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

DISPOSICIÓN N° 1058

BUENOS AIRES, 08 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019094-10-7 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: SUSPENSIÓN ORAL CON APLICADOR ORAL DE VIDRIO (VIDRIO TIPO I), aprobada por Certificado Nº 52.704.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN N° 1058

Que a 136 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), aprobada por Certificado Nº 52.704 y Disposición Nº 7213/05, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. cuyos textos constan de fojas 12 a 19, 20 a 27 y 28 a 35.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7213/05 los prospectos autorizados por las fojas 12 a 19, 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

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019094-10-7

DISPOSICION Nº 1058

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

js

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 Nº 1058 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 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: SUSPENSIÓN ORAL CON APLICADOR ORAL DE VIDRIO (VIDRIO TIPO I).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7213/05.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-002325-04-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 3180/10.-	Prospectos de fs. 12 a 19, 20 a 27 y 28 a 35, corresponde desglosar de fs. 12 a 19.-

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

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.704 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....08.FEB.2011.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-019094-10-7

DISPOSICIÓN Nº 1058

js

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

1058

A.N.M.A.T. FOLIO 12

PROYECTO DE PROSPECTO

ROTARIX®
VACUNA CONTRA ROTAVIRUS
ROTAVIRUS VIVO ATENUADO
Suspensión oral

Venta bajo receta

Elaborado en Bélgica

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 $CCID_{50}$; 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 contra la gastroenteritis causada por Rotavirus (Código ATC: J07BH01).

INDICACIONES:
ROTARIX® está indicada para la prevención de la gastroenteritis causada por serotipos de rotavirus del tipo G1 y no G1 (tales como G2, G3, G4, G9) a partir de las 6 semanas de edad (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Propiedades Farmacodinámicas:

Eficacia protectora de la formulación liofilizada:
Se han realizado estudios clínicos en Europa y Latinoamérica para evaluar la eficacia protectora de **ROTARIX®** frente a cualquier gastroenteritis y frente a gastroenteritis severa por rotavirus.

Un estudio clínico realizado en Europa evaluó la administración de **ROTARIX®** de acuerdo a diferentes esquemas europeos (2, 3 meses; 2, 4 meses; 3, 4 meses; 3, 5 meses) en 4.000 sujetos. Se definió la gravedad de la gastroenteritis de acuerdo a la escala de 20 puntos de Vesikari que evalúa el cuadro clínico de gastroenteritis por rotavirus de forma completa teniendo en cuenta la gravedad y la duración de la diarrea y los vómitos, la intensidad de la fiebre y la deshidratación así como la necesidad de tratamiento.

Tras dos dosis de **ROTARIX®**, la eficacia protectora de la vacuna observada durante el primer y el segundo año de vida se presenta en la siguiente tabla:

	1° año de vida Rotarix N=2.572; Placebo N=1.302 (§)		**2° año de vida** Rotarix N=2.554; Placebo N=1.294 (§)	
Eficacia de la vacuna (%) frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a gastroenteritis severa por rotavirus [IC 95%]				
Tipo	**Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus**	**Severa†**	**Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus**	**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]
G2P[4]	62,0	74,7	57,1*	89,9*

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

FOLIO 13

	[<0,0;94,4]	[<0,0;99,6]	[<0,0;82,6]	[9,4;99,8]
G3P[8]	89,9* [9,5;99,8]	100* [44,8;100]	79,7* [<0,0;98,1]	83,1 [<0,0;99,7]
G4P[8]	88,3* [57,5;97,9]	100* [64,9;100]	69,6 [<0,0;95,3]	87,3* [<0,0;99,7]
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]
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]
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]
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]	
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]	

† Gastroenteritis severa definida como ≥11 puntos en la escala Vesikari
(§) Cohorte ATP para la eficacia
* Estadísticamente significativo (p < 0,05)

La eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó progresivamente junto con la severidad de la enfermedad, alcanzando el 100 % (IC 95%: 84,7; 100) para Vesikari ≥17 puntos.

Un estudio clínico realizado en Latinoamérica evaluó **ROTARIX®** en más de 20.000 sujetos. La severidad de la gastroenteritis se definió de acuerdo a los criterios de la OMS. La eficacia protectora de la vacuna frente a gastroenteritis severa por rotavirus que requirió hospitalización y/o rehidratación en un centro médico y la eficacia tipo específica de la vacuna después de dos dosis de **ROTARIX®** se presentan en la tabla adjunta:

Tipo	**Gastroenteritis severa por rotavirus (1° año de vida) Rotarix N=9.009; Placebo N=8.858**(§)	**Gastroenteritis grave por rotavirus (2° año de vida) Rotarix N=7.175; Placebo N=7.062** (§)
	Eficacia (%) [IC 95%]	**Eficacia (%) [IC 95%]**
Todas las GE por RV	84,7* [71,7;92,4]	79,0* [66,4;87,4]
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]
G4P[8]	50,8# [<0,0;99,2]	63,1* [0,7;88,2]
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]

(§) Cohorte ATP para la eficacia
* Estadísticamente significativo (p < 0,05)
# El número de casos, sobre los que se basaban los estimados de eficacia frente a G4P[8], era muy pequeño (1 caso en el grupo de **ROTARIX®** y 2 casos en el grupo placebo).

Un análisis conjunto de los resultados de cinco estudios de eficacia*, ha mostrado una eficacia del 71,4% (20,1;91,1: IC 95%) frente a gastroenteritis severa por rotavirus (escala de Vesikari ≥11) causada por rotavirus del tipo G2P[4], durante el primer año de vida.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

* En estos estudios, la eficacia estimada y los intervalos de confianza fueron respectivamente: 100% (-1.858,0;100: IC 95%), 100% (21,1;100: IC 95%), 45,4% (-81,5;86,6: IC 95%), 74,7 (-386,2;99,6: IC 95%). No se dispone de un valor estimado de la eficacia para el estudio que falta.

Eficacia protectora de la formulación líquida:
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 de la vacuna observados 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.

La tabla siguiente muestra el porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos IgA séricos antirrotavirus ≥20U/ml (por ELISA) de uno a dos meses después de la segunda dosis de vacuna o placebo, tal y como se ha observado en diferentes estudios con la formulación liofilizada de **ROTARIX®**.

Pauta	Estudios realizados en	Vacuna		Placebo	
		N	% ≥ 20U/ml [IC 95%]	N	% ≥ 20U/ml [IC 95%]
2, 3 meses	Francia, Alemania	239	82,8 [77,5;87,4]	127	8,7 [4,4;15,0]
2, 4 meses	España	186	85,5 [79,6;90,2]	89	12,4 [6,3;21,0]
3, 5 meses	Finlandia, Italia	180	94,4 [90,0;97,3]	114	3,5 [1,0;8,7]
3, 4 meses	República Checa	182	84,6 [78,5;89,5]	90	2,2 [0,3;7,8]
2, 3 a 4 meses	Latinoamérica; 11 países	393	77,9% [73,8;81,6]	341	15,1% [11,7;19,0]

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.

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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

FOLIO 15

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 **RDTARIX®** como primera dosis y otra vacuna antirotavirus 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®**. Sin embargo, en ausencia de datos suficientes, no se recomienda la administración de **RDTARIX®** a sujetos asintomáticos con VIH.

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.

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 **RDTARIX®** en niños con trastornos gastrointestinales o con retraso en el crecimiento. La administración de **ROTARIX®** 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®** cuando es comparado con placebo (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

Sin embargo, los datos de seguridad post-comercialización indican un posible incremento en el riesgo de invaginación hasta el día 31 luego de la administración de la primera dosis de **ROTARIX®** (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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.

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. 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®** 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®** fue comparable a la observada después de la vacunación con la formulación liofilizada de **ROTARIX®**.

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.

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**).

En ensayos clínicos, se ha demostrado eficacia frente a la gastroenteritis causada por rotavirus de los tipos G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8]. No se conoce aún el alcance de la protección que podría proporcionar **ROTARIX®** frente a otros serotipos. Los estudios clínicos a partir de los que se han derivado los resultados de eficacia fueron realizados en Europa, América Central y del Sur (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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

(DTPw), vacuna contra la difteria-tétanos-pertusis acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna contra la polio de virus inactivados (IPV), vacuna contra la hepatitis B y vacuna antineumocóccica conjugada y vacuna antimeningocóccica 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.

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	≥1/10
Comunes	≥1/100 y <1/10
Poco comunes	≥1/1.000 y <1/100
Raramente	≥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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

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 otros eventos adversos en los que recibieron **ROTARIX®** y placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.

Datos post-comercialización

Trastornos gastrointestinales
Raramente: Invaginación instestinal*, hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en lactantes con Trastorno de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

*Datos preliminares de un amplio estudio epidemiológico post-comercialización de seguridad en México, indicaron un posible incremento en el riesgo de invaginación intestinal hasta el día 31 luego de la primera dosis. Se han recibido reportes espontáneos de invaginación intestinal mayormente dentro de los 7 días posteriores a la primera dosis.
Estas observaciones se limitan a la primera dosis y no se han observado luego de la administración de la segunda dosis. No se ha establecido si **ROTARIX®** afecta la incidencia global de invaginación intestinal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

SOBREDOSIS:
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, 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.

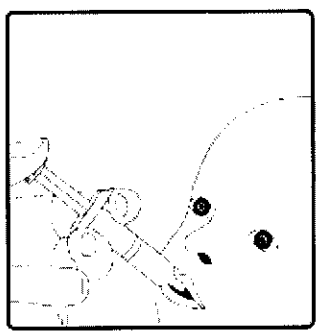
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

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 ser observen partículas extrañas o apariencia anormal, desechar la vacuna.

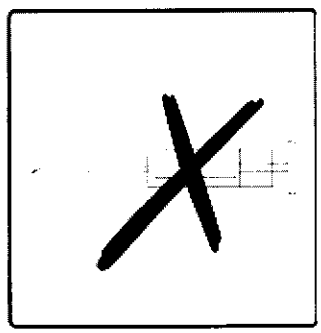
Instrucciones para la administración de la vacuna:

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

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Bélgica.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 52.704.

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

GDS06&07-IPI04.
Fecha de la última actualización: .../.../.... Disp. N° .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado