



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° **0 4 5 8**

BUENOS AIRES, 24 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021710-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ROTARIX / VACUNA CONTRA ROTAVIRUS (ROTAVIRUS VIVO ATENUADO), Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR VIA ORAL, aprobada por Certificado N° 52.704.

U.  
Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 0458

Que a fojas 412 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ROTARIX / VACUNA CONTRA ROTAVIRUS (ROTAVIRUS VIVO ATENUADO), Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR VIA ORAL, aprobada por Certificado N° 52.704 y Disposición N° 7213/05, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 13 a 48.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7213/05 los prospectos autorizados por las fojas 13 a 24, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **0458**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.704 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

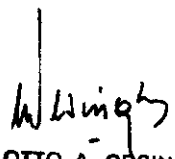
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-021710-11-7

DISPOSICION Nº

js

**0458**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0458** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.704 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ROTARIX / VACUNA CONTRA ROTAVIRUS (ROTAVIRUS VIVO ATENUADO), Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR VIA ORAL.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7213/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002325-04-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1052/11.-	Prospectos de fs. 13 a 48, corresponde desglosar de fs. 13 a 24.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

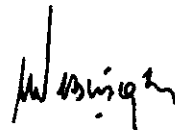
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Autorización Nº 52.704 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días  
....., del mes de **24 ENE 2012**.....

Expediente Nº 1-0047-0000-021710-11-7

DISPOSICIÓN Nº **0458**

js

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

①

## 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  $10^6$  CCID<sub>50</sub>; 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 a partir de las 6 semanas de edad (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:****Propiedades Farmacodinámicas:**Eficacia protectora:

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

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

- La escala de 20 puntos de Vesikari, la cual evalúa la foto clínica completa 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 y Latinoamérica

Tras dos dosis de **ROTARIX®**, la eficacia protectora de la vacuna observada en los estudios llevados a cabo en Europa y Latinoamérica durante el primer y el segundo año de vida combinados se presentan en las **Tablas 1 y 2**.

0458



Tabla 1: Estudio llevado a cabo en Europa: 1° y 2° año de vida combinados (ROTARIX® N=2.572; Placebo N=1.302 (§))

Eficacia de la vacuna (%) frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a gastroenteritis severa por rotavirus [IC 95%]		
Cepa	Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus	Severa <sup>†</sup>
G1P[8]	89,5 [82,5; 94,1]	96,4 [90,4; 99,1]
G2P[4]	58,3 [10,1; 81,0]	85,5 [24,0; 98,5]
G3P[8]	84,8 [41,0; 97,3]	93,7 [52,8; 99,9]
G4P[8]	83,1 [55,6; 94,5]	95,4 [68,3; 99,9]
G9P[8]	72,5 [58,6; 82,0]	84,7 [71,0; 92,4]
Cepas con genotipo P[8]	81,8 [75,8; 86,5]	91,9 [86,8; 95,3]
Cepas de rotavirus circulantes	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	83,8 [76,8; 88,9]	
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren hospitalización [IC 95%]		
Cepas de rotavirus circulantes	96,0 [83,8; 99,5]	

(§) 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.

<sup>†</sup> Gastroenteritis severa fue definida como  $\geq 11$  puntos en la escala Vesikari.

Tabla 2: Estudio llevado a cabo en Latinoamérica: 1° y 2° año de vida combinados (ROTARIX® N=7.205; Placebo N=7.081 (§))

Cepa	Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis severa por rotavirus <sup>†</sup> [IC 95%]
Todas las GE por RV	80,5 [71,3; 87,1]
G1P[8]	82,1 [64,6; 91,9]
G3P[8]	78,9 [24,5; 96,1]
G4P[8]	61,8 [4,1; 86,5]
G9P[8]	86,6 [73,0; 94,1]
Cepas con genotipo P[8]	82,2 [73,0; 88,6]

(§) 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.

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

La eficacia de la vacuna contra gastroenteritis severa por rotavirus fue 38,6% (IC 95%: <0,0; 84,2) para la cepa G2P[4]. El número de casos, en el que se basaron las estimaciones de eficacia contra G2P[4], fue muy pequeño.

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  $\geq 11$ ) causada por rotavirus cepa G2P[4].

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

#### Eficacia protectora en África

Un estudio clínico llevado a cabo en África en más de 4.900 sujetos evaluó **ROTARIX**<sup>®</sup> 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: 1º año de vida – resultados agrupados (ROTARIX<sup>®</sup> N=2.974; Placebo N=1.443 (§))**

Eficacia de la vacuna (%) frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus [IC 95%]		
Cepa	Cualquier gravedad	Severa <sup>†</sup>
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]

(§) 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.

† Gastroenteritis severa fue definida como  $\geq 11$  puntos en la escala Vesikari

\*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 Taiwan) en más de 10.000 sujetos, evaluó **ROTARIX**<sup>®</sup> administrada de acuerdo a diferentes esquemas (2, 4 meses de edad; 3, 4 meses de edad).

Luego de dos dosis de **ROTARIX**<sup>®</sup>, 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 y 3 años de edad (ROTARIX<sup>®</sup>=5.263; Placebo N=5.256 (§)).**

	Eficacia hasta 2 años de edad	Eficacia hasta 3 años de edad
<b>Eficacia de la vacuna (%) contra gastroenteritis causada por rotavirus</b>		
<b>[IC 95%]</b>		
<b>Cepa</b>	<b>Severa<sup>†</sup></b>	<b>Severa<sup>†</sup></b>
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]
<b>Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren hospitalización y/o terapia de rehidratación en una instalación médica</b>		
<b>[IC 95%]</b>		
Cepas de rotavirus circulantes	94,2 [82,2; 98,8]	95,5 [86,4; 99,1]

(§) 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.

<sup>†</sup> Gastroenteritis severa fue definida como  $\geq 11$  puntos en la escala Vesikari.

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

*Respuesta inmunitaria*

El mecanismo inmunológico por el cual **ROTARIX**<sup>®</sup> 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.

En diferentes estudios clínicos llevados a cabo en Europa, América Latina y Asia, 1.957 infantes recibieron la formulación liofilizada de **ROTARIX**<sup>®</sup> y 1.006 infantes recibieron placebo de acuerdo a los diferentes esquemas de vacunación. El porcentaje de sujetos, inicialmente seronegativos para rotavirus (títulos de anticuerpos IgA <20 U/ml (por ELISA)), con títulos de anticuerpos séricos IgA antirrotavirus  $\geq 20$  U/ml resultó desde 77,9% a 100% uno o dos meses después de la segunda dosis de vacuna y desde 0% a 17,1% uno o dos meses después del placebo.

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

En un estudio clínico llevado a cabo en África, se evaluó la respuesta inmune en 332 infantes quienes recibieron **ROTARIX**<sup>®</sup> (N=221) o placebo (N=111) de acuerdo a un esquema (2 dosis) 10 y 14 semanas, o un esquema (3 dosis) 6, 10 y 14 semanas. El porcentaje de sujetos, inicialmente seronegativos para rotavirus (títulos de anticuerpos IgA <20 U/ml (por ELISA)), con títulos de anticuerpos séricos IgA antirrotavirus  $\geq 20$  U/ml fue 58,4% (regímenes agrupados) un mes después de la última dosis de vacuna y 22,5% un mes después de la última dosis del placebo.

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  $\geq 20$  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.

**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.

**POSOLÓGIA 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 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®**. No hay datos sobre la seguridad, inmunogenicidad o eficacia cuando se administra **ROTARIX®** como primera dosis y otra vacuna antirrotavirus como segunda dosis o viceversa.

**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 del 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.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna de rotavirus.

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) (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Lactantes con una inmunodeficiencia conocida o sospechada. No se espera que una infección asintomática de VIH afecte a la seguridad o eficacia de **ROTARIX**<sup>®</sup>. Sin embargo, en ausencia de datos suficientes, no se recomienda la administración de **ROTARIX**<sup>®</sup> a sujetos asintomáticos con VIH.

Se debe posponer la administración de **ROTARIX**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> en sujetos que padezcan diarrea o vómitos.

#### **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 estudio clínico.

No hay datos sobre la seguridad y eficacia de **ROTARIX**<sup>®</sup> en niños con trastornos gastrointestinales o con retraso en el crecimiento. La administración de **ROTARIX**<sup>®</sup> debería ser considerada con precaución en estos niños cuando, en opinión de su médico, la no administración de la vacuna entrañe 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**<sup>®</sup> 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 hasta el día 31, mayormente dentro de los 7 días, luego de la administración de la primera dosis de **ROTARIX**<sup>®</sup>. La incidencia global de invaginación intestinal sigue siendo rara. No se ha establecido si **ROTARIX**<sup>®</sup> 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, hinchazón abdominal y/o fiebre). 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**<sup>®</sup> 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. Se han detectado partículas del antígeno viral por ELISA en un 50% de las heces tras la primera dosis de la formulación liofilizada de **ROTARIX**<sup>®</sup> y en un 4% de las heces después de la segunda dosis. Cuando se analizaron estas heces respecto a la presencia de la cepa vacunal, sólo un 17% fueron positivas. En dos ensayos comparativos controlados, la eliminación de la cepa vacunal después de la vacunación con la formulación líquida de **ROTARIX**<sup>®</sup> fue comparable a la observada después de la vacunación con la formulación liofilizada de **ROTARIX**<sup>®</sup>.

Se han observado casos de transmisión del virus vacunal excretado a contactos seronegativos de

074 5 8



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.

Cuando se administre el esquema de inmunización primaria en niños prematuros de 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con antecedentes previos de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas.

Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

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**).

Los estudios clínicos a partir de los que han derivado los resultados de eficacia fueron realizados en Europa, América Central y del Sur, y Africa (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.**

No hay datos disponibles sobre el uso de **ROTARIX®** en profilaxis post-exposición.

Esta vacuna contiene sacarosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, mala absorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben usar este medicamento.

#### **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, en un estudio clínico con más de 4.200 pacientes que recibieron **ROTARIX®** concomitantemente con OPV se demostró que se mantiene la protección clínica frente a gastroenteritis severa por rotavirus.

No hay que restringir la ingesta de alimentos o líquidos por parte del lactante, ni antes ni después de la vacunación.

*GlaxoSmithKline Argentina S.A.*  
MINISTERIO DE SALUD  
CO-ORDINACIÓN TÉCNICA  
M.P. 15/11/11

0458

**Embarazo y lactancia:**

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

En base a la evidencia generada en ensayos clínicos, la lactancia materna no reduce la protección frente a la gastroenteritis por rotavirus conferida por **ROTARIX®**. Por tanto, puede continuarse la lactancia materna durante el periodo de vacunación.

**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, 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 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 MARIANA FROVA GASTRIZOLA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.P. 15672

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:

	<b>ROTARIX®</b>	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 otros eventos adversos 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 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

#### **Incompatibilidades:**

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

#### **PRESENTACIONES:**

**ROTARIX®** se presenta como una suspensión oral en 1, 10 y 50 tubos dosificadores (polietileno) con precinto y tapa (polipropileno).

#### **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.

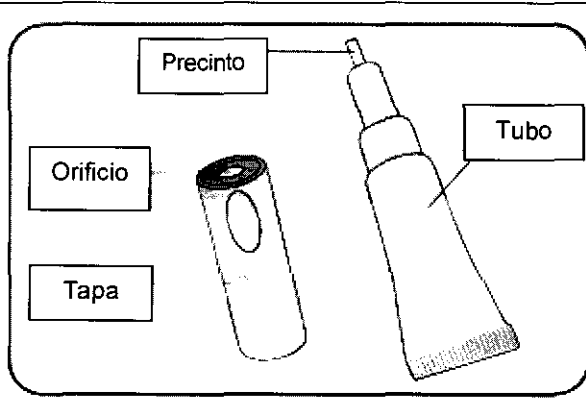
La vacuna debe ser examinada visualmente para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso que se observen partículas extrañas o apariencia anormal, desechar la vacuna.

**Instrucciones para la administración de la vacuna:**

Por favor, leer las instrucciones de uso completamente antes de administrar la vacuna.

**Puntos a saber antes de usar ROTARIX®**

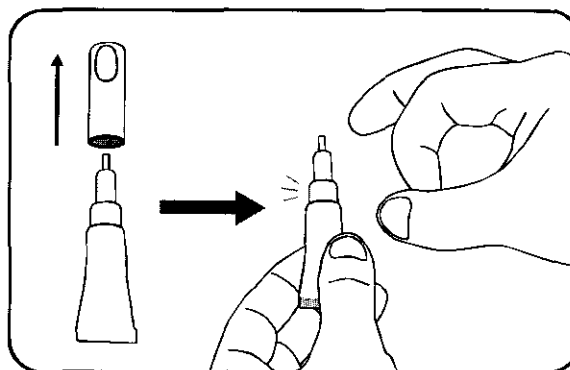
- Esta vacuna se administra oralmente – directo desde el tubo.
- Está lista para usar – no necesita ser mezclada con nada.
- Chequear que el líquido sea transparente e incoloro, sin partículas.
- Controle la fecha de vencimiento en el estuche.
- Una vez abierto, usar inmediatamente.



**Obtener el tubo listo**

1. Retirar la tapa

- Sostener el tubo verticalmente hasta que esté listo para administrar la vacuna – el líquido puede derramarse si está inclinado sobre un lado.
- Quitar la tapa.

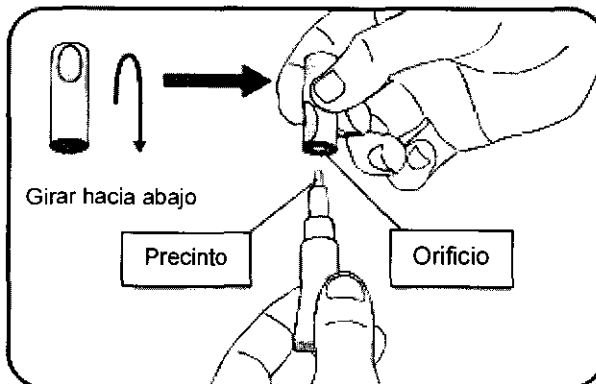


2. Quitar líquido de la parte superior del tubo.

- Chasquee la parte superior del tubo para quitar el líquido que puede estar ahí.

3. Posicionar la tapa para abrir el tubo

- Hay un pequeño orificio en la parte superior de la tapa – en el centro.
- Girar la tapa hacia abajo.
- Poner el pequeño orificio sobre el precinto del tubo.



<p>4. Abrir el tubo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sosteniendo el tubo, gire la tapa en sentido horario.</li> <li>• Mantenga la tapa en sentido vertical – el precinto debe quedar dentro de la tapa.</li> <li>• No romper el precinto hacia los lados – el precinto puede caer dentro del tubo.</li> </ul>	
---	--

**Chequear que el tubo se ha abierto correctamente**

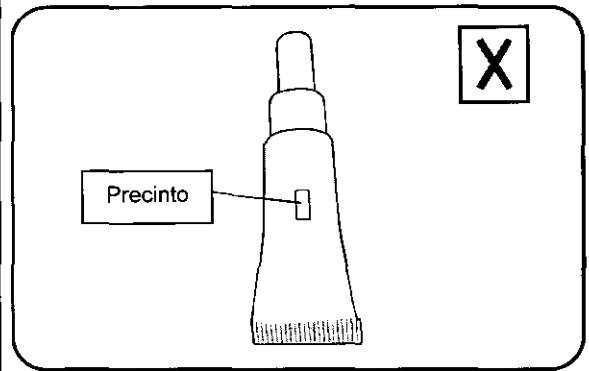
<p>1. Chequear que el precinto se ha retirado completamente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe haber un orificio en la parte superior del tubo.</li> <li>• El precinto debe estar ahora dentro de la tapa.</li> </ul>	
<p>2. Si el precinto no se ha retirado completamente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trate de abrir el tubo nuevamente. Siga las instrucciones "Posicionar la tapa para abrir el tubo" y "Abrir el tubo".</li> <li>• Si el precinto no se separará, no administre la vacuna.</li> </ul>	

Handwritten mark resembling a stylized 'M' or 'W'.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 MARIANA ARRIAGA GONZALEZ  
 CO-DIRECTORA EJECUTIVA  
 M.P. 15476



3. Si el precinto ha caído dentro del tubo
- No administre la vacuna.



4. Si no puede ver el precinto por ningún lado
- No administre la vacuna.

#### Administrar la vacuna

- Sentar al lactante reclinado ligeramente sobre su espalda.
- Administrar el líquido dentro de la boca del lactante – del lado interno de la mejilla.
- Puede ser necesario apretar el tubo durante unos minutos para lograr que todo el líquido salga – puede quedar una gota residual en el extremo del tubo.



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.

GDS08-IPI05 / GDS09-IPI06 / GDS10-IPI07  
Fecha de la última actualización: .../.../..... Disp. N° .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
MARICANA - TORRES GARIBALDI  
CO-DIRECTORÍA TÉCNICA  
M.P. 15478