



**vacina rotavírus humano G1P[8]  
(atenuada)**  
1 dose

BUL-PRF-VRT-003

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada).**

### APRESENTAÇÕES

- A vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) é apresentada em embalagens contendo 10 seringas para administração oral com 1 dose de 1,5 mL cada.

### FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

### VIA DE ADMINISTRAÇÃO

### USO ORAL

**USO PEDIÁTRICO ENTRE 6 E 14 SEMANAS DE VIDA (1ª DOSE) E ENTRE 14 E 24 SEMANAS (2ª DOSE). O INTERVALO ENTRE AS DOSES NÃO DEVE SER MENOR QUE 4 SEMANAS**

### COMPOSIÇÃO

Cada dose de 1,5 mL da vacina contém:

Rotavírus humano vivo atenuado, cepa RIX4414 .....	10 <sup>6,0</sup> CCID <sub>50</sub>
--	--------------------------------------

**Excipientes:** sacarose, adipato dissódico, meio Eagle modificado Dulbecco.

**Diluyente:** água estéril.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) é indicada para a prevenção de gastroenterites causadas por rotavírus, sorotipos G1 e não-G1 (como G2, G3, G4, G9) (veja em Informações Técnicas).

**A vacina se destina à prevenção e não ao tratamento.**

### 2. RESULTADO DE EFICÁCIA

#### Eficácia protetora na Europa

Estudos clínicos foram conduzidos na Europa e América Latina para avaliar a eficácia protetora da vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) contra qualquer gastroenterite e contra gastroenterite grave causadas por rotavírus.

Um estudo clínico conduzido na Europa avaliou a vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) administrada de acordo com diferentes esquemas europeus (2, 3 meses; 2, 4 meses; 3, 4 meses; 3, 5 meses) em 3.874 participantes (2.572 indivíduos no grupo com HRV e 1.302 indivíduos no grupo com placebo). A gravidade da gastroenterite foi definida de acordo com a escala de Vesikari de 20 pontos, que avalia o quadro clínico de gastroenterite causada por rotavírus, levando em conta a gravidade e a duração de diarreia e vômito, a gravidade da febre e da desidratação, bem como a necessidade de tratamento (Ruuska T and Vesikari T, Scand J Infect Dis 1990;22:259–67).

Após duas doses da vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada), a eficácia protetora da vacina durante o primeiro ano de vida foi de 87,1 % (IC 95 %: 79,6; 92,1) contra qualquer



gastroenterite causada por rotavírus, 95,8 % (IC 95 %: 89,6; 98,7) contra gastroenterite grave causada por rotavírus (escala Vesikari  $\geq 11$ ), 91,8 % (IC 95 %: 84; 96,3) contra gastroenterite causada por rotavírus exigindo atendimento médico e 100 % (IC 95 %: 81,8; 100) contra hospitalização por gastroenterite causada por rotavírus.

A eficácia da vacina durante o primeiro ano de vida aumentou progressivamente com o aumento da gravidade da doença, atingindo 100 % (CI de 95 %: 84,7; 100) para escalas de Vesikari  $\geq 17$ .

Tabela 1: Eficácia da vacina tipo-específica da vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) observada na Europa (Rota-036).

Tipo	Gastroenterite causada por rotavírus de qualquer gravidade		Gastroenterite grave causada por rotavírus	
	Eficácia (%)	IC 95 %	Eficácia (%)	IC 95 %
G1P[8]	95,6	87,9; 98,8	96,4	85,7; 99,6
G3P[8]	89,9	9,5; 99,8	100,0	44,8; 100,0
G4P[8]	88,3	57,5; 97,9	100,0	64,9; 100,0
G9P[8]	75,6	51,1; 88,5	94,7	77,9; 99,4
Cepas com genótipo P[8]	88,2	80,8; 93,0	96,5	90,6; 99,1

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterápico: vacinas virais, código ATC: JO7BH01.

A vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) é uma vacina monovalente de vírus vivo atenuado, cepa RIX4414, do sorotipo G1 [P8].

### Resposta imune

O mecanismo imunológico pelo qual a vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) protege contra a gastroenterite causada por rotavírus não é inteiramente compreendido. Uma relação entre as respostas de anticorpos à vacinação com rotavírus e a proteção contra a gastroenterite causada por rotavírus não foi estabelecida.

A tabela a seguir mostra a porcentagem de indivíduos com títulos séricos de anticorpos IgA anti-rotavírus  $\geq 20$  U/ml (por ELISA) após a segunda dose de vacina ou placebo, conforme observado em diferentes estudos.

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 %
3, 4 meses	Itália	92,3 %	11,1 %
	República Tcheca	84,6 %	2,2 %

Esquema	Estudos conduzidos na América Latina	Vacina (N=1023)	Placebo (N=448)
2, 3 a 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 %

#### Excreção da vacina

A excreção do vírus da vacina nas fezes ocorre após a vacinação, com excreção máxima por volta do 7º dia. Partículas do antígeno viral detectadas por ELISA foram encontradas em 50 % das amostras de fezes após a primeira dose e em 4 % das amostras após a segunda dose. Quando essas amostras de fezes foram testadas para a presença da cepa viva da vacina, 17 % foram positivas.

**O Circovírus Suíno tipo 1 (PCV-1) foi detectado na vacina de Rotavírus, porém o PCV-1 não é conhecido por causar doenças em animais nem por infectar e causar doenças em seres humanos. Não há evidências de que a presença do PCV-1 representa um risco de segurança.**

#### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

A vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade conhecida após a administração prévia da vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) ou a qualquer componente da vacina (ver em Formas Farmacêuticas e Apresentações).

A vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) não deve ser administrada a crianças com malformação congênita não-corrigida do trato gastrointestinal, que predisponha à intussuscepção (tais como divertículo de Meckel).

A vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) não deve ser administrada em crianças com conhecida imunodeficiência primária e secundária, incluindo crianças HIV-positivas.

**Esta vacina é contra indicada para menores de 6 semanas de idade.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**A administração da vacina de rotavírus humano vivo atenuado deve ser exclusivamente oral.**

**A vacina de rotavírus humano vivo atenuado 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 a possível ocorrência de eventos indesejáveis) e por um exame clínico.

Assim como para outras vacinas, a administração da vacina de rotavírus humano vivo atenuado deve ser adiada em crianças que estejam apresentando 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 de rotavírus humano vivo atenuado deve ser adiada em lactentes apresentando diarreia ou vômito.

Não há dados sobre a segurança e a eficácia da vacina de rotavírus humano vivo atenuado em lactentes com doenças gastrointestinais. A administração da vacina de rotavírus humano vivo atenuado pode ser considerada com cautela nesses lactentes quando, na opinião do médico, a não-administração da vacina acarretaria um risco maior.

Devido ao número restrito de casos para os sorotipos G2P[4] e G3P[8] observados nos estudos, o intervalo de confiança foi amplo e a significância estatística não pôde ser demonstrada.

A vacina de rotavírus humano vivo atenuado não foi estudada em indivíduos com imunodeficiências primárias e secundárias conhecidas, incluindo crianças HIV-positivas.



As pessoas que têm contato com as crianças vacinadas recentemente devem ser aconselhadas a observar a higiene pessoal (ex: lavar as mãos após trocar as fraldas da criança).

Dados limitados em 140 crianças prematuras indicam que a vacina de rotavírus humano vivo atenuado pode ser administrada a esses lactentes. No entanto, o nível de proteção clínica ainda é desconhecido.

Assim como para qualquer vacina, uma resposta imune protetora pode não ser induzida em todos os vacinados.

a vacina de rotavírus humano vivo atenuado não protege contra gastroenterite causada por outros patógenos diferentes de rotavírus.

a vacina de rotavírus humano vivo atenuado não deve, sob nenhuma circunstância, ser injetada.

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 ensaio clínico tal risco não se mostrou elevado após a administração da vacina rotavírus em comparação com placebo (ver o item Reações adversas).

No entanto, dados de segurança pós-comercialização indicam um possível aumento do risco de invaginação intestinal no período de 31 dias após a administração da primeira dose da vacina de rotavírus humano vivo atenuado (Consulte a seção Reações Adversas).

Portanto, como medida de precaução, os profissionais de saúde devem observar quaisquer sintomas indicativos de intussuscepção como: dor abdominal intensa, vômito persistente, fezes com sangue, inchaço abdominal e / ou febre alta. Os pais e/ou responsáveis pelas crianças devem ser aconselhados a relatar imediatamente tais sintomas.

Administração da vacina de rotavírus humano vivo atenuado em crianças imunodeprimidas, incluindo crianças em terapia imunossupressora, deve ser baseada em cuidadosa avaliação dos benefícios e riscos potenciais.

#### **Gravidez e lactação:**

Categoria C de risco na gravidez

A vacina de rotavírus humano não se destina ao uso em adultos. Assim, os dados em humanos sobre o uso durante a gravidez ou lactação não estão disponíveis e estudos de reprodução em animais não foram realizados.

#### **Uso em adultos e idosos:**

A vacina de rotavírus humano vivo atenuado não se destina ao uso em adultos ou idosos.

#### **Grupos de risco:**

A vacina de rotavírus humano vivo atenuado não deve ser administrada a crianças com malformação congênita não-corrigida (tais como divertículo de Meckel) do trato gastrointestinal que predisponha à intussuscepção.

A vacina de rotavírus humano vivo atenuado não foi estudada em indivíduos com imunodeficiências primárias e secundárias conhecidas, incluindo lactentes HIV-positivos.

Sabe-se que a eliminação do vírus da vacina nas fezes ocorre após a vacinação e dura 10 dias, em média, com pico no 7º 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 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.

Como com qualquer vacina, uma resposta imunitária protetora pode não ser atingida em todos os indivíduos vacinados (ver o item efeitos Farmacodinâmica).

**Este medicamento contém SACAROSE.**

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A vacina de rotavírus humano vivo atenuado pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo vacinas hexavalentes (DTPa-VHB-VIP/Hib)]: vacina de difteria-tétano-pertussis de célula inteira (DTPw), vacina contra difteria-tétano-pertussis acelular (DTPa), vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina pólio inativada (VIP), vacina contra a hepatite B (VHB), vacina pneumocócica e vacina meningocócica sorogrupo C. Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes e os perfis de segurança das vacinas administradas não foram afetados.

A administração concomitante da vacina de rotavírus humano vivo atenuado e da vacina pólio oral (VOP) 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, atualmente não há evidências de que a proteção clínica contra gastroenterite grave causada por rotavírus seja afetada. A resposta imune à vacina de rotavírus humano vivo atenuado não é afetada quando VOP é administrada com duas semanas de intervalo em relação à vacina de rotavírus humano vivo atenuado.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

A vacina deve ser conservada sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C.

Conserve na embalagem original, a fim de proteger o produto da luz.

**Prazo de validade do medicamento: 24 meses.**

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

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

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

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O esquema de vacinação consiste de duas doses:

Primeira dose: entre 6 e 14 semanas de vida.

Segunda dose: entre 14 e 24 semanas de vida.

Deve haver um intervalo de pelo menos 4 semanas entre as doses.

Em estudos clínicos, foi raramente observado o lactente cuspir ou regurgitar a vacina e, sob essas circunstâncias, não foi administrada uma dose de reposição. No entanto, no evento improvável de que um lactente cuspa ou regurgite a maior parte da dose da vacina, uma única dose de reposição pode ser administrada na mesma consulta de vacinação. Está fortemente recomendado que lactentes que receberem uma dose da vacina de rotavírus humano vivo atenuado completem o esquema recebendo uma segunda dose da mesma vacina.

**A Vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) destina-se apenas ao uso oral.**





**A Vacina rotavírus humano G1P[8] (atenuada) não deve, sob nenhuma circunstância, ser injetada.**

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

Não há evidências disponíveis que indiquem que a amamentação reduza 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.

**8.1 Instruções para uso, manuseio e descarte.**

A vacina deve ser inspecionada visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou de aparência física anormal, antes da administração.

A vacina destina-se apenas a administração oral. A criança deve estar sentada em uma posição reclinada. Administre todo o conteúdo da seringa POR VIA ORAL (administrando todo o conteúdo da seringa na parte interna da bochecha). Não injete.

**NÃO USE O MEDICAMENTO SE O PRAZO DE VALIDADE ESTIVER VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.****9. REAÇÕES ADVERSAS**

Em um total de onze estudos clínicos controlados com placebo, aproximadamente 77.800 doses da vacina de rotavírus humano vivo atenuado foram administradas a aproximadamente 40.200 lactentes.

Em dois estudos clínicos (Finlândia), a vacina de rotavírus humano vivo atenuado foi administrada isoladamente (a administração de vacinas de rotina foi escalonada). A incidência

e gravidade de diarreia, vômito, perda de apetite, febre e irritabilidade não foi diferente no grupo recebendo a vacina de rotavírus humano vivo atenuado, em comparação com o grupo recebendo placebo. Nenhum aumento na incidência ou gravidade dessas reações foi observado com a segunda dose.

Nos outros nove estudos (Europa, Canadá, EUA, América Latina, Cingapura, África do Sul), a vacina de rotavírus humano vivo atenuado foi co-administrada com vacinas pediátricas de rotina (ver Interações). O perfil de reações adversas observado nesses indivíduos foi similar ao perfil de reações adversas observado em indivíduos recebendo as mesmas vacinas pediátricas e placebo.

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.

Em um total de 4 estudos clínicos, aproximadamente 3.800 doses da formulação líquida da vacina rotavírus 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 em pó liofilizado ou líquida a cerca de 51.000 lactentes.

Em 3 estudos clínicos controlados com placebo nos quais a vacina rotavírus foi administrada isoladamente (a administração de vacinas de rotina foi escalonada), a incidência e a gravidade dos sintomas solicitados diarreia, vômito, perda de apetite, febre, irritabilidade e tosse/coriza não foram significativamente diferentes no grupo que recebeu a vacina rotavírus, 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 foi co-administrada com vacinas pediátricas de rotina (ver o item Interações medicamentosas), as reações adversas relacionadas adiante foram consideradas como possivelmente relacionadas à vacinação (31 dias após a vacinação).

Para classificar a frequência dessas reações, utilizou-se a convenção resumida a seguir:

Muito comuns	$\geq 1/10$
Comuns	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Incomuns	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$
Muito raras	$< 1/10.000$

**Reações muito comuns:** irritabilidade, perda de apetite.

**Reações comuns:** diarreia, vômito, dor abdominal, regurgitação de alimentos, febre e irritabilidade.

**Reações incomuns:** flatulência, choro, distúrbio do sono, constipação, sonolência.

**Reações raras:** infecção do trato respiratório superior, rouquidão, rinorréia, dermatite, exantema, câimbra, intussuscepção e hematoquesia.

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 em comparação com o de placebo, conforme demonstrado na tabela abaixo.



	vacina rotavírus	Placebo	Risco relativo (IC de 95 %)
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.

#### Intussuscepção

Intussuscepção, também chamada invaginação intestinal, é uma forma de obstrução intestinal, em que um segmento do intestino penetra em outro segmento. É mais frequente em crianças entre 4 e 9 meses de idade, sendo a causa mais comum de emergência abdominal na faixa etária menor de 2 anos.

O quadro clínico que geralmente tem caráter de emergência médica é caracterizado por dor abdominal intensa e intermitente, evoluindo para obstrução intestinal com náuseas, vômitos e distensão abdominal. Devido ao processo isquêmico no segmento do intestino invaginado, a presença de sangue nas fezes pode ocorrer e nos casos mais graves pode haver necrose com perfuração intestinal. No exame físico, pode-se apalpar uma tumoração tipo “chouriço”. O diagnóstico, além de clínico, conta com exames de imagem, podendo ser desde radiografias simples do abdome, radiografias contrastadas (clister opaco), até ultra-sonografia. O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico dependendo da avaliação de cada caso.





\* Dados preliminares de um grande estudo de segurança pós-epidemiológico no México indicam um possível aumento do risco de invaginação intestinal no período de 31 dias após a primeira dose. Relatos espontâneos de intussuscepção foram recebidos na maior parte dentro de 7 dias após a primeira dose.

Essas observações são limitadas a primeira dose e não observados após a administração da segunda dose. Não foi estabelecido que a vacina rotavírus afeta a incidência global de intussuscepção.

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

Em um estudo clínico, 1.009 lactentes prematuros receberam a vacina rotavírus 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, em comparação a 6,8% dos que receberam placebo. Os dois grupos apresentaram taxas similares dos outros eventos adversos observados no estudo. Não foi relatado nenhum caso de intussuscepção.

#### **Dados pós-comercialização**

##### **Distúrbios gastrointestinais**

Raro: hematoquezia

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

#### **10. SUPERDOSE**

Por se tratar de dose única e por ser aplicada por um profissional de saúde este item não se aplica.

### **III) DIZERES LEGAIS**

Registro MS Nº 1.1063.0128.001-1

Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal - CRF/RJ Nº 3726

Importado por:

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

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

Cep: 21045-900

Indústria Brasileira

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC.: (21) 3882-7101

Embalado por:

GlaxoSmithKline Ltda

Estrada dos Bandeirantes 8464, Jacarepaguá, Rio de Janeiro | Brasil.

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut, 89, 1330 – Rixensart | Bélgica

#### **PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO**

#### **USO RESTRITO A HOSPITAIS**

#### **USO PROFISSIONAL**

#### **DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



ESTA BULA FOI APROVADA PELA

ANVISA EM:

06/01/2011

#### IV) REFERÊNCIAS

1. Biritwum RB, Isomura S, Yamaguchi H, Toba M, Mingle JA (1984): Seroepidemiological study of rotavirus infection in rural Ghana. *Annals of Tropical Paediatrics* 4(4):237–240.
2. de Zoysa I, Feachem RG (1985): Interventions for the control of diarrhoeal disease among young children: rotavirus and cholera immunization. *Bulletin of the World Health Organization* 63:569–583.
3. Expanded Programme on Immunization (1991): *The EPI Coverage Survey: Training for Mid Level Managers*. Document WHO/EPI/MLM/91.10. Geneva: World Health Organization.
4. Henderson RH, Sundaresan T (1982): Cluster sampling to assess immunization coverage: a review of experience with a simplified sampling method. *Bulletin of the World Health Organization* 60(2):253–260.
5. Lemeshow S, Robinson D (1985): Surveys to measure programme coverage and impact: a review of the methodology used by the Expanded Programme on Immunization. *World Health Statistics Quarterly* 38(1):65–75.
6. Malilay J, Flanders WD, Brogan D (1996): A modified cluster-sampling method for post-disaster rapid assessment of needs. *Bulletin of the World Health Organization* 74(4):399–405.
7. Miller MA, McCann L (2000): Policy analysis of the use of hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b-, *Streptococcus pneumoniae*-conjugate, and rotavirus vaccines, in national immunization schedules. *Health Economics* 9:19–35.
8. Molbak K, Fischer TK, Mikkelsen CS (2000): The estimation of mortality due to rotavirus infections in sub-Saharan Africa. *Vaccine* 19(4–5):393–395.
9. Muhuri PK, Anker M, Bryce J (1996): Treatment patterns for childhood diarrhoea: evidence from demographic and health surveys. *Bulletin of the World Health Organization* 74(2):135–146.
10. WHO Department of Vaccines and Biologicals (2000). *Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries, Geneva, 9–11 February 2000*. Geneva: World Health Organization.
11. Document WHO/V&B/00.23; available from Vaccines and Biologicals, World Health Organization, CH-1211 Geneva 27, Switzerland and on the Internet at [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www531.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www531.pdf).

