



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6016

BUENOS AIRES, 21 AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-007213-14-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la autorización de un nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ROTARIX/VACUNA CONTRA ROTAVIRUS (ROTAVIRUS VIVO ATENUADO), forma farmacéutica SUSPENSIÓN ORAL, autorizada por el Certificado N° 52704.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°
6016

Que a fojas 123 a 125 de las actuaciones referenciadas en el VISTO de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable del Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., el cambio de prospecto presentados para la especialidad medicinal denominada ROTARIX/VACUNA CONTRA ROTAVIRUS (ROTAVIRUS VIVO ATENUADO), forma farmacéutica SUSPENSIÓN ORAL, autorizada por el Certificado N° 52704, cuyos textos constan a fojas 55-87, desglosándose las fojas 55-65.

ARTÍCULO 2º.- Sustituyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7213/05, el prospecto autorizado por las fojas 55-65, aprobados en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52704 en los términos de la Disposición 6077/97.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

6016

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese al Departamento de Registro a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-007213-14-0

DISPOSICIÓN N°

Handwritten mark

6016

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición **6016** a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52704, y de acuerdo a lo solicitado por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:
Nombre Comercial/ Genérico: ROTARIX/VACUNA CONTRA ROTAVIRUS (ROTAVIRUS VIVO ATENUADO)

Forma Farmacéutica: SUSPENSIÓN ORAL

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7213/05

Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-002325-04-3

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
PROSPECTO	ANEXO DE DISPOSICIÓN N° 0645/12	PROSPECTO: fojas 55-87. Se desglosa: fojas 55-65.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente anexo de Autorización de Modificaciones del REM a GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

21 AGO 2014

52704, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de
..... de

Expediente Nº: 1-47-0000-007213-14-0

DISPOSICIÓN Nº

6016

Dr. OTTÒ A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

6016

PROYECTO DE PROSPECTO



ROTARIX®
VACUNA CONTRA ROTAVIRUS
ROTAVIRUS VIVO ATENUADO
 Suspensión oral

Venta bajo receta

Industria Belga

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada dosis de la suspensión oral de **ROTARIX®** contiene:
 Rotavirus humano atenuado propagado en células Vero (cepa RIX4414) no menos de 10⁶ CCID₅₀; Sacarosa 1,073 g; Adipato disódico 132,74 mg; DMEM* 2,26 mg; Agua para inyección c.s.p. 1,5 ml.

* Medio Eagle modificado por Dulbecco.

Se ha detectado material de Circovirus Porcino 1 (PCV-1, del inglés Porcine Circovirus type 1) en la vacuna **ROTARIX®**. No se conoce que PCV-1 provoque enfermedad en los animales y tampoco que infecte o provoque enfermedad en los seres humanos. No hay evidencia que la presencia de PCV-1 represente un riesgo para la seguridad.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Vacuna de virus vivos atenuados contra la gastroenteritis causada por Rotavirus (Código ATC: J07BH01).

INDICACIONES:

ROTARIX® está indicada para la prevención de la gastroenteritis causada por rotavirus (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**Propiedades Farmacodinámicas:**Eficacia protectora de la formulación liofilizada:

Se han realizado estudios clínicos controlados con placebo en Europa, Latinoamérica, África y Asia para evaluar la eficacia protectora de **ROTARIX®** frente a gastroenteritis por rotavirus.

La severidad de gastroenteritis fue definida de acuerdo a dos criterios diferentes:

- La escala de 20 puntos de Vesikari, la cual evalúa el cuadro clínico completo de gastroenteritis por rotavirus teniendo en cuenta la severidad y duración de diarrea y vómitos, la severidad de la fiebre y la deshidratación, así como también la necesidad de tratamiento; o
- La definición de caso clínico basado en el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Eficacia protectora en Europa

Un estudio clínico realizado en Europa en 4.000 sujetos, evaluó **ROTARIX®** administrada de acuerdo a diferentes esquemas de vacunación europeos (2,3 meses; 2,4 meses; 3,4 meses; 3,5 meses).

Tras dos dosis de **ROTARIX®**, la eficacia protectora de la vacuna observada durante el primer y el segundo año de vida, y combinados se presentan en las **Tablas 1**.

Tabla 1: Estudio llevado a cabo en Europa

	1° año de vida ROTARIX® N=2.572(§) Placebo N=1.302 (§)	2° año de vida ROTARIX® N=2.554(§) Placebo N=1.294 (§)	1° y 2° año de vida combinados ROTARIX® N=2.572(§) Placebo N=1.302 (§)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica
 M.P. 1557

Eficacia de la vacuna (%) contra cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y gastroenteritis severa por rotavirus [IC 95%]						
Cepa	Cualquier severidad	Severa [†]	Cualquier severidad	Severa [†]	Cualquier severidad	Severa [†]
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]	96,7 [90,4;99,0]
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 con genotipo 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 rotavirus 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]
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren atención médica [IC 95%]						
Cepas de rotavirus circulantes	91,8 [84;96,3]	76,2 [63,0;85,0]	83,8 [76,8;88,9]			
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren hospitalización [IC 95%]						
Cepas de rotavirus circulantes	100 [81,8;100]	92,2 [65,6;99,1]	96,0 [83,8;99,5]			

[†] Gastroenteritis severa fue definida como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari.

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

* Estadísticamente no significativo ($p \geq 0.05$). Estos datos deben ser interpretados con precaución.

Cuando la severidad de la gastroenteritis por rotavirus fue medida usando la escala de 20 puntos de Vesikari, la eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó progresivamente con el incremento de la severidad de la enfermedad, alcanzando un 100% (IC 95%: 84,7;100) para valores ≥ 17 en dicha escala.

Eficacia protectora en Latinoamérica

Un estudio clínico realizado en Latinoamérica en más de 20.000 sujetos, evaluó **ROTARIX**[®] administrada aproximadamente a los 2 y 4 meses de edad. La severidad de la gastroenteritis fue definida de acuerdo a los criterios de la OMS.

Luego de dos dosis de **ROTARIX**[®], la eficacia protectora de la vacuna contra la gastroenteritis severa por rotavirus que requirió hospitalización y/o terapia de rehidratación en centros médicos fue de 84,7% (IC 95%: 71,7;92,4) durante el primer año de vida. La eficacia protectora de **ROTARIX**[®] se mantuvo durante el segundo año de vida con una eficacia contra la gastroenteritis severa por rotavirus de 79,0% (IC 95%: 66,4;87,4).

Cuando la severidad de la gastroenteritis por rotavirus fue medida usando la escala de 20 puntos de Vesikari, la eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó progresivamente con el incremento de la severidad de la enfermedad, alcanzando un 100% (IC 95%: 74,5;100) para valores

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571



≥19 en dicha escala. Se observaron suficientes casos de gastroenteritis causada por G1P[8] y G9P[8] para demostrar que la eficacia de la vacuna alcanzó 100% (IC 95: >72,2;100) para valores ≥18 en la escala de Vesikari.

La eficacia protectora de la vacuna contra gastroenteritis severa observada se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Estudio llevado a cabo en Latinoamérica:

Cepa	Gastroenteritis severa por rotavirus [†] (1° año de vida) ROTARIX [®] N=9.009(§) Placebo N=8.858(§)	Gastroenteritis severa por rotavirus [†] (2° año de vida) ROTARIX [®] N=7.175(§) Placebo N=7.062(§)
	Eficacia (%) [IC 95%]	Eficacia (%) [IC 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 con genotipo P[8]	90,9 [79,2;96,8]	79,5 [67,0;87,9]

[†] Gastroenteritis severa por rotavirus fue definida como un episodio de diarrea con o sin vómitos que requirieron hospitalización y/o terapia de rehidratación en un centro médico (criterio OMS).

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

* Estadísticamente no significativo ($p \geq 0,05$). Esta información debe ser interpretada con cuidado.

Un análisis conjunto de 4 estudios de eficacia*, mostró un 71,4% (IC 95%: 20,1; 91,1) de eficacia contra gastroenteritis severa (escala de Vesikari ≥11) causada por rotavirus cepa G2P[4].

*En estos estudios, los puntos estimados y los intervalos de confianza fueron respectivamente: 100% (IC 95%:-1858,0;100), 100% (IC 95%:21,1;100), 45,4% (IC 95%:-81,5;86,6), 74,7% (IC 95%:-386,2;99,6).

Aunque **ROTARIX[®]** tiene un esquema de 2 dosis, la eficacia se ha observado desde la primera dosis. En Europa, la eficacia de la vacuna contra gastroenteritis por rotavirus de cualquier severidad desde la primer dosis hasta la segunda dosis fue de 89,8% (IC 95%: 8,9;99,8). Un análisis conjunto de dos estudios de eficacia realizados en Latinoamérica, mostraron una eficacia contra gastroenteritis severa por rotavirus desde la primer dosis hasta la segunda dosis de 64,4% (IC 95%: 11,9;86,9).

Eficacia protectora en África

Un estudio clínico llevado a cabo en África en más de 4.900 sujetos evaluó **ROTARIX[®]** administrado a las 10 y 14 semanas de edad aproximadamente (2 dosis) o 6, 10 y 14 semanas de edad (3 dosis). La eficacia de la vacuna contra gastroenteritis severa por rotavirus durante el primer año de vida fue 61,2% (IC 95%: 44,0; 73,2). El estudio no fue realizado para evaluar una diferencia en la eficacia de la vacuna entre esquemas de 2 y 3 dosis.

La eficacia protectora observada de la vacuna contra cualquier gastroenteritis y gastroenteritis severa por rotavirus se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Estudio llevado a cabo en África:

Cepa	Cualquier tipo de gastroenteritis por rotavirus (1° año de vida – resultados agrupados) ROTARIX [®] N=2.974(§) Placebo N=1.443(§)	Gastroenteritis severa por rotavirus [†] (1° año de vida – resultados agrupados) ROTARIX [®] N=2.974(§) Placebo N=1.443(§)
	Eficacia (%)	Eficacia (%)



	[IC 95%]	[IC 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 con genotipo P[4]	39,3 [7,7; 59,9]	70,9 [37,5; 87,0]
Cepas con genotipo P[6]	46,6 [9,4; 68,4]	55,2* [<0; 81,3]
Cepas con genotipo P[8]	61,0 [47,3; 71,2]	59,1 [32,8; 75,3]

† Gastroenteritis severa fue definida como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari.

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

*No estadísticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esta información debe ser interpretada con cuidado.

Eficacia sostenida hasta los 3 años de edad en Asia

Un estudio clínico, llevado a cabo en Asia (Hong Kong, Singapur y Taiwán) en más de 10.000 sujetos, evaluó ROTARIX® administrada de acuerdo a diferentes esquemas (2, 4 meses de edad; 3, 4 meses de edad).

Luego de dos dosis de ROTARIX®, la eficacia protectora de la vacuna observada hasta los 3 años de edad se presenta en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Estudio llevado a cabo en Asia:

	Eficacia hasta 2 años de edad ROTARIX® N=5.263(§) Placebo N=5.256(§)	Eficacia hasta 3 años de edad ROTARIX® N=5.263(§) Placebo N=5.256(§)
Eficacia de la vacuna (%) contra gastroenteritis causada por rotavirus		
[IC 95%]		
Cepa	Severa†	Severa†
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[3]	91,7 [43,8; 99,8]	91,7 [43,8; 99,8]
Cepas con genotipo P[8]	95,8 [83,8; 99,5]	96,6 [87,0; 99,6]
Cepas de rotavirus circulantes	96,1 [85,1; 99,5]	96,9 [88,3; 99,6]
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren hospitalización y/o terapia de rehidratación en un centro médico		
[IC 95%]		
Cepas de rotavirus circulantes	94,2 [82,2; 98,8]	95,5 [86,4; 99,1]

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

† Gastroenteritis severa fue definida como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari.

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

*No estadísticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esta información debe ser interpretada con cuidado.

6016



Eficacia protectora de la formulación líquida de ROTARIX®

Puesto que la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación líquida de ROTARIX® fue comparable a la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación liofilizada de ROTARIX®, los niveles de eficacia observados de la vacuna en la formulación liofilizada pueden ser extrapolados a los de la formulación líquida.

Respuesta inmunitaria

El mecanismo inmunológico por el cual ROTARIX® protege frente a gastroenteritis por rotavirus no está totalmente claro. No se ha establecido una relación entre respuesta de anticuerpos a la vacunación frente a los rotavirus y protección frente a gastroenteritis por rotavirus. A continuación, la tabla 5 muestra el porcentaje de sujetos inicialmente seronegativos para rotavirus (títulos de anticuerpos IgA <20 U/ml (por ELISA)) y con títulos séricos de anticuerpos IgA antirrotavirus ≥ 20 U/ml uno o dos meses luego de la segunda dosis de la vacuna o placebo, tal como se observó en diferentes estudios realizados con la formulación liofilizada de ROTARIX®.

TABLA 5: Seroconversión para anticuerpos IgA antirrotavirus luego de la vacunación con ROTARIX®

Esquema	Estudios realizados en Europa	Vacuna (N=794)	Placebo (N=422)
2, 3 meses	Francia	84,3%	14,0%
	Alemania	82,1%	6,0%
2, 4 meses	España	85,5%	12,4%
3, 5 meses	Finlandia	94,6%	2,9%
	Italia	92,3%	11,1%
3, 4 meses	República Checa	84,6%	2,2%
Esquema	Estudios realizados en Latinoamérica	Vacuna (N=1023)	Placebo (N=448)
2, 3 to 4 meses	11 países	77,9%	15,1%
2, 4 meses	3 países	85,5%	17,1%
Esquema	Estudios realizados en Asia	Vacuna (N=140)	Placebo (N=136)
2, 4 meses	Taiwan	100%	4,5%
	Hong Kong	95,2%	0,0%
3, 4 meses	Singapur	97,8%	2,1%
Esquema	Estudios realizados en Africa	Vacuna (N=221)	Placebo (N=111)
10, 14 semanas y 6, 10, 14 semanas (agrupados)	Sudáfrica,	58,4%	22,5%
	Malawi		

En tres estudios comparativos controlados, la respuesta inmunitaria generada por la formulación líquida de ROTARIX® fue comparable a la producida por la formulación liofilizada de ROTARIX®.

Respuesta inmunológica en lactantes pre-término

En un estudio clínico llevado a cabo en lactantes pre-término con la formulación liofilizada, ROTARIX® fue inmunogénica; 85,7% de los lactantes alcanzaron títulos de anticuerpos séricos IgA anti-rotavirus ≥ 20 U/ml (por ELISA) un mes después de la segunda dosis de la vacuna.

Seguridad en lactantes con infección de inmunodeficiencia humana (HIV)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571



6016

En un estudio clínico, 100 lactantes con infección HIV recibieron la formulación liofilizada de **ROTARIX**® o placebo. El perfil de seguridad fue similar entre los que recibieron **ROTARIX**® y placebo.

Excreción del virus vacunal

La excreción del virus vacunal en heces ocurre luego de la vacunación y dura en promedio 10 días, con un pico de excreción alrededor del séptimo día. Se encontraron partículas de antígeno viral detectadas por ELISA, en un 50% de las heces luego de la primera dosis de la formulación liofilizada y 4% de las heces luego de la segunda dosis. Cuando se analizaron estas heces para la presencia de virus vivo de la vacuna, 17% fue positivo.

En dos estudios comparativos controlados, la excreción del virus vacunal luego de la vacunación con la formulación líquida de **ROTARIX**® fue comparable con lo observado luego de la vacunación con la formulación liofilizada de **ROTARIX**®.

Efectividad

La tabla 6 muestra los resultados de varios estudios caso-control comparativos conducidos para evaluar la efectividad de **ROTARIX**® contra gastroenteritis severa por rotavirus que dieron lugar a hospitalizaciones.

TABLA 6: Efectividad contra gastroenteritis severa por rotavirus que dieron lugar a hospitalizaciones

Países	Edad (años)	N (casos/control)	Efectividad luego de 2 dosis Hospitalización por RV		Duración del seguimiento
			Cepa	Efectividad (%) [IC 95%]	
Estudios patrocinados por GSK					
Bélgica	< 4	215/276	Todos G1P[8] G2P[4]	90 [81;95] 95 [78;99] 85 [64;94]	2,4 años
Brasil	< 3	249/249	Todos G2P[4]	76 [58;86] 75 [57;86]	1 año
Singapur	< 5	136/272	Todos G1P[8]	84 [32;96] 91 [30;99]	2 años
Otros estudios					
El Salvador	< 2	152/617	Todos	76 [64;84]*	2,5 años
Australia	< 1	21/84	G2P[4]	85 [16;97]**	10 meses

*En sujetos que no recibieron el esquema completo de vacunación, la efectividad luego de una dosis fue de 51% (IC 95%:26;67)

**La efectividad estadísticamente significativa sólo pudo ser demostrada en niños <1 año de edad con GE por RV complicada por acidosis.

Impacto en la mortalidad[§]

Estudios de impacto con **ROTARIX**® realizados en Panamá, Brasil y México mostraron una disminución en la mortalidad por diarrea debida a todas las causas, que van desde 22% hasta 56% en niños menores de 5 años de edad, dentro de los 2 a 3 años posteriores a la introducción de la vacuna.

Impacto en la hospitalización[§]

En un estudio retrospectivo de base de datos conducido en Bélgica en niños de 5 años de edad y menores, el impacto directo e indirecto de la vacunación con **ROTARIX**® sobre hospitalizaciones relacionadas con rotavirus, oscila entre el 64% (IC 95%:49;76) hasta 80% (IC 95%:77;83) luego de dos años de la introducción de la vacuna. Estudios similares en Brasil, Australia y El Salvador mostraron una reducción del 59%, 75% y 81% respectivamente. Además, tres estudios de impacto en hospitalizaciones por diarrea debida a todas las causas realizados en Latinoamérica, mostraron una reducción del 29% a 37% luego de dos años de la introducción de la vacuna.

Los estudios de impacto son significativos para establecer una relación temporal pero no causal entre la enfermedad y la vacunación.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

6016



Propiedades Farmacocinéticas:

No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

El esquema de vacunación consiste en dos dosis. La primera dosis puede ser administrada desde las 6 semanas de edad. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre las dosis. El esquema de vacunación debe haberse completado para las 24 semanas de edad.

ROTARIX® puede ser administrada a lactantes pre-término con la misma posología (Ver **REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

En estudios clínicos, raramente se ha observado el escupir o regurgitar la vacuna y, bajo esas circunstancias, no se administró dosis de refuerzo. Sin embargo, en el caso poco probable de que un lactante escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de vacuna, puede administrarse una dosis única de reemplazo en la misma visita de vacunación.

Se recomienda fuertemente que los lactantes que hayan recibido una primera dosis de **ROTARIX®** completen el esquema de 2 dosis con **ROTARIX®**.

Forma de administración:

ROTARIX® SE DEBE ADMINISTRAR EXCLUSIVAMENTE POR VIA ORAL.

BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA ROTARIX® DEBE SER INYECTADA.

No hay restricciones en la ingesta de alimentos o líquidos por el lactante, incluyendo la leche materna, ya sea antes o después de la vacunación.

No existe evidencia disponible que sugiera que la leche materna reduce la protección contra la gastroenteritis causada por rotavirus alcanzada con **ROTARIX®**. Por lo tanto, puede continuarse con la lactancia materna durante el esquema de vacunación.

Para información respecto a la administración ver **Instrucciones de uso y manejo**.

CONTRAINDICACIONES:

ROTARIX® no debe ser administrada en sujetos con conocida hipersensibilidad luego de una administración previa de la vacuna o a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Antecedentes de invaginación intestinal.

Sujetos con malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que podría predisponer a una invaginación intestinal.

Sujetos con Trastorno de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID – por su sigla en inglés) (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria [signature]
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

La vacunación debe estar precedida por una revisión de la historia clínica del paciente (especialmente con relación a los eventuales efectos indeseables que se presentaron durante vacunaciones anteriores) así como también, de un examen físico.

Se debe posponer la administración de **ROTARIX®** en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. Se debe posponer la administración de **ROTARIX®** en sujetos que padezcan diarrea o vómitos. No hay datos sobre la seguridad y eficacia de **ROTARIX®** en niños con trastornos gastrointestinales. La administración de **ROTARIX®** debería ser considerada con precaución en estos niños cuando, en opinión de su médico, la no administración de la vacuna entraña un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal ha sido evaluado en un amplio estudio de seguridad (incluyendo 63.225 lactantes) llevado a cabo en América Latina y Finlandia. No se observó incremento en el riesgo de invaginación intestinal en este estudio clínico luego de la administración de **ROTARIX®** cuando es comparado con placebo.

Sin embargo, los datos de seguridad post-comercialización indican un transitorio incremento de la incidencia en el riesgo de invaginación, mayormente dentro de los 7 días, luego de la administración de la primera dosis de **ROTARIX®** y en menor medida, luego de la segunda dosis. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si **ROTARIX®** afecta el riesgo global de invaginación intestinal.

Por ese motivo, como una precaución, los profesionales de la salud deben realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómitos persistentes, heces con sangre, distensión abdominal y/o fiebre alta). Se debe advertir a los padres y cuidadores de los lactantes que reporten rápidamente dichos síntomas.

Para sujetos con predisposición a invaginación intestinal ver **CONTRAINDICACIONES**.

La administración de **ROTARIX®** en lactantes inmunosuprimidos, incluyendo lactantes en tratamiento inmunosupresor, debería basarse en una consideración cuidadosa de potenciales beneficios y riesgos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

Se sabe que el virus vacunal se excreta en heces después de la vacunación y dura como mínimo 10 días en promedio con un máximo de excreción alrededor del día 7.

En estudios clínicos, se han observado casos de transmisión del virus vacunal excretado a contactos seronegativos de sujetos vacunados sin que se produzca ningún síntoma clínico.

ROTARIX® debe administrarse con precaución a individuos que sean contactos próximos de sujetos inmunodeficientes, tales como sujetos con cáncer, o que sufran algún tipo de inmunodeficiencia o que reciban tratamiento inmunosupresor.

Se les debe recomendar una cuidadosa higiene a las personas en contacto con niños recientemente vacunados (incluyendo el lavado de las manos) cuando cambian los pañales del bebé.

Puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

La extensión de la protección que **ROTARIX®** puede proveer contra las cepas de rotavirus que no han circulado en estudios clínicos es actualmente desconocida (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

ROTARIX® no protege contra la gastroenteritis causada por otros patógenos diferentes al rotavirus.

BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA ROTARIX® DEBE SER INYECTADA.

INTERACCIONES:

ROTARIX® puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas cuando son administradas ya sea como vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: Vacuna contra la difteria-tétanos-pertusis de célula entera (DTPw), vacuna contra la difteria-tétanos-pertusis acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna contra virus de polio inactivados (IPV), vacuna contra la hepatitis B y vacuna antineumocócica conjugada y vacuna antimeningocócica serogrupo C conjugada. Los estudios demostraron que las respuestas inmunes a todas las vacunas administradas y los perfiles de seguridad de las vacunas no fueron afectados.

La administración concomitante de **ROTARIX®** y la vacuna oral contra la polio (OPV) no afecta la respuesta inmune de los antígenos de la polio. Si bien la administración concomitante de OPV podría reducir ligeramente la respuesta inmune de la vacuna contra rotavirus, se demostró que se mantiene la protección clínica frente a gastroenteritis severa por rotavirus.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

ROTARIX® no está destinada para su administración en adultos. No se dispone de datos de su administración en embarazo ni de estudios de reproducción en animales.

Lactancia

ROTARIX® no está destinada para su administración en adultos. No se dispone de datos de su administración durante la lactancia ni de estudios de reproducción en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

ROTARIX® no está destinada para su administración en adultos.

REACCIONES ADVERSAS:

Datos de Estudios Clínicos

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de frecuencia:

- Muy comunes $\geq 1/10$
- Comunes $\geq 1/100$ y $< 1/10$
- Poco comunes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
- Raramente $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
- Muy raramente $< 1/10.000$

El perfil de seguridad presentado abajo está basado en datos de estudios clínicos llevados a cabo tanto con la formulación liofilizada como con la formulación líquida de **ROTARIX®**.

En un total de cuatro estudios clínicos, aproximadamente 3.800 dosis de **ROTARIX®** en su formulación líquida fueron administradas a 1.900 lactantes. Esos estudios han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable a la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés estudios clínicos, aproximadamente 106.000 dosis de **ROTARIX®** (liofilizada o líquida) fueron administradas aproximadamente a 51.000 lactantes.

En tres estudios clínicos controlados con placebo (Finlandia, India y Bangladesh), en los cuales se administró **ROTARIX®** sola (se alternó la administración de vacunas pediátricas rutinarias), la incidencia y severidad de los eventos solicitados (recolectados a los 8 días luego de la vacunación), diarrea, vómito, pérdida de apetito, fiebre, irritabilidad y tos/goteo nasal, no fueron significativamente

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
M.P. 15571



diferentes en el grupo que recibió **ROTARIX**[®] comparado con el grupo placebo. No se observó un aumento en la incidencia o gravedad de estos eventos con la segunda dosis.

En un análisis conjunto de 17 estudios clínicos controlados con placebo (Europa, Norteamérica, Latinoamérica, Asia, África) incluyendo estudios en los cuales **ROTARIX**[®] fue administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina (Ver **INTERACCIONES**), las siguientes reacciones adversas (recolectadas a los 31 días luego de la vacunación) fueron consideradas como relacionadas posiblemente a la vacunación.

Trastornos Gastrointestinales:

Comunes: Diarrea.

Poco comunes: Flatulencia, dolor abdominal.

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo:

Poco comunes: Dermatitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Irritabilidad.

Se ha evaluado el riesgo de invaginación intestinal en un gran estudio de seguridad realizado en Latinoamérica y Finlandia, en donde participaron 63.225 lactantes. Este estudio no mostró evidencia de incremento en el riesgo de invaginación en el grupo tratado con **ROTARIX**[®] en comparación con el grupo tratado con placebo, como se puede observar en la siguiente tabla:

	ROTARIX [®]	Placebo	Riesgo relativo (IC 95%)
Invaginación dentro de los 31 días de la administración de:	N=31.673	N=31.552	
Primera dosis	1	2	0,50 (0,07-3,80)
Segunda dosis	5	5	0,99 (0,31-3,21)
Invaginación hasta un año de edad	N=10.159	N=10.010	
Primera dosis hasta un año de edad	4	14	0,28 (0,10-0,81)

IC: Intervalo de confianza

Seguridad en lactantes pre-término

En un estudio clínico, 1.009 lactantes pre-término recibieron **ROTARIX**[®] o placebo (198 tenían 27-30 semanas de edad gestacional y 801 tenían 31-36 semanas de edad gestacional). La primera dosis fue administrada desde las 6 semanas luego del nacimiento. Se observaron eventos adversos serios en 5,1% de los que recibieron **ROTARIX**[®] en comparación a 6,8% de los que recibieron placebo. Se observaron tasas similares de síntomas solicitados y no solicitados en los que recibieron **ROTARIX**[®] y placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.

Datos post-comercialización

Trastornos gastrointestinales

Raramente: Invaginación intestinal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**), hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en lactantes con Trastorno de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

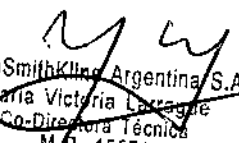
SOBREDOSIFICACIÓN:

No se han notificado casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Opcionalmente a otros centros de Intoxicaciones.

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Lavagna
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

PRESENTACIONES:

ROTARIX® se presenta como una suspensión oral en 1, 5, 10, 25, 50 y 100 aplicadores **orales** (vidrio tipo I).

CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera (2°C – 8°C). No congelar.
Conservar en el envase original protegido de la luz.

Instrucciones de uso y manejo:

La vacuna se presenta como un líquido transparente, incoloro, libre de partículas visibles, para administración **ORAL**.

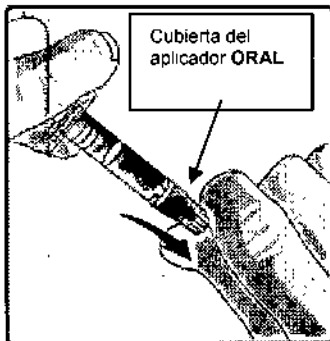
La vacuna está lista para ser utilizada (no se requiere reconstitución o disolución).

La vacuna debe ser administrada **oralmente** sin ser mezclada con otras vacunas o soluciones.

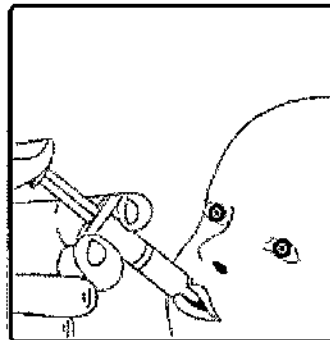
La vacuna debe ser examinada visualmente para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso que se observen partículas extrañas o apariencia anormal, desechar la vacuna.

Instrucciones para la administración de la vacuna:

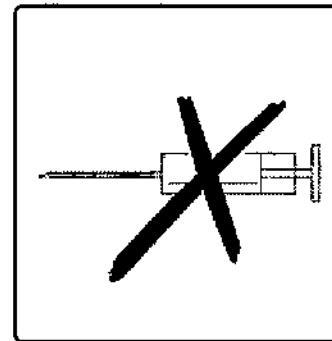
1. Quitar la cubierta protectora del aplicador **ORAL**.
2. Esta vacuna es **sólo para administración ORAL**. Sentar al lactante en posición reclinada. Administrar **oralmente** (es decir, dentro de la boca del lactante, del lado interno de la mejilla) todo el contenido del aplicador **ORAL**.
3. **NO INYECTAR.**



1. Quitar la capucha protectora del aplicador **ORAL**.



2. Esta vacuna es **sólo para administración oral**. Sentar al lactante en posición reclinada. Administrar **oralmente** (es decir, dentro de la boca del lactante, del lado interno de la mejilla) todo el contenido del aplicador **ORAL**.



3. **NO INYECTAR.**

Toda vacuna no utilizada o material de desecho deben ser descartados siguiendo las normas de bioseguridad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.704.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Bélgica.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S. A. – (011) 4725-8900.

GDS012

Fecha de la última actualización: .../.../.... Disp. N°

My
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria La Ragone
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

6016



PROYECTO DE PROSPECTO

ROTARIX®
VACUNA CONTRA ROTAVIRUS
ROTAVIRUS VIVO ATENUADO
Suspensión oral

Venta bajo receta

Industria Belga

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada dosis de la suspensión oral de **ROTARIX®** contiene:
Rotavirus humano vivo atenuado propagado en células Vero (cepa RIX4414) no menos de 10⁶ CCID₅₀; Sacarosa 1,073 g; Adipato disódico 132,74 mg; DMEM* 2,26 mg; Agua para inyección c.s.p. 1,5 ml.

* Medio Eagle modificado por Dulbecco.

Se ha detectado material de Circovirus Porcino 1 (PCV-1, del inglés Porcine Circovirus type 1) en la vacuna **ROTARIX®**. No se conoce que PCV-1 provoque enfermedad en los animales y tampoco que infecte o provoque enfermedad en los seres humanos. No hay evidencia que la presencia de PCV-1 represente un riesgo para la seguridad.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Vacuna de virus vivos atenuados contra la gastroenteritis causada por Rotavirus (Código ATC: J07BH01).

INDICACIONES:

ROTARIX® está indicada para la prevención de la gastroenteritis causada por rotavirus (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:

Eficacia protectora de la formulación liofilizada:

Se han realizado estudios clínicos controlados con placebo en Europa, Latinoamérica, África y Asia para evaluar la eficacia protectora de **ROTARIX®** frente a gastroenteritis por rotavirus.

La severidad de gastroenteritis fue definida de acuerdo a dos criterios diferentes:

- La escala de 20 puntos de Vesikari, la cual evalúa el cuadro clínico completo de gastroenteritis por rotavirus teniendo en cuenta la severidad y duración de diarrea y vómitos, la severidad de la fiebre y la deshidratación, así como también la necesidad de tratamiento; o
- La definición de caso clínico basado en el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Eficacia protectora en Europa

Un estudio clínico realizado en Europa en 4.000 sujetos, evaluó **ROTARIX®** administrada de acuerdo a diferentes esquemas de vacunación europeos (2,3 meses; 2,4 meses; 3,4 meses; 3,5 meses). Tras dos dosis de **ROTARIX®**, la eficacia protectora de la vacuna observada durante el primer y el segundo año de vida, y combinados se presentan en las **Tablas 1**.

Tabla 1: Estudio llevado a cabo en Europa

	1° año de vida ROTARIX® N=2.572(\$) Placebo N=1.302 (\$)	2° año de vida ROTARIX® N=2.554(\$) Placebo N=1.294 (\$)	1° y 2° año de vida combinados ROTARIX® N=2.572(\$) Placebo N=1.302 (\$)
--	---	---	--

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Farrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Eficacia de la vacuna (%) contra cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y gastroenteritis severa por rotavirus [IC 95%]						
Cepa	Cualquier severidad	Severa [†]	Cualquier severidad	Severa [†]	Cualquier severidad	Severa [†]
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;96,3]	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 con genotipo 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 rotavirus 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]
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren atención médica [IC 95%]						
Cepas de rotavirus circulantes	91,8 [84;96,3]		76,2 [63,0;85,0]		83,8 [76,8;88,9]	
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren hospitalización [IC 95%]						
Cepas de rotavirus circulantes	100 [81,8;100]		92,2 [65,6;99,1]		96,0 [83,8;99,5]	

[†] Gastroenteritis severa fue definida como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari.

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

* Estadísticamente no significativo ($p \geq 0.05$). Estos datos deben ser interpretados con precaución.

Cuando la severidad de la gastroenteritis por rotavirus fue medida usando la escala de 20 puntos de Vesikari, la eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó progresivamente con el incremento de la severidad de la enfermedad, alcanzando un 100% (IC 95%: 84,7;100) para valores ≥ 17 en dicha escala.

Eficacia protectora en Latinoamérica

Un estudio clínico realizado en Latinoamérica en más de 20.000 sujetos, evaluó **ROTARIX**[®] administrada aproximadamente a los 2 y 4 meses de edad. La severidad de la gastroenteritis fue definida de acuerdo a los criterios de la OMS.

Luego de dos dosis de **ROTARIX**[®], la eficacia protectora de la vacuna contra la gastroenteritis severa por rotavirus que requirió hospitalización y/o terapia de rehidratación en centros médicos fue de 84,7% (IC 95%: 71,7;92,4) durante el primer año de vida. La eficacia protectora de **ROTARIX**[®] se mantuvo durante el segundo año de vida con una eficacia contra la gastroenteritis severa por rotavirus de 79,0% (IC 95%: 66,4;87,4).

Cuando la severidad de la gastroenteritis por rotavirus fue medida usando la escala de 20 puntos de Vesikari, la eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó progresivamente con el incremento de la severidad de la enfermedad, alcanzando un 100% (IC 95%: 74,5;100) para valores

≥19 en dicha escala. Se observaron suficientes casos de gastroenteritis causada por G1P[8] y G9P[8] para demostrar que la eficacia de la vacuna alcanzó 100% (IC 95: >72,2;100) para valores ≥18 en la escala de Vesikari.

La eficacia protectora de la vacuna contra gastroenteritis severa observada se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Estudio llevado a cabo en Latinoamérica:

Cepa	Gastroenteritis severa por rotavirus [†] (1° año de vida) ROTARIX [®] N=9.009(§) Placebo N=8.858(§)	Gastroenteritis severa por rotavirus [†] (2° año de vida) ROTARIX [®] N=7.175(§) Placebo N=7.062(§)
	Eficacia (%) [IC 95%]	Eficacia (%) [IC 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 con genotipo P[8]	90,9 [79,2;96,8]	79,5 [67,0;87,9]

[†] Gastroenteritis severa por rotavirus fue definida como un episodio de diarrea con o sin vómitos que requirieron hospitalización y/o terapia de rehidratación en un centro médico (criterio OMS).

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

* Estadísticamente no significativo (p≥0,05). Esta información debe ser interpretada con cuidado.

Un análisis conjunto de 4 estudios de eficacia*, mostró un 71,4% (IC 95%: 20,1; 91,1) de eficacia contra gastroenteritis severa (escala de Vesikari ≥11) causada por rotavirus cepa G2P[4].

*En estos estudios, los puntos estimados y los intervalos de confianza fueron respectivamente: 100% (IC 95%:-1858,0;100), 100% (IC 95%:21,1;100), 45,4% (IC 95%:-81,5;86,6), 74,7% (IC 95%:-386,2;99,6).

Aunque ROTARIX[®] tiene un esquema de 2 dosis, la eficacia se ha observado desde la primera dosis. En Europa, la eficacia de la vacuna contra gastroenteritis por rotavirus de cualquier severidad desde la primer dosis hasta la segunda dosis fue de 89,8% (IC 95%: 8,9;99,8). Un análisis conjunto de dos estudios de eficacia realizados en Latinoamérica, mostraron una eficacia contra gastroenteritis severa por rotavirus desde la primer dosis hasta la segunda dosis de 64,4% (IC 95%: 11,9;86,9).

Eficacia protectora en África

Un estudio clínico llevado a cabo en África en más de 4.900 sujetos evaluó ROTARIX[®] administrado a las 10 y 14 semanas de edad aproximadamente (2 dosis) o 6, 10 y 14 semanas de edad (3 dosis). La eficacia de la vacuna contra gastroenteritis severa por rotavirus durante el primer año de vida fue 61,2% (IC 95%: 44,0; 73,2). El estudio no fue realizado para evaluar una diferencia en la eficacia de la vacuna entre esquemas de 2 y 3 dosis.

La eficacia protectora observada de la vacuna contra cualquier gastroenteritis y gastroenteritis severa por rotavirus se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Estudio llevado a cabo en África:

Cepa	Cualquier tipo de gastroenteritis por rotavirus (1° año de vida – resultados agrupados) ROTARIX [®] N=2.974(§) Placebo N=1.443(§)	Gastroenteritis severa por rotavirus [†] (1° año de vida – resultados agrupados) ROTARIX [®] N=2.974(§) Placebo N=1.443(§)
	Eficacia (%)	Eficacia (%)



	[IC 95%]	[IC 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 con genotipo P[4]	39,3 [7,7; 59,9]	70,9 [37,5; 87,0]
Cepas con genotipo P[6]	46,6 [9,4; 68,4]	55,2* [<0; 81,3]
Cepas con genotipo P[8]	61,0 [47,3; 71,2]	59,1 [32,8; 75,3]

† Gastroenteritis severa fue definida como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari.

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

*No estadísticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esta información debe ser interpretada con cuidado.

Eficacia sostenida hasta los 3 años de edad en Asia

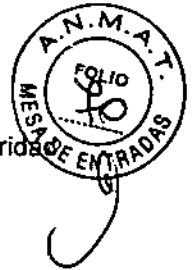
Un estudio clínico, llevado a cabo en Asia (Hong Kong, Singapur y Taiwán) en más de 10.000 sujetos, evaluó ROTARIX® administrada de acuerdo a diferentes esquemas (2, 4 meses de edad; 3, 4 meses de edad).

Luego de dos dosis de ROTARIX®, la eficacia protectora de la vacuna observada hasta los 3 años de edad se presenta en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Estudio llevado a cabo en Asia:

	Eficacia hasta 2 años de edad ROTARIX® N=5.263(§) Placebo N=5.256(§)	Eficacia hasta 3 años de edad ROTARIX® N=5.263(§) Placebo N=5.256(§)
Eficacia de la vacuna (%) contra gastroenteritis causada por rotavirus [IC 95%]		
Cepa	Severa[†]	Severa[†]
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 con genotipo P[8]	95,8 [83,8; 99,5]	96,6 [87,0; 99,6]
Cepas de rotavirus circulantes	96,1 [85,1; 99,5]	96,9 [88,3; 99,6]
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren hospitalización y/o terapia de rehidratación en un centro médico [IC 95%]		
Cepas de rotavirus circulantes	94,2 [82,2; 98,8]	95,5 [86,4; 99,1]

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica
 M.P. 13571



† Gastroenteritis severa fue definida como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari.

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

*No estadísticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esta información debe ser interpretada con cuidado.

Eficacia protectora de la formulación líquida de ROTARIX®

Puesto que la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación líquida de ROTARIX® fue comparable a la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación liofilizada de ROTARIX®, los niveles de eficacia observados de la vacuna en la formulación liofilizada pueden ser extrapolados a los de la formulación líquida.

Respuesta inmunitaria

El mecanismo inmunológico por el cual ROTARIX® protege frente a gastroenteritis por rotavirus no está totalmente claro. No se ha establecido una relación entre respuesta de anticuerpos a la vacunación frente a los rotavirus y protección frente a gastroenteritis por rotavirus. A continuación, la tabla 5 muestra el porcentaje de sujetos inicialmente seronegativos para rotavirus (títulos de anticuerpos IgA < 20 U/ml (por ELISA)) y con títulos séricos de anticuerpos IgA antirrotavirus ≥ 20 U/ml uno o dos meses luego de la segunda dosis de la vacuna o placebo, tal como se observó en diferentes estudios realizados con la formulación liofilizada de ROTARIX®.

TABLA 5: Seroconversión para anticuerpos IgA antirrotavirus luego de la vacunación con ROTARIX®

Esquema	Estudios realizados en Europa	Vacuna (N=794)	Placebo (N=422)
2, 3 meses	Francia	84,3%	14,0%
	Alemania	82,1%	6,0%
2, 4 meses	España	85,5%	12,4%
3, 5 meses	Finlandia	94,6%	2,9%
	Italia	92,3%	11,1%
3, 4 meses	República Checa	84,6%	2,2%
Esquema	Estudios realizados en Latinoamérica	Vacuna (N=1023)	Placebo (N=448)
2, 3 to 4 meses	11 países	77,9%	15,1%
2, 4 meses	3 países	85,5%	17,1%
Esquema	Estudios realizados en Asia	Vacuna (N=140)	Placebo (N=136)
2, 4 meses	Taiwan	100%	4,5%
	Hong Kong	95,2%	0,0%
3, 4 meses	Singapur	97,8%	2,1%
Esquema	Estudios realizados en Africa	Vacuna (N=221)	Placebo (N=111)
10, 14 semanas y 6, 10, 14 semanas (agrupados)	Sudáfrica, Malawi	58,4%	22,5%

En tres estudios comparativos controlados, la respuesta inmunitaria generada por la formulación líquida de ROTARIX® fue comparable a la producida por la formulación liofilizada de ROTARIX®.

Respuesta inmunológica en lactantes pre-término

En un estudio clínico llevado a cabo en lactantes pre-término con la formulación liofilizada, ROTARIX® fue inmunogénica; 85,7% de los lactantes alcanzaron títulos de anticuerpos séricos IgA anti-rotavirus ≥ 20 U/ml (por ELISA) un mes después de la segunda dosis de la vacuna.

Seguridad en lactantes con infección de inmunodeficiencia humana (HIV)



En un estudio clínico, 100 lactantes con infección HIV recibieron la formulación liofilizada de **ROTARIX**® o placebo. El perfil de seguridad fue similar entre los que recibieron **ROTARIX**® y placebo.

Excreción del virus vacunal

La excreción del virus vacunal en heces ocurre luego de la vacunación y dura en promedio 10 días, con un pico de excreción alrededor del séptimo día. Se encontraron partículas de antígeno viral detectadas por ELISA, en un 50% de las heces luego de la primera dosis de la formulación liofilizada y 4% de las heces luego de la segunda dosis. Cuando se analizaron estas heces para la presencia de virus vivo de la vacuna, 17% fue positivo.

En dos estudios comparativos controlados, la excreción del virus vacunal luego de la vacunación con la formulación líquida de **ROTARIX**® fue comparable con lo observado luego de la vacunación con la formulación liofilizada de **ROTARIX**®.

Efectividad

La tabla 6 muestra los resultados de varios estudios caso-control comparativos conducidos para evaluar la efectividad de **ROTARIX**® contra gastroenteritis severa por rotavirus que dieron lugar a hospitalizaciones.

TABLA 6: Efectividad contra gastroenteritis severa por rotavirus que dieron lugar a hospitalizaciones

Países	Edad (años)	N (casos/control)	Efectividad luego de 2 dosis Hospitalización por RV		Duración del seguimiento
			Cepa	Efectividad (%) [IC 95%]	
Estudios patrocinados por GSK					
Bélgica	< 4	215/276	Todos G1P[8] G2P[4]	90 [81;95] 95 [78;99] 85 [64;94]	2,4 años
Brasil	< 3	249/249	Todos G2P[4]	76 [58;86] 75 [57;86]	1 año
Singapur	< 5	136/272	Todos G1P[8]	84 [32;96] 91 [30;99]	2 años
Otros estudios					
El Salvador	< 2	152/617	Todos	76 [64;84]*	2,5 años
Australia	< 1	21/84	G2P[4]	85 [16;97]**	10 meses

*En sujetos que no recibieron el esquema completo de vacunación, la efectividad luego de una dosis fue de 51% (IC 95%:26;67)

**La efectividad estadísticamente significativa sólo pudo ser demostrada en niños <1 año de edad con GE por RV complicada por acidosis.

Impacto en la mortalidad[§]

Estudios de impacto con **ROTARIX**® realizados en Panamá, Brasil y México mostraron una disminución en la mortalidad por diarrea debida a todas las causas, que van desde 22% hasta 56% en niños menores de 5 años de edad, dentro de los 2 a 3 años posteriores a la introducción de la vacuna.

Impacto en la hospitalización[§]

En un estudio retrospectivo de base de datos conducido en Bélgica en niños de 5 años de edad y menores, el impacto directo e indirecto de la vacunación con **ROTARIX**® sobre hospitalizaciones relacionadas con rotavirus, oscila entre el 64% (IC 95%:49;76) hasta 80% (IC 95%:77;83) luego de dos años de la introducción de la vacuna. Estudios similares en Brasil, Australia y El Salvador mostraron una reducción del 59%, 75% y 81% respectivamente. Además, tres estudios de impacto en hospitalizaciones por diarrea debida a todas las causas realizados en Latinoamérica, mostraron una reducción del 29% a 37% luego de dos años de la introducción de la vacuna.

Los estudios de impacto son significativos para establecer una relación temporal pero no causal entre la enfermedad y la vacunación.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

6016



Propiedades Farmacocinéticas:

No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

El esquema de vacunación consiste en dos dosis. La primera dosis puede ser administrada desde las 6 semanas de edad. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre las dosis. El esquema de vacunación debe haberse completado para las 24 semanas de edad.

ROTARIX® puede ser administrada a lactantes pre-término con la misma posología (Ver **REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

En estudios clínicos, raramente se ha observado el escupir o regurgitar la vacuna y, bajo esas circunstancias, no se administró dosis de refuerzo. Sin embargo, en el caso poco probable de que un lactante escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de vacuna, puede administrarse una dosis única de reemplazo en la misma visita de vacunación.

Se recomienda fuertemente que los lactantes que hayan recibido una primera dosis de **ROTARIX®** completen el esquema de 2 dosis con **ROTARIX®**.

Forma de administración:

ROTARIX® SE DEBE ADMINISTRAR EXCLUSIVAMENTE POR VIA ORAL.

BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA ROTARIX® DEBE SER INYECTADA.

No hay restricciones en la ingesta de alimentos o líquidos por el lactante, incluyendo la leche materna, ya sea antes o después de la vacunación.

No existe evidencia disponible que sugiera que la leche materna reduce la protección contra la gastroenteritis causada por rotavirus alcanzada con **ROTARIX®**. Por lo tanto, puede continuarse con la lactancia materna durante el esquema de vacunación.

Para información respecto a la administración ver **Instrucciones de uso y manejo**.

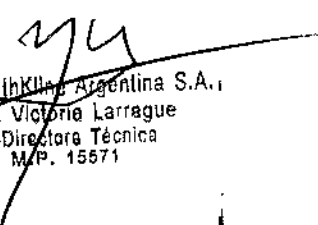
CONTRAINDICACIONES:

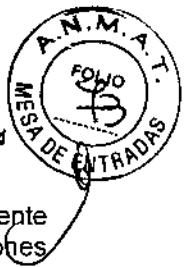
ROTARIX® no debe ser administrada en sujetos con conocida hipersensibilidad luego de una administración previa de la vacuna o a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Antecedentes de invaginación intestinal.

Sujetos con malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que podría predisponer a una invaginación intestinal.

Sujetos con Trastorno de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID -- por su sigla en inglés) (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M/P. 15571

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

La vacunación debe estar precedida por una revisión de la historia clínica del paciente (especialmente con relación a los eventuales efectos indeseables que se presentaron durante vacunaciones anteriores) así como también, de un examen físico.

Se debe posponer la administración de **ROTARIX**[®] en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. Se debe posponer la administración de **ROTARIX**[®] en sujetos que padezcan diarrea o vómitos. No hay datos sobre la seguridad y eficacia de **ROTARIX**[®] en niños con trastornos gastrointestinales. La administración de **ROTARIX**[®] debería ser considerada con precaución en estos niños cuando, en opinión de su médico, la no administración de la vacuna entraña un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal ha sido evaluado en un amplio estudio de seguridad (incluyendo 63.225 lactantes) llevado a cabo en América Latina y Finlandia. No se observó incremento en el riesgo de invaginación intestinal en este estudio clínico luego de la administración de **ROTARIX**[®] cuando es comparado con placebo.

Sin embargo, los datos de seguridad post-comercialización indican un transitorio incremento de la incidencia en el riesgo de invaginación, mayormente dentro de los 7 días, luego de la administración de la primera dosis de **ROTARIX**[®] y en menor medida, luego de la segunda dosis. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si **ROTARIX**[®] afecta el riesgo global de invaginación intestinal.

Por ese motivo, como una precaución, los profesionales de la salud deben realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómitos persistentes, heces con sangre, distensión abdominal y/o fiebre alta). Se debe advertir a los padres y cuidadores de los lactantes que reporten rápidamente dichos síntomas.

Para sujetos con predisposición a invaginación intestinal ver **CONTRAINDICACIONES**.

La administración de **ROTARIX**[®] en lactantes inmunosuprimidos, incluyendo lactantes en tratamiento inmunosupresor, debería basarse en una consideración cuidadosa de potenciales beneficios y riesgos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

Se sabe que el virus vacunal se excreta en heces después de la vacunación y dura como mínimo 10 días en promedio con un máximo de excreción alrededor del día 7.

En estudios clínicos, se han observado casos de transmisión del virus vacunal excretado a contactos seronegativos de sujetos vacunados sin que se produzca ningún síntoma clínico.

ROTARIX[®] debe administrarse con precaución a individuos que sean contactos próximos de sujetos inmunodeficientes, tales como sujetos con cáncer, o que sufran algún tipo de inmunodeficiencia o que reciban tratamiento inmunosupresor.

Se les debe recomendar una cuidadosa higiene a las personas en contacto con niños recientemente vacunados (incluyendo el lavado de las manos) cuando cambian los pañales del bebé.

Puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

La extensión de la protección que **ROTARIX**[®] puede proveer contra las cepas de rotavirus que no han circulado en estudios clínicos es actualmente desconocida (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

ROTARIX[®] no protege contra la gastroenteritis causada por otros patógenos diferentes al rotavirus.

BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA ROTARIX® DEBE SER INYECTADA.

6016



INTERACCIONES:

ROTARIX® puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas cuando son administradas ya sea como vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: Vacuna contra la difteria-tétanos-pertusis de célula entera (DTPw), vacuna contra la difteria-tétanos-pertusis acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna contra virus de polio inactivados (IPV), vacuna contra la hepatitis B y vacuna antineumocócica conjugada y vacuna antimeningocócica serogrupo C conjugada.

Los estudios demostraron que las respuestas inmunes a todas las vacunas administradas y los perfiles de seguridad de las vacunas no fueron afectados.

La administración concomitante de **ROTARIX®** y la vacuna oral contra la polio (OPV) no afecta la respuesta inmune de los antígenos de la polio. Si bien la administración concomitante de OPV podría reducir ligeramente la respuesta inmune de la vacuna contra rotavirus, se demostró que se mantiene la protección clínica frente a gastroenteritis severa por rotavirus.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

ROTARIX® no está destinada para su administración en adultos. No se dispone de datos de su administración en embarazo ni de estudios de reproducción en animales.

Lactancia

ROTARIX® no está destinada para su administración en adultos. No se dispone de datos de su administración durante la lactancia ni de estudios de reproducción en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

ROTARIX® no está destinada para su administración en adultos.

REACCIONES ADVERSAS:

Datos de Estudios Clínicos

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de frecuencia:

Muy comunes $\geq 1/10$

Comunes $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco comunes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Raramente $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$

Muy raramente $< 1/10.000$

El perfil de seguridad presentado abajo está basado en datos de estudios clínicos llevados a cabo tanto con la formulación liofilizada como con la formulación líquida de **ROTARIX®**.

En un total de cuatro estudios clínicos, aproximadamente 3.800 dosis de **ROTARIX®** en su formulación líquida fueron administradas a 1.900 lactantes. Esos estudios han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable a la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés estudios clínicos, aproximadamente 106.000 dosis de **ROTARIX®** (liofilizada o líquida) fueron administradas aproximadamente a 51.000 lactantes.

En tres estudios clínicos controlados con placebo (Finlandia, India y Bangladesh), en los cuales se administró **ROTARIX®** sola (se alternó la administración de vacunas pediátricas rutinarias), la incidencia y severidad de los eventos solicitados (recolectados a los 8 días luego de la vacunación), diarrea, vómito, pérdida de apetito, fiebre, irritabilidad y tos/goteo nasal, no fueron significativamente

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Carriague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

6016



diferentes en el grupo que recibió **ROTARIX**[®] comparado con el grupo placebo. No se observó un aumento en la incidencia o gravedad de estos eventos con la segunda dosis.

En un análisis conjunto de 17 estudios clínicos controlados con placebo (Europa, Norteamérica, Latinoamérica, Asia, África) incluyendo estudios en los cuales **ROTARIX**[®] fue administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina (Ver **INTERACCIONES**), las siguientes reacciones adversas (recolectadas a los 31 días luego de la vacunación) fueron consideradas como relacionadas posiblemente a la vacunación.

Trastornos Gastrointestinales:

Comunes: Diarrea.

Poco comunes: Flatulencia, dolor abdominal.

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo:

Poco comunes: Dermatitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Irritabilidad.

Se ha evaluado el riesgo de invaginación intestinal en un gran estudio de seguridad realizado en Latinoamérica y Finlandia, en donde participaron 63.225 lactantes. Este estudio no mostró evidencia de incremento en el riesgo de invaginación en el grupo tratado con **ROTARIX**[®] en comparación con el grupo tratado con placebo, como se puede observar en la siguiente tabla:

	ROTARIX [®]	Placebo	Riesgo relativo (IC 95%)
Invaginación dentro de los 31 días de la administración de:	N=31.673	N=31.552	
Primera dosis	1	2	0,50 (0,07-3,80)
Segunda dosis	5	5	0,99 (0,31-3,21)
Invaginación hasta un año de edad	N=10.159	N=10.010	
Primera dosis hasta un año de edad	4	14	0,28 (0,10-0,81)

IC: Intervalo de confianza

Seguridad en lactantes pre-término

En un estudio clínico, 1.009 lactantes pre-término recibieron **ROTARIX**[®] o placebo (198 tenían 27-30 semanas de edad gestacional y 801 tenían 31-36 semanas de edad gestacional). La primera dosis fue administrada desde las 6 semanas luego del nacimiento. Se observaron eventos adversos serios en 5,1% de los que recibieron **ROTARIX**[®] en comparación a 6,8% de los que recibieron placebo. Se observaron tasas similares de síntomas solicitados y no solicitados en los que recibieron **ROTARIX**[®] y placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.

Datos post-comercialización

Trastornos gastrointestinales

Raramente: Invaginación intestinal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**), hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en lactantes con Trastorno de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se han notificado casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Opcionalmente a otros centros de Intoxicaciones.

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6016



PRESENTACIONES:

ROTARIX® se presenta como una suspensión oral en 1, 5, 10, 25, 50 y 100 aplicadores **orales** (vidrio tipo I).

CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera (2°C – 8°C). No congelar.
Conservar en el envase original protegido de la luz.

Instrucciones de uso y manejo:

La vacuna se presenta como un líquido transparente, incoloro, libre de partículas visibles, para administración **ORAL**.

La vacuna está lista para ser utilizada (no se requiere reconstitución o disolución).

La vacuna debe ser administrada **oralmente** sin ser mezclada con otras vacunas o soluciones.

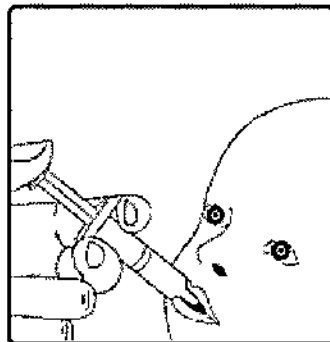
La vacuna debe ser examinada visualmente para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso que se observen partículas extrañas o apariencia anormal, desechar la vacuna.

Instrucciones para la administración de la vacuna:

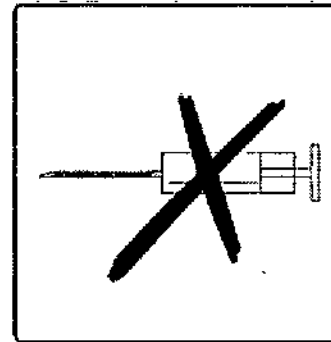
1. Quitar la cubierta protectora del aplicador **ORAL**.
2. Esta vacuna es **sólo para administración ORAL**. Sentar al lactante en posición reclinada. Administrar **oralmente** (es decir, dentro de la boca del lactante, del lado interno de la mejilla) todo el contenido del aplicador **ORAL**.
3. **NO INYECTAR**.



1. Quitar la capucha protectora del aplicador **ORAL**.



2. Esta vacuna es **sólo para administración oral**. Sentar al lactante en posición reclinada. Administrar **oralmente** (es decir, dentro de la boca del lactante, del lado interno de la mejilla) todo el contenido del aplicador **ORAL**.



3. **NO INYECTAR**.

Toda vacuna no utilizada o material de desecho deben ser descartados siguiendo las normas de bioseguridad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.704.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Bélgica.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

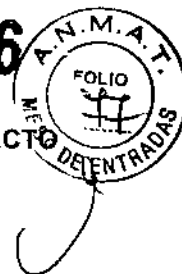
INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S. A. – (011) 4725-8900.

GDS012

Fecha de la última actualización: .../.../.... Disp. N°

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Lavague
Co-Directora Técnica
M.P. 19671

6016



PROYECTO DE PROSPECTO

ROTARIX®
VACUNA CONTRA ROTAVIRUS
ROTAVIRUS VIVO ATENUADO
 Suspensión oral

Venta bajo receta

Industria Belga

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada dosis de la suspensión oral de **ROTARIX®** contiene:
 Rotavirus humano vivo atenuado propagado en células Vero (cepa RIX4414) no menos de 10⁶ CCID₅₀; Sacarosa 1,073 g; Adipato disódico 132,74 mg; DMEM* 2,26 mg; Agua para inyección c.s.p. 1,5 ml.

* Medio Eagle modificado por Dulbecco.

Se ha detectado material de Circovirus Porcino 1 (PCV-1, del inglés Porcine Circovirus type 1) en la vacuna **ROTARIX®**. No se conoce que PCV-1 provoque enfermedad en los animales y tampoco que infecte o provoque enfermedad en los seres humanos. No hay evidencia que la presencia de PCV-1 represente un riesgo para la seguridad.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Vacuna de virus vivos atenuados contra la gastroenteritis causada por Rotavirus (Código ATC: J07BH01).

INDICACIONES:

ROTARIX® está indicada para la prevención de la gastroenteritis causada por rotavirus (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**Propiedades Farmacodinámicas:**Eficacia protectora de la formulación liofilizada:

Se han realizado estudios clínicos controlados con placebo en Europa, Latinoamérica, África y Asia para evaluar la eficacia protectora de **ROTARIX®** frente a gastroenteritis por rotavirus.

La severidad de gastroenteritis fue definida de acuerdo a dos criterios diferentes:

- La escala de 20 puntos de Vesikari, la cual evalúa el cuadro clínico completo de gastroenteritis por rotavirus teniendo en cuenta la severidad y duración de diarrea y vómitos, la severidad de la fiebre y la deshidratación, así como también la necesidad de tratamiento; o
- La definición de caso clínico basado en el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Eficacia protectora en Europa

Un estudio clínico realizado en Europa en 4.000 sujetos, evaluó **ROTARIX®** administrada de acuerdo a diferentes esquemas de vacunación europeos (2,3 meses; 2,4 meses; 3,4 meses; 3,5 meses).

Tras dos dosis de **ROTARIX®**, la eficacia protectora de la vacuna observada durante el primer y el segundo año de vida, y combinados se presentan en las **Tablas 1**.

Tabla 1: Estudio llevado a cabo en Europa

	1° año de vida ROTARIX® N=2.572(\$) Placebo N=1.302 (\$)	2° año de vida ROTARIX® N=2.554(\$) Placebo N=1.294 (\$)	1° y 2° año de vida combinados ROTARIX® N=2.572(\$) Placebo N=1.302 (\$)

6016



Eficacia de la vacuna (%) contra cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y gastroenteritis severa por rotavirus [IC 95%]						
Cepa	Cualquier severidad	Severa [†]	Cualquier severidad	Severa [†]	Cualquier severidad	Severa [†]
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 con genotipo 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 rotavirus 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]
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren atención médica [IC 95%]						
Cepas de rotavirus circulantes	91,8 [84;96,3]		76,2 [63,0;85,0]		83,8 [76,8;88,9]	
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren hospitalización [IC 95%]						
Cepas de rotavirus circulantes	100 [81,8;100]		92,2 [65,6;99,1]		96,0 [83,8;99,5]	

[†] Gastroenteritis severa fue definida como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari.

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

* Estadísticamente no significativo ($p \geq 0.05$). Estos datos deben ser interpretados con precaución.

Cuando la severidad de la gastroenteritis por rotavirus fue medida usando la escala de 20 puntos de Vesikari, la eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó progresivamente con el incremento de la severidad de la enfermedad, alcanzando un 100% (IC 95%: 84,7;100) para valores ≥ 17 en dicha escala.

Eficacia protectora en Latinoamérica

Un estudio clínico realizado en Latinoamérica en más de 20.000 sujetos, evaluó **ROTARIX**[®] administrada aproximadamente a los 2 y 4 meses de edad. La severidad de la gastroenteritis fue definida de acuerdo a los criterios de la OMS.

Luego de dos dosis de **ROTARIX**[®], la eficacia protectora de la vacuna contra la gastroenteritis severa por rotavirus que requirió hospitalización y/o terapia de rehidratación en centros médicos fue de 84,7% (IC 95%: 71,7;92,4) durante el primer año de vida. La eficacia protectora de **ROTARIX**[®] se mantuvo durante el segundo año de vida con una eficacia contra la gastroenteritis severa por rotavirus de 79,0% (IC 95%: 66,4;87,4).

Cuando la severidad de la gastroenteritis por rotavirus fue medida usando la escala de 20 puntos de Vesikari, la eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó progresivamente con el incremento de la severidad de la enfermedad, alcanzando un 100% (IC 95%: 74,5;100) para valores

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larriague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

≥19 en dicha escala. Se observaron suficientes casos de gastroenteritis causada por G1P[8] y G9P[8] para demostrar que la eficacia de la vacuna alcanzó 100% (IC 95: >72,2;100) para valores ≥18 en la escala de Vesikari.

La eficacia protectora de la vacuna contra gastroenteritis severa observada se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Estudio llevado a cabo en Latinoamérica:

Cepa	Gastroenteritis severa por rotavirus [†] (1° año de vida) ROTARIX [®] N=9.009(§) Placebo N=8.858(§)	Gastroenteritis severa por rotavirus [†] (2° año de vida) ROTARIX [®] N=7.175(§) Placebo N=7.062(§)
	Eficacia (%) [IC 95%]	Eficacia (%) [IC 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 con genotipo P[8]	90,9 [79,2;96,8]	79,5 [67,0;87,9]

[†] Gastroenteritis severa por rotavirus fue definida como un episodio de diarrea con o sin vómitos que requirieron hospitalización y/o terapia de rehidratación en un centro médico (criterio OMS).

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

* Estadísticamente no significativo (p≥0,05). Esta información debe ser interpretada con cuidado.

Un análisis conjunto de 4 estudios de eficacia*, mostró un 71,4% (IC 95%: 20,1; 91,1) de eficacia contra gastroenteritis severa (escala de Vesikari ≥11) causada por rotavirus cepa G2P[4].

*En estos estudios, los puntos estimados y los intervalos de confianza fueron respectivamente: 100% (IC 95%:-1858,0;100), 100% (IC 95%:21,1;100), 45,4% (IC 95%:-81,5;86,6), 74,7% (IC 95%:-386,2;99,6).

Aunque ROTARIX[®] tiene un esquema de 2 dosis, la eficacia se ha observado desde la primera dosis. En Europa, la eficacia de la vacuna contra gastroenteritis por rotavirus de cualquier severidad desde la primer dosis hasta la segunda dosis fue de 89,8% (IC 95%: 8,9;99,8). Un análisis conjunto de dos estudios de eficacia realizados en Latinoamérica, mostraron una eficacia contra gastroenteritis severa por rotavirus desde la primer dosis hasta la segunda dosis de 64,4% (IC 95%: 11,9;86,9).

Eficacia protectora en África

Un estudio clínico llevado a cabo en África en más de 4.900 sujetos evaluó ROTARIX[®] administrado a las 10 y 14 semanas de edad aproximadamente (2 dosis) o 6, 10 y 14 semanas de edad (3 dosis). La eficacia de la vacuna contra gastroenteritis severa por rotavirus durante el primer año de vida fue 61,2% (IC 95%: 44,0; 73,2). El estudio no fue realizado para evaluar una diferencia en la eficacia de la vacuna entre esquemas de 2 y 3 dosis.

La eficacia protectora observada de la vacuna contra cualquier gastroenteritis y gastroenteritis severa por rotavirus se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Estudio llevado a cabo en África:

Cepa	Cualquier tipo de gastroenteritis por rotavirus (1° año de vida – resultados agrupados) ROTARIX [®] N=2.974(§) Placebo N=1.443(§)	Gastroenteritis severa por rotavirus [†] (1° año de vida – resultados agrupados) ROTARIX [®] N=2.974(§) Placebo N=1.443(§)
	Eficacia (%)	Eficacia (%)

6016



	[IC 95%]	[IC 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 con genotipo P[4]	39,3 [7,7; 59,9]	70,9 [37,5; 87,0]
Cepas con genotipo P[6]	46,6 [9,4; 68,4]	55,2* [<0; 81,3]
Cepas con genotipo P[8]	61,0 [47,3; 71,2]	59,1 [32,8; 75,3]

† Gastroenteritis severa fue definida como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari.

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

*No estadísticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esta información debe ser interpretada con cuidado.

Eficacia sostenida hasta los 3 años de edad en Asia

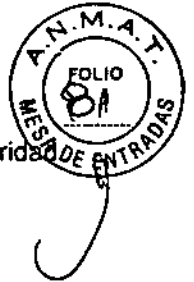
Un estudio clínico, llevado a cabo en Asia (Hong Kong, Singapur y Taiwán) en más de 10.000 sujetos, evaluó ROTARIX® administrada de acuerdo a diferentes esquemas (2, 4 meses de edad; 3, 4 meses de edad).

Luego de dos dosis de ROTARIX®, la eficacia protectora de la vacuna observada hasta los 3 años de edad se presenta en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Estudio llevado a cabo en Asia:

	Eficacia hasta 2 años de edad ROTARIX® N=5.263(§) Placebo N=5.256(§)	Eficacia hasta 3 años de edad ROTARIX® N=5.263(§) Placebo N=5.256(§)
Eficacia de la vacuna (%) contra gastroenteritis causada por rotavirus		
[IC 95%]		
Cepa	Severa†	Severa†
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 con genotipo P[8]	95,8 [83,8; 99,5]	96,6 [87,0; 99,6]
Cepas de rotavirus circulantes	96,1 [85,1; 99,5]	96,9 [88,3; 99,6]
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren hospitalización y/o terapia de rehidratación en un centro médico		
[IC 95%]		
Cepas de rotavirus circulantes	94,2 [82,2; 98,8]	95,5 [86,4; 99,1]

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 13571



† Gastroenteritis severa fue definida como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari.

(§) Cohorte ATP para la eficacia. Esta incluye todos los sujetos de la cohorte ATP para seguridad quienes han entrado en el periodo de seguimiento que corresponde a la cohorte de eficacia.

*No estadísticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esta información debe ser interpretada con cuidado.

Eficacia protectora de la formulación líquida de ROTARIX®

Puesto que la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación líquida de ROTARIX® fue comparable a la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación liofilizada de ROTARIX®, los niveles de eficacia observados de la vacuna en la formulación liofilizada pueden ser extrapolados a los de la formulación líquida.

Respuesta inmunitaria

El mecanismo inmunológico por el cual ROTARIX® protege frente a gastroenteritis por rotavirus no está totalmente claro. No se ha establecido una relación entre respuesta de anticuerpos a la vacunación frente a los rotavirus y protección frente a gastroenteritis por rotavirus. A continuación, la tabla 5 muestra el porcentaje de sujetos inicialmente seronegativos para rotavirus (títulos de anticuerpos IgA < 20 U/ml (por ELISA)) y con títulos séricos de anticuerpos IgA antirotavirus ≥ 20 U/ml uno o dos meses luego de la segunda dosis de la vacuna o placebo, tal como se observó en diferentes estudios realizados con la formulación liofilizada de ROTARIX®.

TABLA 5: Seroconversión para anticuerpos IgA antirotavirus luego de la vacunación con ROTARIX®

Esquema	Estudios realizados en Europa	Vacuna (N=794)	Placebo (N=422)
2, 3 meses	Francia	84,3%	14,0%
	Alemania	82,1%	6,0%
2, 4 meses	España	85,5%	12,4%
3, 5 meses	Finlandia	94,6%	2,9%
	Italia	92,3%	11,1%
3, 4 meses	República Checa	84,6%	2,2%
Esquema	Estudios realizados en Latinoamérica	Vacuna (N=1023)	Placebo (N=448)
2, 3 to 4 meses	11 países	77,9%	15,1%
2, 4 meses	3 países	85,5%	17,1%
Esquema	Estudios realizados en Asia	Vacuna (N=140)	Placebo (N=136)
2, 4 meses	Taiwan	100%	4,5%
	Hong Kong	95,2%	0,0%
3, 4 meses	Singapur	97,8%	2,1%
Esquema	Estudios realizados en África	Vacuna (N=221)	Placebo (N=111)
10, 14 semanas y 6, 10, 14 semanas (agrupados)	Sudáfrica, Malawi	58,4%	22,5%

En tres estudios comparativos controlados, la respuesta inmunitaria generada por la formulación líquida de ROTARIX® fue comparable a la producida por la formulación liofilizada de ROTARIX®.

Respuesta inmunológica en lactantes pre-término

En un estudio clínico llevado a cabo en lactantes pre-término con la formulación liofilizada, ROTARIX® fue inmunogénica; 85,7% de los lactantes alcanzaron títulos de anticuerpos séricos IgA anti-rotavirus ≥ 20 U/ml (por ELISA) un mes después de la segunda dosis de la vacuna.

Seguridad en lactantes con infección de inmunodeficiencia humana (HIV)

6016



En un estudio clínico, 100 lactantes con infección HIV recibieron la formulación liofilizada de **ROTARIX**[®] o placebo. El perfil de seguridad fue similar entre los que recibieron **ROTARIX**[®] y placebo.

Excreción del virus vacunal

La excreción del virus vacunal en heces ocurre luego de la vacunación y dura en promedio 10 días, con un pico de excreción alrededor del séptimo día. Se encontraron partículas de antígeno viral detectadas por ELISA, en un 50% de las heces luego de la primera dosis de la formulación liofilizada y 4% de las heces luego de la segunda dosis. Cuando se analizaron estas heces para la presencia de virus vivo de la vacuna, 17% fue positivo.

En dos estudios comparativos controlados, la excreción del virus vacunal luego de la vacunación con la formulación líquida de **ROTARIX**[®] fue comparable con lo observado luego de la vacunación con la formulación liofilizada de **ROTARIX**[®].

Efectividad

La tabla 6 muestra los resultados de varios estudios caso-control comparativos conducidos para evaluar la efectividad de **ROTARIX**[®] contra gastroenteritis severa por rotavirus que dieron lugar a hospitalizaciones.

TABLA 6: Efectividad contra gastroenteritis severa por rotavirus que dieron lugar a hospitalizaciones

Países	Edad (años)	N (casos/control)	Efectividad luego de 2 dosis Hospitalización por RV		Duración del seguimiento
			Cepa	Efectividad (%) [IC 95%]	
Estudios patrocinados por GSK					
Bélgica	< 4	215/276	Todos G1P[8] G2P[4]	90 [81;95] 95 [78;99] 85 [64;94]	2,4 años
Brasil	< 3	249/249	Todos G2P[4]	76 [58;86] 75 [57;86]	1 año
Singapur	< 5	136/272	Todos G1P[8]	84 [32;96] 91 [30;99]	2 años
Otros estudios					
El Salvador	< 2	152/617	Todos	76 [64;84]*	2,5 años
Australia	< 1	21/84	G2P[4]	85 [16;97]**	10 meses

*En sujetos que no recibieron el esquema completo de vacunación, la efectividad luego de una dosis fue de 51% (IC 95%:26;67)

**La efectividad estadísticamente significativa sólo pudo ser demostrada en niños <1 año de edad con GE por RV complicada por acidosis.

Impacto en la mortalidad[§]

Estudios de impacto con **ROTARIX**[®] realizados en Panamá, Brasil y México mostraron una disminución en la mortalidad por diarrea debida a todas las causas, que van desde 22% hasta 56% en niños menores de 5 años de edad, dentro de los 2 a 3 años posteriores a la introducción de la vacuna.

Impacto en la hospitalización[§]

En un estudio retrospectivo de base de datos conducido en Bélgica en niños de 5 años de edad y menores, el impacto directo e indirecto de la vacunación con **ROTARIX**[®] sobre hospitalizaciones relacionadas con rotavirus, oscila entre el 64% (IC 95%:49;76) hasta 80% (IC 95%:77;83) luego de dos años de la introducción de la vacuna. Estudios similares en Brasil, Australia y El Salvador mostraron una reducción del 59%, 75% y 81% respectivamente. Además, tres estudios de impacto en hospitalizaciones por diarrea debida a todas las causas realizados en Latinoamérica, mostraron una reducción del 29% a 37% luego de dos años de la introducción de la vacuna.

Los estudios de impacto son significativos para establecer una relación temporal pero no causal entre la enfermedad y la vacunación.



Propiedades Farmacocinéticas:

No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

El esquema de vacunación consiste en dos dosis. La primera dosis puede ser administrada desde las 6 semanas de edad. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre las dosis. El esquema de vacunación debe haberse completado para las 24 semanas de edad.

ROTARIX® puede ser administrada a lactantes pre-término con la misma posología (Ver **REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

En estudios clínicos, raramente se ha observado el escupir o regurgitar la vacuna y, bajo esas circunstancias, no se administró dosis de refuerzo. Sin embargo, en el caso poco probable de que un lactante escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de vacuna, puede administrarse una dosis única de reemplazo en la misma visita de vacunación.

Se recomienda fuertemente que los lactantes que hayan recibido una primera dosis de **ROTARIX®** completen el esquema de 2 dosis con **ROTARIX®**.

Forma de administración:

ROTARIX® SE DEBE ADMINISTRAR EXCLUSIVAMENTE POR VIA ORAL.

BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA ROTARIX® DEBE SER INYECTADA.

No hay restricciones en la ingesta de alimentos o líquidos por el lactante, incluyendo la leche materna, ya sea antes o después de la vacunación.

No existe evidencia disponible que sugiera que la leche materna reduce la protección contra la gastroenteritis causada por rotavirus alcanzada con **ROTARIX®**. Por lo tanto, puede continuarse con la lactancia materna durante el esquema de vacunación.

Para información respecto a la administración ver **Instrucciones de uso y manejo**.


CONTRAINDICACIONES:

ROTARIX® no debe ser administrada en sujetos con conocida hipersensibilidad luego de una administración previa de la vacuna o a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Antecedentes de invaginación intestinal.

Sujetos con malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal (como divertículo de Meckel) que podría predisponer a una invaginación intestinal.

Sujetos con Trastorno de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID – por su sigla en inglés) (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).


GlaxoSmithKline Argentina, S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

La vacunación debe estar precedida por una revisión de la historia clínica del paciente (especialmente con relación a los eventuales efectos indeseables que se presentaron durante vacunaciones anteriores) así como también, de un examen físico.

Se debe posponer la administración de **ROTARIX®** en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. Se debe posponer la administración de **ROTARIX®** en sujetos que padezcan diarrea o vómitos. No hay datos sobre la seguridad y eficacia de **ROTARIX®** en niños con trastornos gastrointestinales. La administración de **ROTARIX®** debería ser considerada con precaución en estos niños cuando, en opinión de su médico, la no administración de la vacuna entraña un riesgo mayor.

El riesgo de invaginación intestinal ha sido evaluado en un amplio estudio de seguridad (incluyendo 63.225 lactantes) llevado a cabo en América Latina y Finlandia. No se observó incremento en el riesgo de invaginación intestinal en este estudio clínico luego de la administración de **ROTARIX®** cuando es comparado con placebo.

Sin embargo, los datos de seguridad post-comercialización indican un transitorio incremento de la incidencia en el riesgo de invaginación, mayormente dentro de los 7 días, luego de la administración de la primera dosis de **ROTARIX®** y en menor medida, luego de la segunda dosis. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si **ROTARIX®** afecta el riesgo global de invaginación intestinal.

Por ese motivo, como una precaución, los profesionales de la salud deben realizar el seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal severo, vómitos persistentes, heces con sangre, distensión abdominal y/o fiebre alta). Se debe advertir a los padres y cuidadores de los lactantes que reporten rápidamente dichos síntomas.

Para sujetos con predisposición a invaginación intestinal ver **CONTRAINDICACIONES**.

La administración de **ROTARIX®** en lactantes inmunosuprimidos, incluyendo lactantes en tratamiento inmunosupresor, debería basarse en una consideración cuidadosa de potenciales beneficios y riesgos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

Se sabe que el virus vacunal se excreta en heces después de la vacunación y dura como mínimo 10 días en promedio con un máximo de excreción alrededor del día 7.

En estudios clínicos, se han observado casos de transmisión del virus vacunal excretado a contactos seronegativos de sujetos vacunados sin que se produzca ningún síntoma clínico.

ROTARIX® debe administrarse con precaución a individuos que sean contactos próximos de sujetos inmunodeficientes, tales como sujetos con cáncer, o que sufran algún tipo de inmunodeficiencia o que reciban tratamiento inmunosupresor.

Se les debe recomendar una cuidadosa higiene a las personas en contacto con niños recientemente vacunados (incluyendo el lavado de las manos) cuando cambian los pañales del bebé.

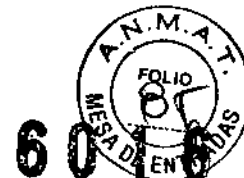
Puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

La extensión de la protección que **ROTARIX®** puede proveer contra las cepas de rotavirus que no han circulado en estudios clínicos es actualmente desconocida (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

ROTARIX® no protege contra la gastroenteritis causada por otros patógenos diferentes al rotavirus.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA ROTARIX® DEBE SER INYECTADA.



INTERACCIONES:

ROTARIX® puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas cuando son administradas ya sea como vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: Vacuna contra la difteria-tétanos-pertusis de célula entera (DTPw), vacuna contra la difteria-tétanos-pertusis acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna contra virus de polio inactivados (IPV), vacuna contra la hepatitis B y vacuna antineumocócica conjugada y vacuna antimeningocócica serogrupo C conjugada.

Los estudios demostraron que las respuestas inmunes a todas las vacunas administradas y los perfiles de seguridad de las vacunas no fueron afectados.

La administración concomitante de **ROTARIX®** y la vacuna oral contra la polio (OPV) no afecta la respuesta inmune de los antígenos de la polio. Si bien la administración concomitante de OPV podría reducir ligeramente la respuesta inmune de la vacuna contra rotavirus, se demostró que se mantiene la protección clínica frente a gastroenteritis severa por rotavirus.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

ROTARIX® no está destinada para su administración en adultos. No se dispone de datos de su administración en embarazo ni de estudios de reproducción en animales.

Lactancia

ROTARIX® no está destinada para su administración en adultos. No se dispone de datos de su administración durante la lactancia ni de estudios de reproducción en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

ROTARIX® no está destinada para su administración en adultos.

REACCIONES ADVERSAS:

Datos de Estudios Clínicos

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de frecuencia:

- Muy comunes $\geq 1/10$
- Comunes $\geq 1/100$ y $< 1/10$
- Poco comunes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
- Raramente $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
- Muy raramente $< 1/10.000$

El perfil de seguridad presentado abajo está basado en datos de estudios clínicos llevados a cabo tanto con la formulación liofilizada como con la formulación líquida de **ROTARIX®**.

En un total de cuatro estudios clínicos, aproximadamente 3.800 dosis de **ROTARIX®** en su formulación líquida fueron administradas a 1.900 lactantes. Esos estudios han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable a la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés estudios clínicos, aproximadamente 106.000 dosis de **ROTARIX®** (liofilizada o líquida) fueron administradas aproximadamente a 51.000 lactantes.

En tres estudios clínicos controlados con placebo (Finlandia, India y Bangladesh), en los cuales se administró **ROTARIX®** sola (se alternó la administración de vacunas pediátricas rutinarias), la incidencia y severidad de los eventos solicitados (recolectados a los 8 días luego de la vacunación), diarrea, vómito, pérdida de apetito, fiebre, irritabilidad y tos/goteo nasal, no fueron significativamente



diferentes en el grupo que recibió **ROTARIX®** comparado con el grupo placebo. No se observó un aumento en la incidencia o gravedad de estos eventos con la segunda dosis.

En un análisis conjunto de 17 estudios clínicos controlados con placebo (Europa, Norteamérica, Latinoamérica, Asia, África) incluyendo estudios en los cuales **ROTARIX®** fue administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina (Ver **INTERACCIONES**), las siguientes reacciones adversas (recolectadas a los 31 días luego de la vacunación) fueron consideradas como relacionadas posiblemente a la vacunación.

Trastornos Gastrointestinales:

Comunes: Diarrea.

Poco comunes: Flatulencia, dolor abdominal.

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo:

Poco comunes: Dermatitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Irritabilidad.

Se ha evaluado el riesgo de invaginación intestinal en un gran estudio de seguridad realizado en Latinoamérica y Finlandia, en donde participaron 63.225 lactantes. Este estudio no mostró evidencia de incremento en el riesgo de invaginación en el grupo tratado con **ROTARIX®** en comparación con el grupo tratado con placebo, como se puede observar en la siguiente tabla:

	ROTARIX®	Placebo	Riesgo relativo (IC 95%)
Invaginación dentro de los 31 días de la administración de:	N=31.673	N=31.552	
Primera dosis	1	2	0,50 (0,07-3,80)
Segunda dosis	5	5	0,99 (0,31-3,21)
Invaginación hasta un año de edad	N=10.159	N=10.010	
Primera dosis hasta un año de edad	4	14	0,28 (0,10-0,81)

IC: Intervalo de confianza

Seguridad en lactantes pre-término

En un estudio clínico, 1.009 lactantes pre-término recibieron **ROTARIX®** o placebo (198 tenían 27-30 semanas de edad gestacional y 801 tenían 31-36 semanas de edad gestacional). La primera dosis fue administrada desde las 6 semanas luego del nacimiento. Se observaron eventos adversos serios en 5,1% de los que recibieron **ROTARIX®** en comparación a 6,8% de los que recibieron placebo. Se observaron tasas similares de síntomas solicitados y no solicitados en los que recibieron **ROTARIX®** y placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.

Datos post-comercialización

Trastornos gastrointestinales

Raramente: Invaginación intestinal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**), hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en lactantes con Trastorno de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se han notificado casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Opcativamente a otros centros de Intoxicaciones.

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 75571

PRESENTACIONES:

ROTARIX® se presenta como una suspensión oral en 1, 5, 10, 25, 50 y 100 aplicadores orales (líquido tipo I).

CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera (2°C – 8°C). No congelar.
Conservar en el envase original protegido de la luz.

Instrucciones de uso y manejo:

La vacuna se presenta como un líquido transparente, incoloro, libre de partículas visibles, para administración **ORAL**.

La vacuna está lista para ser utilizada (no se requiere reconstitución o disolución).

La vacuna debe ser administrada **oralmente** sin ser mezclada con otras vacunas o soluciones.

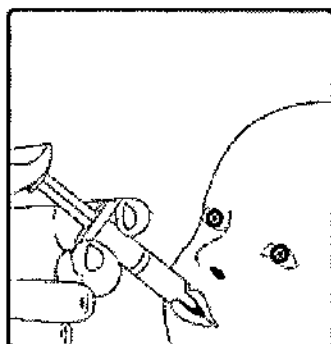
La vacuna debe ser examinada visualmente para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso que se observen partículas extrañas o apariencia anormal, desechar la vacuna.

Instrucciones para la administración de la vacuna:

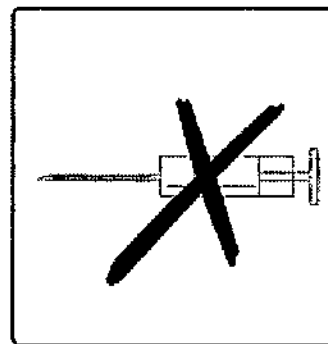
1. Quitar la cubierta protectora del aplicador **ORAL**.
2. Esta vacuna es **sólo para administración ORAL**. Sentar al lactante en posición reclinada. Administrar **oralmente** (es decir, dentro de la boca del lactante, del lado interno de la mejilla) todo el contenido del aplicador **ORAL**.
3. **NO INYECTAR.**



1. Quitar la capucha protectora del aplicador **ORAL**.



2. Esta vacuna es sólo para administración oral. Sentar al lactante en posición reclinada. Administrar **oralmente** (es decir, dentro de la boca del lactante, del lado interno de la mejilla) todo el contenido del aplicador **ORAL**.



3. **NO INYECTAR.**

Toda vacuna no utilizada o material de desecho deben ser descartados siguiendo las normas de bioseguridad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.704.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Bélgica.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S. A. – (011) 4725-8900.

GDS012
Fecha de la última actualización: .../.../.... Disp. N°

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571