamentações locais. Bula profissional de saúde APRESENTAÇÃO - Inclusão do volume líquido, a fim de atender a RDC 47/09; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: - Correção da advertência sobre o risco de intussuscepção; 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: [Inclusão das frases]: A vacina é apresentada como um líquido límpido e incolor, livre de partículas	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –  SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML



							visíveis para administração oral; e Instruções para administração da vacina com o aplicador oral: - [Exclusão da frase abaixo, Descartar o aplicador oral vazio e a tampa protetora nos recipientes aprovados para lixo biológico, de acordo com as regulamentações locais.		
27/04/2017 BUL_PRF_VRT_013	0730650174	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<b>Bula do Profissional de Saúde:</b> <ul style="list-style-type: none"><li><b>DIZERES LEGAIS</b></li></ul> <b>Retirada das informações do site referente a GSK Brasil como embalador do produto.</b> <b>Bula do Paciente</b> <ul style="list-style-type: none"><li><b>DIZERES LEGAIS</b></li></ul> <b>Retirada das informações do site referente a GSK Brasil como embalador do produto.</b>	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –  SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML
16/03/2018 BUL_PRF_VRT_014		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	<b>Bula do profissional de saúde</b> <b>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</b> <b>o Atualização da redação sobre o risco de intussuscepção, de:</b> “...Nesse ensaio clínico tal risco não se mostrou elevado após a administração de Rotarix® em comparação com placebo.” <b>para:</b>	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –  SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML



							<p>“....Nesse estudo clínico não foi observado risco de intussuscepção maior em comparação com placebo após a administração de Rotarix®.”</p> <p>o Inclusão de inchaço abdominal como um dos sintomas de intussuscepção.</p> <p>o Correção das informações sobre o pico de excreção do vírus da vacina nas fezes, de:</p> <p>“.... Sabe-se que a eliminação do vírus da vacina nas fezes ocorre após a vacinação e dura 10 dias, em média, com pico no sétimo dia.”</p> <p>Para:</p> <p>“... Sabe-se que a eliminação do vírus da vacina nas fezes ocorre após a vacinação e dura 10 dias, em média, com pico de excreção em torno do sétimo dia...”</p> <p>· 6. INTERAÇÕES</p> <p>MEDICAMENTOSAS</p> <p>o Correção do nome da vacina meningocócica de sorogrupo C para “vacina meningocócica de sorogrupo C conjugada”.</p> <p>· 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>o Atualização da frase:</p> <p>“....A vacinação deve ser administrada preferencialmente antes de 16 semanas mas pode ser completada até 24 semanas de idade. ”</p> <p>Para:</p> <p>“O esquema de vacinação deve ser administrado preferencialmente</p>		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--





							<p>antes de 16 semanas mas pode ser completada até 24 semanas de idade.”</p> <p>· 9. REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>o Atualização da redação sobre segurança em lactentes prematuros de:</p> <p>“....Os dois grupos apresentaram taxas similares dos outros eventos adversos observados no estudo.”</p> <p>Para:</p> <p>“....Os dois grupos apresentaram taxas similares dos sintomas solicitados e não solicitados que foram observados no estudo.”</p>		
22/11/2018 BUL_PRF_VRT_015		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<p>Alteração dos dizeres legais para a inclusão do site de Bio-manguinhos como embalador secundário do produto. Fabricado por:</p> <p>GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica</p> <p>Envasado por:</p> <p>GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica</p> <p>Embalado por:</p> <p>GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica e/ou Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO- MANGUINHOS/ Fundação Oswaldo Cruz</p>	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –  SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML



Ministério da Saúde

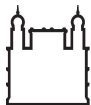
FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

							Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ Registrado e Importado por: Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS/ Fundação Oswaldo Cruz Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ Cep: 21040-900 CNPJ: 33.781.055/0001-35 Indústria Brasileira SAC.: (21) 3882-7101		
06/12/2019 BUL_PRF_VRT_016	--	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/05/2017	0829950/17-1	10279– PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2019	VPS: 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 5. Advertências e Precauções  VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento	VP/ VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –  SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML
14/10/2020 BUL_PRF_VRT_017	--	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	9. REAÇÕES ADVESAS: atualização na frase que cita o VIGIMED (VPS);  DIZERES LEGAIS: alteração do número de telefone do SAC para 0800	VP/VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –  SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML
15/04/2021 BUL_PRF_VRT_018	-----	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2019 e 08/01/2021	Expediente: 0593351/19-0 Ofício nº 4531417209	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso --- Ofício nº 4531417209, do Processo 25351.209199/2008-46, Expediente	04/01/2021	VPS: 3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	SUS ORAL CT 10 SER PREENCHIDA VD INC X 1,5 ML –  SUS ORAL CT 10 BG PLAS TRANSP GOT X 1,5 ML



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos

**Bio-Manguinhos**

0593351/19-0 de  
08/01/2021

**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE  
USAR ESTE MEDICAMENTO**