



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1576

BUENOS AIRES, 12 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001588-13-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ROTATEQ / VACUNA CONTRA EL ROTAVIRUS DE VIRUS VIVOS, ORAL Y PENTAVALENTE, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA ADMINISTRACION ORAL 2 ml, aprobada por Certificado N° 53.096.

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

MV



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1576

Que a fojas 129 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 ROTATEQ / VACUNA CONTRA EL ROTAVIRUS DE VIRUS VIVOS, ORAL Y PENTAVALENTE, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA ADMINISTRACION ORAL 2 ml, aprobada por Certificado N° 53.096 y Disposición N° 3737/06, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.), cuyos textos constan de fojas 42 a 92.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3737/06 los prospectos autorizados por las fojas 42 a 58, 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

Handwritten marks: a curved line and the letters "MV".



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1576

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.096 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001588-13-7

DISPOSICIÓN N° 1576

js

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

9  
MV



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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°.....**1576**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.096 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: ROTATEQ / VACUNA CONTRA EL ROTAVIRUS DE VIRUS VIVOS, ORAL Y PENTAVALENTE, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA ADMINISTRACION ORAL 2 ml.-

S.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal 3737/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019237-05-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5437/12.-	Prospectos de fs. 42 a 92, corresponde desglosar de fs. 42 a 58.-

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 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA INC.), Titular del

MV



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Certificado de Autorización N° 53.096 en la Ciudad de Buenos Aires, a  
los días..... 12 MAR 2013 .....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-001588-13-7

DISPOSICIÓN N° **1576**

js

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

11576

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**ROTATEQ®**

**VACUNA CONTRA EL ROTAVIRUS DE VIRUS VIVOS, ORAL Y PENTAVALENTE**

**Solución para administración oral**

**INDUSTRIA NORTEAMERICANA**

**VENTA BAJO RECETA**

**FÓRMULA:**

Cada envase monodosis de 2 mL contiene no menos de:

<b>Cepas de Serotipo Reasociado* G1</b>	2,2 x 10 <sup>6</sup> Unidades Infectantes
<b>Cepas de Serotipo Reasociado * G2</b>	2,8 x 10 <sup>6</sup> Unidades Infectantes
<b>Cepas de Serotipo Reasociado * G3</b>	2,2 x 10 <sup>6</sup> Unidades Infectantes
<b>Cepas de Serotipo Reasociado * G4</b>	2,0 x 10 <sup>6</sup> Unidades Infectantes
<b>Cepas de Serotipo Reasociado * P1</b>	2,3 x 10 <sup>6</sup> Unidades Infectantes
<b>Sacarosa</b>	1080 mg
<b>Citrato de Sodio Dihidratado</b>	127 mg
<b>Fosfato de Sodio Monobásico Monohidratado</b>	29,8 mg
<b>Hidróxido de Sodio</b>	2,75 mg
<b>Polisorbato-80</b>	0,17 – 0,86 mg
<b>Diluyente de Rotavirus y Medio-3 Bajo en proteínas de riñón ( LPKM-3)</b>	Variable
<b>c.s.p.</b>	2 mL

La vacuna es una combinación de cinco cepas de rotavirus vivos reasociados humano-bovino.

Los serotipos reasociados se propagan en células Vero, utilizando técnicas standard de cultivo de tejidos en ausencia de agentes antifúngicos.

No contiene conservantes o timerosal

\* En ingles "Reassortant"

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

ROTATEQ® es una vacuna oral, pentavalente de virus vivos que protege contra el rotavirus de la gastroenteritis.

Según Código ATC – J07BH02 – Vacunas virales

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Dario Goldente  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merc. Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
**Juan Pablo Baltar**  
Apoderado

MU



La selección de serotipos de Rotavirus humanos (G1, G2, G3, G4, y P1), que se encuentran presentes en la vacuna **ROTATEQ**, se basa en los que causaron más del 90 % de la enfermedad por Rotavirus en Norte América, Europa y Australia y más del 88 % de la enfermedad por Rotavirus a nivel mundial entre 1973 y 2003.

### **Eficacia**

La eficacia protectora de **ROTATEQ** fue evaluada de dos maneras:

1. La eficacia de **ROTATEQ** para la prevención de la gastroenteritis por rotavirus fue evaluada en 2 estudios en 6983 niños que recibieron vacuna (n: 3.484) o placebo (n: 3.499): Estudio de Seguridad y Eficacia contra Rotavirus (REST) y Estudio 007. La evaluación de la eficacia incluyó la eficacia contra gastroenteritis por Rotavirus de cualquier severidad, y la eficacia contra gastroenteritis severa por Rotavirus.

2. La reducción en las visitas a los centros de salud por gastroenteritis por rotavirus, incluyendo hospitalizaciones y visitas a servicios de emergencias, se evaluó en 68.038 niños en el estudio REST y en un subgrupo de 20.736 niños en un estudio de extensión entre la población finlandesa del REST. Se hizo seguimiento a los niños hasta por dos años post-vacunación en el estudio REST y hasta por 3 años post-vacunación en el estudio de extensión. No se recogieron datos de seguridad durante el estudio de extensión. La reducción en las consultas médicas regulares y la pérdida de días laborales por parte de los padres/ tutores fueron también evaluadas en el estudio REST.

La tercera dosis de vacuna o placebo fue administrada a niños de hasta 32 semanas de edad. Se permitió en todos los estudios fase III la administración concomitante de otras vacunas de uso pediátrico aprobadas, excepto la vacuna oral contra el virus polio (OPV).

La eficacia contra la gastroenteritis de cualquier severidad provocada por infección natural por Rotavirus del conjunto de serotipos G (G1-G4) incluidos en la vacuna fue del 73,8 % y la eficacia contra la gastroenteritis por Rotavirus severa fue de 98,2 % durante la primer temporada de Rotavirus luego de completada la vacunación. **ROTATEQ** también proporcionó protección contra otros serotipos G no incluidos en la vacuna. Basados en información limitada, la eficacia contra gastroenteritis de cualquier severidad provocada por serotipos G (G9), no incluidos en la vacuna, fue del 74,1 %. La eficacia de **ROTATEQ** durante las dos temporadas de Rotavirus posteriores a completar la vacunación frente a gastroenteritis por Rotavirus de cualquier severidad fue de 71,3 %.

1576



**ROTATEQ** redujo las tasas de internación hospitalaria, de visitas a los servicios de emergencia, de consultas médicas no urgentes, y de pérdida de días de trabajo de padres o tutores. Los rangos de reducción en las hospitalizaciones y las vistas a los departamentos de emergencia causados por los serotipos G1-G4 en el estudio REST y el estudio de extensión combinados fueron los siguientes:

- 94,4 % de reducción de internaciones hospitalarias y visitas a los servicios de emergencia (**ROTATEQ**: n=34.035 niños, placebo: n=34.003 niños).

- 94,3% en las internaciones hospitalarias; y

- 94,4 % en las visitas a servicios de emergencias.

Durante el tercer año (**ROTATEQ**: n=3.112 niños, placebo: n=3.126 niños), no hubo visitas a los centros de salud por gastroenteritis por rotavirus en el grupo que fue vacunado y hubo una (no tipificada) en el grupo placebo.

Las vistas médicas no urgentes y la pérdida de días laborales por parte de los padres/tutores fueron evaluadas hasta por dos años luego de la vacunación en el estudio REST. Los rangos de reducción fueron los siguientes:

- 86.0 % para las vistas médicas no urgentes (**ROTATEQ** n= 2.834, placebo n=2.839 niños); y
- 86.6% para la pérdida de días laborales por parte de padres/ tutores (**ROTATEQ** n=34.035, placebo n=34.003 niños).

La eficacia de **ROTATEQ** contra la gastroenteritis por Rotavirus durante la primera temporada completa de Rotavirus luego de completada la vacunación y la reducción en las hospitalizaciones y las vistas a los departamentos de emergencia por gastroenteritis por rotavirus, hasta por 3 años post-vacunación para el serotipo G se muestran en la tabla 1:

MU

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Juan Pablo Baltar  
Apoderado  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darib Goldental  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436





Tabla 1

## Eficacia de ROTATEQ contra la gastroenteritis por rotavirus

Reducción en la incidencia de gastroenteritis por rotavirus en una temporada completa post-vacunación en el estudio REST y el estudio 007 (ROTATEQ n=3.484*) (%[95%IC])						
		Eficacia contra cualquier severidad por serotipo de rotavirus				
Enfermedad severa (G1-G4)	Cualquier severidad (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G9
98.2% (89.6, 100)†	73.8% (67.2, 79.3)†	75.0% (68.2, 80.5)†	63.4% (2.7, 88.2)†	55.6% (<0, 92.6)	48.1% (<0, 91.6)	74.1% (<0, 99.5)
Reducción en las hospitalizaciones y vistas a los departamentos de emergencia por gastroenteritis por rotavirus por hasta 2 años post vacunación en el estudio REST y hasta por 3 años post-vacunación en el estudio de extensión** (ROTATEQ n=34.035*) (%[95%IC])						
G1-G4	G 1	G 2	G 3	G 4	G 9	
94.4 % (91.6, 96.2)†	95.5% (92.8, 97.2)†	81.9% (16.1, 98.0)†	89.0% (53.3, 98.7)†	83.4% (51.2, 95.8)†	94.2% (62.2, 99.9)†	

\* n = Número de vacunados

† = Estadísticamente significativo

\*\* Hubo episodios no tipificables de gastroenteritis por rotavirus conduciendo a hospitalizaciones o a visitas al departamento de emergencia por gastroenteritis por rotavirus al tercer año.

**Eficacia entre dosis**

La eficacia protectora de ROTATEQ contra la incidencia de la gastroenteritis por rotavirus de cualquier severidad causada por los serotipos G1-G4 en los intervalos entre dosis no fue estadísticamente significativa. Esto fue evaluado en una análisis post hoc de los datos de eficacia clínica cohorte de REST (N=5.673 niños).

La eficacia protectora de ROTATEQ medida por la reducción en el rango de hospitalizaciones y visitas al departamento de emergencias por gastroenteritis por rotavirus causadas por los serotipos G1-G4 en intervalos entre dosis durante la administración de las 3 dosis de la serie de vacunación fue evaluada en análisis post hoc de los datos del estudio REST (n=68.038 niños). Los resultados de estos análisis son presentados en la Tabla 2.

Tabla 2

**Reducción en hospitalizaciones y visitas al departamento de emergencia por gastroenteritis por rotavirus en los intervalos entre dosis administradas durante la administración de las 3 dosis de la serie de vacunación en el estudio REST**

	ROTATEQ n= 34.035 niños, Placebo n=34.003 niños	
	Desde $\geq$ 14 días después de la dosis 1 hasta la dosis 2	Desde $\geq$ 14 días después de la dosis 2 hasta la dosis 3
Serotipo	G1-G4	G1-G4
Eficacia estimada % y [95% IC]	100 (72.2, 100)	90.9 (62.9, 99.0)

### **Eficacia y seguridad en niños prematuros**

ROTATEQ o placebo fueron administrados a 2.070 niños prematuros (de 25 a 36 semanas de edad gestacional); 1.007 recibieron ROTATEQ, de acuerdo a su edad cronológica en el estudio controlado con placebo. Considerado un subgrupo de 308 niños prematuros a quienes se evaluó respecto a todas las reacciones adversas, el perfil de seguridad entre esos niños que recibieron ROTATEQ y los que recibieron placebo fue similar. La incidencia de fiebre, vómitos, diarrea o irritabilidad fue habitualmente similar entre los que recibieron vacuna o placebo.

En un subgrupo de 204 niños vacunados (99 en el grupo de la vacuna), la eficacia protectora medida por la reducción en la incidencia de gastroenteritis por rotavirus de cualquier severidad causada por los serotipos G1-G4 de la vacuna que ocurrió al menos 14 días después de la tercera dosis de vacuna durante la primer temporada completa de rotavirus luego de la vacunación, fue 70.3% [95% IC < 0, 94.7]. En 2.070 niños vacunados (1.007 en el grupo de la vacuna) en el estudio REST, la eficacia protectora medida por la reducción del rango de hospitalizaciones y visitas al departamento de emergencia por gastroenteritis por rotavirus causada por G1-G4 desde 14 días hasta 2 años después de la tercer dosis, fue 100% [95% IC 74, 100]. Asimismo, la eficacia protectora, medida por la reducción en el rango de hospitalizaciones y visitas al departamento de emergencia por gastroenteritis por rotavirus causada por cualquier serotipo desde los 14 días hasta los 2 años después de la tercer dosis, fue 100% [95% IC 82, 100].

### **Estudios con otras vacunas**

MV

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Juan Fabio Baltar  
Apoderado

La inmunogenicidad de **ROTATEQ** con toxoide para la difteria y tetánico y vacuna pertussis acelular (DTaP), vacuna contra el virus de la polio inactivada (IPV), vacuna conjugada contra *Haemophilus Influenzae* tipo B (HIB), vacuna contra Hepatitis B, y vacuna conjugada antipneumocócica fueron evaluadas entre 1.358 niños. La respuesta inmune a las vacunas descriptas no fue en nada afectada por **ROTATEQ**. Asimismo, los estudios demostraron la eficacia de **ROTATEQ** (89,5 %) cuando es administrada con estas vacunas.

La administración concomitante de **ROTATEQ** y la vacuna oral para el polio (OPV) no afectó la respuesta inmune para los antígenos de polio en un estudio controlado de 735 niños vacunados. A pesar de que la administración concomitante de OPV redujo algunas respuestas inmunes de **ROTATEQ**, los rangos de seroconversión ( $\geq$  que 3 veces desde la línea de base) para el IgA anti-rotavirus sérico fueron  $>93\%$ . Hay evidencia que los altos niveles de eficacia contra las gastroenteritis severas por rotavirus se mantienen. La respuesta inmune a **ROTATEQ** no es afectada cuando OPV es administrada dos semanas después que **ROTATEQ**.

El perfil de seguridad, incluyendo la incidencia de fiebre, vómitos, diarrea, e irritabilidad, fue generalmente similar entre los que recibieron las vacunas descriptas en forma concomitante con **ROTATEQ** y los que recibieron las mismas vacunas en forma concomitante con placebo.

En un estudio, 7.367 niños recibieron una vacuna hexavalente (DTaP, IPV, Hib y Hepatitis B) en forma concomitante con **ROTATEQ**. La frecuencia del conjunto de reacciones adversas serias, independientemente de su relación causal, fue de 2,9 % en quienes recibieron **ROTATEQ** y 3,2 % en quienes recibieron placebo. Se evaluó además información de seguridad aún más detallada en un subgrupo de 638 niños que recibieron **ROTATEQ** con una vacuna hexavalente. El perfil de seguridad, incluyendo la incidencia de fiebre, vómitos, diarrea, e irritabilidad, fue en líneas generales similar entre quienes recibieron una vacuna hexavalente con **ROTATEQ** y los que recibieron la vacuna hexavalente con placebo. En un ensayo de inmunogenicidad y seguridad multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, subsecuentemente randomizado, entre 403 niños saludables, la administración concomitante de **ROTATEQ** con la vacuna hexavalente no interfirió en la respuesta con los anticuerpos séricos o los rangos de seroprotección de cualquier antígeno en la vacuna hexavalente o **ROTATEQ**. La administración concomitante de **ROTATEQ** y la vacuna hexavalente es bien tolerada.

MV

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Juan Pablo Baklar  
Apoderado



Un estudio de inmunogenicidad y seguridad multicéntrico, comparativo, randomizado, open-label del uso concomitante de **ROTATEQ** y una vacuna antimeningocócica conjugada grupo C fue conducido en 246 niños saludables. La administración concomitante no afectó la respuesta inmune de estas vacunas, y ambas vacunas fueron bien toleradas.

### ***Inmunogenicidad***

El mecanismo inmunogénico mediante el cual **ROTATEQ** protege contra el Rotavirus de la gastroenteritis es desconocido. La relación entre la respuesta de anticuerpos a **ROTATEQ** y la protección contra el Rotavirus de la gastroenteritis no se ha establecido. Sin embargo, **ROTATEQ** induce anticuerpos que neutralizan serotipos G1, G2, G3, G4 y P1. En los estudios de Fase III, de 92,9 % a 100 % de quienes recibieron **ROTATEQ** alcanzaron un alza significativa de la IgA anti-rotavirus serológica luego del régimen de tres dosis.

### **INDICACIONES:**

**ROTATEQ** es una vacuna oral y pentavalente indicada para la prevención del rotavirus de la gastroenteritis en bebés y niños provocada por los serotipos G1, G2, G3, G4 y por los serotipos G que contienen P1. **ROTATEQ** se puede administrar a una edad tan temprana como a las seis semanas de vida.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

**SOLAMENTE PARA USO ORAL. NO ES INYECTABLE.**

#### Posología

La serie de vacunación consta de tres dosis de solución lista para utilizar de **ROTATEQ** administradas a bebés por vía oral.

La primera dosis de **ROTATEQ** se debe administrar de las 6 a las 12 semanas de vida. Las dosis subsiguientes se deben administrar con un intervalo mínimo de 4 semanas entre cada dosis.

No existe ninguna restricción para el consumo de alimentos ni líquidos por parte del bebé, incluida la leche materna, ya sea antes o después de la vacunación con **ROTATEQ**.

**ROTATEQ** puede ser administrada a bebés de pre-término según su edad cronológica.

MV

MERCK SHARP & DOMSHOUSE INC.  
Farm. Sebastián Dr. Gaudenzi  
D. P. S. OF. TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Juan Pablo Baltar  
Apoderado

Si por cualquier motivo se administra una dosis incompleta (es decir, si el bebé la escupe o regurgita), no se recomienda administrar ninguna dosis de reemplazo ya que tal posología no se estudió en ensayos clínicos. El bebé debe continuar recibiendo cualquier dosis restante en la serie recomendada.

La vacuna se debe administrar por vía oral sin mezclarla con ninguna otra vacuna ni solución. No hay que reconstituirla ni diluirla.

Cada dosis se presenta en un tubo dosificador monodosis de plástico comprimible, sin látex, con tapa a rosca que permite una administración oral directa. El tubo dosificador se presenta dentro de un sobre.

Para administrar la vacuna:

	<p>Abra el sobre y extraiga el tubo dosificador.</p>
	<p>Libere el líquido de la punta dosificadora sosteniendo el tubo verticalmente y golpeteando ligeramente la tapa.</p>
	<p>Abra el tubo dosificador con 2 sencillos movimientos: 1. Perfore la punta dosificadora girando la tapa <b>en el sentido de las agujas del reloj</b> hasta ajustarla completamente.</p>
	<p>2. Retire la tapa girándola <b>en sentido opuesto a las agujas del reloj</b>.</p>
	<p>Administre la dosis liberando poco a poco líquido en la boca del bebe, en la parte interna de la mejilla, hasta que el tubo dosificador esté vacío. (Podría quedar una gota residual en la punta del tubo).</p>

MV

Descarte el tubo vacío y la tapa en contenedores aprobados para residuos biológicos de acuerdo con las normas locales.

### **Uso con Otras Vacunas**

**ROTATEQ** se puede administrar con toxoides tetánico y contra la difteria y con vacuna pertussis acelular (DTaP), vacuna contra el virus de la polio inactivada u oral (IPV u OPV), vacuna conjugada contra *Haemofilus Influenzae* tipo B (HIB), vacuna contra Hepatitis B, vacuna conjugada antipneumocócica, vacuna conjugada antimeningocócica grupo C y vacunas hexavalentes.

La administración concomitante de **ROTATEQ** y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) no afecta la respuesta inmunológica a los antígenos del poliovirus. Aunque la administración concomitante de la OPV pueda reducir en algún grado la respuesta inmunológica a la vacuna contra el rotavirus, existe evidencia de que se mantiene un alto grado de eficacia contra la gastroenteritis severa por rotavirus. La respuesta inmunológica a **ROTATEQ** no es afectada cuando la OPV se administra dos semanas después de **ROTATEQ**.

### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Los individuos que luego de recibir una dosis de **ROTATEQ** desarrollen síntomas que sugieran hipersensibilidad no deben recibir nuevas dosis de **ROTATEQ**.

Individuos con Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID). Casos de gastroenteritis asociados con el virus de la vacuna se han reportado en la experiencia post-comercialización en niños con SCID.

### **PRECAUCIONES:**

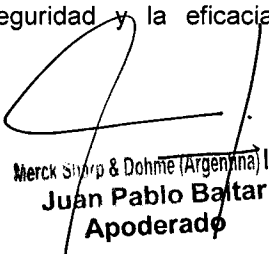
Debe disponerse de las provisiones para el tratamiento adecuado, incluyendo inyección de epinefrina (1:1000), para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción anafiláctica.

No se dispone de información de estudios clínicos sobre la seguridad y la eficacia de la administración de **ROTATEQ** en:

1 – pacientes inmunocomprometidos, por ejemplo:

MW

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Juan Pablo Baltar  
Apoderado



- individuos que padecen tumores malignos o se encuentran por algún motivo inmunocomprometidos;
- individuos que reciben terapia inmunosupresora;

2 - individuos infectados por HIV; o

3 - individuos que recibieron una transfusión de sangre o hemoderivados, entre ellos inmunoglobulinas, dentro de los 42 días.

En un pequeño subgrupo de bebés con condiciones médicas serias (por ejemplo, fibrosis quística, retraso del crecimiento, cáncer, cardiopatía congénita y neutropenia), diagnosticadas con posterioridad a ingresar al estudio, no se observaron cepas de la vacuna en la materia fecal. Los profesionales de la salud podrían considerar esa información al evaluar los beneficios y riesgos potenciales de la administración de **ROTATEQ** a bebés con condiciones médicas serias, teniendo en cuenta al mismo tiempo, que la mayoría de los niños se infectan naturalmente con rotavirus a la edad de 5 años.

En los ensayos clínicos, no se administró **ROTATEQ** a bebés en cuyas familias existían miembros con inmunodeficiencia. En esos ensayos, **ROTATEQ** se eliminó en la materia fecal de 8,9% de los receptores de la vacuna, casi exclusivamente en la semana posterior a la dosis 1, y en sólo uno de los receptores de la vacuna (0,3%) después de la dosis 3. La transmisión de las cepas de virus de la vacuna a contactos no vacunados ha sido observada en la experiencia post-comercialización.

**ROTATEQ** debería ser administrado con precaución en individuos con contactos inmunodeficientes cercanos, entre ellos:

- individuos que padecen tumores malignos o se encuentran de otro modo inmunocomprometidos; o
- individuos que reciben terapia inmunosupresora.

Sin embargo, dado que la mayoría de los niños se infecta naturalmente con rotavirus a los 5 años, la vacunación de bebés puede disminuir el riesgo de exposición a los rotavirus naturales de los familiares inmunodeprimidos. Los profesionales de la salud deberían evaluar los riesgos y beneficios potenciales de administrar **ROTATEQ** en bebés con contactos inmunodeficientes cercanos.

Los bebés con enfermedad gastrointestinal activa, diarrea crónica, o retardo del crecimiento, o con antecedentes de trastornos abdominales o intususcepción congénitos, no se incluyeron en los

MV

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldenrutz  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Juan Pablo Baltar  
Apoderado



estudios clínicos. La administración de **ROTATEQ** podrá ser considerada con precaución en esos bebés cuando, en opinión del médico, la suspensión de la vacunación conlleve un riesgo mayor.

Cualquier infección aguda o enfermedad febril, podrá ser motivo para demorar el uso de **ROTATEQ** excepto cuando, en opinión del médico, la suspensión de la vacunación conlleve un riesgo mayor. La fiebre baja y las infecciones leves del tracto respiratorio superior no constituyen contraindicaciones para la vacunación con **ROTATEQ**.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con **ROTATEQ** podría no lograr una protección completa en todos los receptores.

El nivel de protección brindado por sólo una o dos dosis de **ROTATEQ** no fue estudiado en ensayos clínicos. Análisis post hoc de los datos de un gran estudio clínico sugieren que **ROTATEQ** provee protección contra Hospitalizaciones y visitas a los departamentos de emergencia por gastroenteritis por rotavirus durante la administración de las 3 dosis de la serie de vacunación, comenzando 14 días luego de la dosis 1.

No se dispone de información clínica sobre **ROTATEQ** administrado con posterioridad a la exposición al rotavirus.

#### **Embarazo**

**ROTATEQ** es una vacuna pediátrica y su uso no está indicado en adultos. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres y en animales.

#### **Lactancia**

No se dispone de información sobre la seguridad de la vacuna empleada durante la lactancia, pues **ROTATEQ** es una vacuna pediátrica y no está indicada en adultos.

#### **Uso Pediátrico**

Se ha demostrado que **ROTATEQ** resulta generalmente bien tolerada y altamente eficaz en la prevención de la gastroenteritis por rotavirus cuando se administra en bebés de 6 a 32 semanas de vida (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**. Régimen de dosificación recomendado).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en bebés de menos de 6 semanas de vida.

MV  
MERCCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Golderitul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

Mercck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Juan Pablo Baltar  
Apoderado



**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

No se conocen interacciones medicamentosas (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**.  
Uso con otras vacunas).

**REACCIONES ADVERSAS:**

En 3 ensayos clínicos controlados con placebo se evaluaron 71.725 bebés, de ellos 36.165 bebés recibieron **ROTATEQ** y 35.560 recibieron placebo. Los padres/ tutores fueron contactados los días 7, 14 y 42 luego de cada dosis para indagar sobre invaginación intestinal y otros efectos adversos serios.

La vacuna resulta generalmente bien tolerada.

En el Estudio de Seguridad y Eficacia contra Rotavirus (REST), a gran escala, controlado con placebo, (34.837 receptores de la vacuna y 34.788 receptores de placebo), **ROTATEQ** no aumentó el riesgo de invaginación intestinal respecto a placebo (ver TABLA 3). Se empleó un sistema de control activo para identificar el riesgo potencial de invaginación intestinal los días 7, 14 y 42 posteriores a cada dosis y de allí en adelante, cada 6 semanas durante 1 año a partir de la dosis uno. No se registraron casos confirmados de invaginación intestinal durante el período de 42 días posteriores a la dosis uno, y no se registró aglomeración de casos entre los receptores de la vacuna en ningún período posterior a cualquiera de las dosis. Luego del período de seguimiento de 1 año para evaluar la seguridad, se informaron 4 casos de invaginación intestinal en niños que habían recibido placebo durante el estudio.

**TABLA 3**  
**Casos Confirmados de invaginación intestinal en Receptores de RotaTeq Comparado con Receptores de Placebo en el estudio REST**

	<b>RotaTeq (n = 34.837)</b>	<b>Placebo (n = 34.788)</b>
Casos confirmados de invaginación intestinal dentro de los 42 días posteriores a cada dosis.	6	5
Riesgo Relativo (95% IC)†	1,6 (0,4; 6,4)	--
Casos confirmados de invaginación intestinal dentro de los 365 días posteriores a la dosis uno	13	15
Riesgo Relativo (95% IC)	0,9 (0,4; 1,9)	--

† Riesgo relativo e intervalo de confianza del 95% basado en el criterio diseñado de detención secuencial de grupos empleado en el estudio REST.



Se reportaron casos de Enfermedad de Kawasaki en estudios clínicos de Fase III en  $< 0,1\%$  (5/36,150) de receptores de vacuna y en  $< 0,1\%$  (1/35,536) de receptores de placebo dentro de los 42 días de cualquiera de las dosis (no estadísticamente significativo).

En 11.711 bebés (6.138 receptores de **ROTATEQ**) que participaron en los 3 estudios, se utilizó una Tarjeta de Informe de Vacunación por padre/tutor para registrar diariamente la temperatura del niño y episodios de diarrea y vómitos que pudieran suceder durante la primera semana posterior a la vacunación. En la Tabla 4 se muestra un resumen de las frecuencias con que ocurrieron esos efectos adversos, independientemente de la causa.

**Tabla 4**  
**Reacciones Adversas de Interés Clínico Especial ocurridas dentro de la**  
**Primer Semana posterior a la Primera Dosis**

Reacción Adversa	Primera Dosis	
	RotaTeq	Placebo
Temperatura Elevada ( $\geq 100,5^\circ \text{F}$ [ $38,1^\circ \text{C}$ ] Equivalente Rectal)	17,1%	16,2%
Vómitos	6,7%	5,4%
Diarrea	10,4%	9,1%

También se solicitó a los padres/tutores de los 11.711 bebés que registraran en la Tarjeta de Información de Vacunación el suceso de otros episodios durante los 42 días posteriores a cada dosis. Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la vacuna fueron observadas entre los receptores de **ROTATEQ** con una frecuencia de al menos 0,3% mayor que la observada entre los receptores de placebo.

Muy Comunes ( $\geq 1/10$ ); Comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Poco Comunes ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Muy Raras ( $\geq 1/10.000$ ).

#### **Infecciones e Infestaciones**

*Poco comunes:* nasofaringitis (el 0,6% de los receptores de la vacuna, y el 0,3% de los receptores de placebo).

#### **Trastornos Gastrointestinales**

*Muy comunes:* Diarrea (el 17,6% de los receptores de la vacuna y el 15,1% de los receptores de placebo), vómitos (el 10,1% de los receptores de la vacuna y el 8,2% de los receptores de placebo).

MV



### Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración

*Muy comunes:* pirexia (el 20,9% de los receptores de la vacuna y el 18,7% de los receptores de placebo).

#### *Otras Reacciones Adversas*

En general, se registró una mayor cantidad de casos de otitis media y broncoespasmo en los receptores de la vacuna que en los receptores de placebo (14,5% versus 13,0% y 1,1% versus 0,7% respectivamente); sin embargo, entre los casos que se consideraron como relacionados con la vacuna, en la opinión del investigador del estudio, la incidencia fue la misma, tanto con la vacuna como con el placebo para otitis media (0,3%) y broncoespasmo (<0,1%).

En todos los estudios se permitió la administración de otras vacunas autorizadas. La seguridad de **ROTATEQ** administrada en forma concomitante con vacunas autorizadas pre-especificadas, entre las que se incluyen vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b y Hepatitis B, difteria y tetánicos y vacuna pertusis acelular (DTaP), vacuna de poliovirus inactivado (IPV), vacuna conjugada antineumocócica y vacunas hexavalentes, se evaluó en estudios de fase tres controlados con placebo. En estudios subsecuentes controlados, la seguridad e inmunogenicidad de **ROTATEQ** fueron evaluadas cuando es administrada concomitantemente con la vacuna oral para el polio, la vacuna meningocócica conjugada grupo C, o la vacuna hexavalente. En todos estos estudios, el uso concomitante con estas vacunas fue bien tolerado; la frecuencia de reacciones adversas observada fue en general similar a la observada en el grupo control.

#### *Reportes Post-comercialización*

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas espontáneamente durante el uso post-aprobación de **ROTATEQ**. Dado que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar con exactitud su frecuencia ni establecer una relación causal con la vacuna.

**Trastornos del sistema inmunológico:** reacción anafiláctica.

**Trastornos cutáneos y subcutáneos:** Urticaria, angioedema.

**Trastornos gastrointestinales:** Gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en bebés con Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Juan Pablo Baltar  
Apoderado

MV

*Estudio post-comercialización observacional de vigilancia de la seguridad*

En un estudio post-comercialización, observacional prospectivo se analizó el riesgo en relación con los casos de invaginación intestinal ó de enfermedad de Kawasaki que resultaron en visitas a los centros de emergencia u hospitalizaciones, durante los 30 días siguientes a cualquier dosis de la vacuna, en 85.150 niños que recibieron una o más dosis de **ROTATEQ**. Las historias clínicas fueron revisadas para confirmar estos diagnósticos. Adicionalmente, se monitoreó la seguridad general por búsqueda electrónica de la base de datos de registros para todas las visitas de emergencias y hospitalizaciones. El estudio incluyó un Comité de Monitoreo de Seguridad externo e independiente.

Durante el periodo de seguimiento de 0-30 días tras la vacunación, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de invaginación intestinal o enfermedad de Kawasaki en comparación con las tasas basales esperadas. Además no hubo un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de estos acontecimientos adversos durante el periodo de seguimiento de 0-30 días cuando se compararon los 17433 personas-años de seguimiento entre niños que recibieron RotaTeq (n=85.150) con los 12339 personas-años de seguimiento entre un grupo de control concurrente de niños que recibieron DTaP, pero no RotaTeq (n=62617). Hubo 6 casos confirmados de invaginación intestinal entre los niños vacunados con **ROTATEQ** comparados con 5 casos entre los controles vacunados con DTaP (riesgo relativo = 0,8, IC 95%: 0,22 – 3,52). Hubo un caso confirmado por historia clínica de enfermedad de Kawasaki entre los niños vacunados con **ROTATEQ** y un caso confirmado por historia clínica de enfermedad de Kawasaki entre los controles DTaP (riesgo relativo = 0,7, IC 95%: 0,01-55,56). En los análisis generales de seguridad, no se identificó ningún riesgo de seguridad específico.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

Han habido reportes de administración de dosis de **ROTATEQ** mayores a las recomendadas. En general, el perfil de eventos adversos informados con la sobredosis fue comparable al observado con las dosis recomendadas de **ROTATEQ**.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:**

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Juan Pablo Baltar  
Apoderado

h/v

576



HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

**PRESENTACIONES:**

**ROTATEQ** se encuentra disponible en estuches conteniendo 1 ó 10 tubos dosificadores monodosis (2 mL) con tapa a rosca. Cada tubo dosificador se presenta en su sobre correspondiente.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar y transportar a temperatura entre 2 y 8°C:

Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad.

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Este producto debe utilizarse dentro del período de vigencia.

**ROTATEQ** debe administrarse lo antes posible luego de ser retirado del refrigerador. Una vez retirado del refrigerador y a temperatura ambiente de 25° C o menos, se puede diferir la utilización hasta un máximo de 48 horas. Luego de este período de tiempo, la vacuna deberá desecharse en los contenedores para productos biológicos aprobados por las regulaciones locales para tal fin.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.096

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

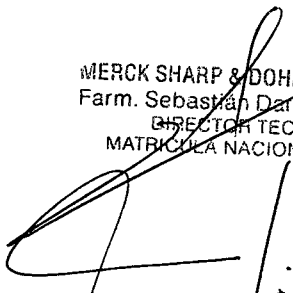
Importado y Comercializado por:

**Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.**

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

MV

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Juan Pablo Baltar  
Apoderado

1576



Fabricado por:

**Merck Sharp & Dohme Corp.**

Summeytown Pike

West Point, Pensilvania, Estados Unidos.

WPC-V260-OS-062012

Última Revisión ANMAT: .....

MU

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Dario Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULACIÓN NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Juan Pablo Balzar  
Apoderado