

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO, FORMA FARMACÉUTICA****ROTATEQ®**

VACUNA ORAL PENTAVALENTE DE VIRUS VIVOS CONTRA ROTAVIRUS

Solución Oral

**2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS**

Cada dosis (2 mL) contiene:

**Ingredientes activos:**

Cepa reasortante de rotavirus humano-bovino G1, vivo atenuado	≥ 2.2 x 10 <sup>6</sup> UI
Cepa reasortante de rotavirus humano-bovino G2, vivo atenuado	≥ 2.8 x 10 <sup>6</sup> UI
Cepa reasortante de rotavirus humano-bovino G3, vivo atenuado	≥ 2.2 x 10 <sup>6</sup> UI
Cepa reasortante de rotavirus humano-bovino G4, vivo atenuado	≥ 2.0 x 10 <sup>6</sup> UI
Cepa reasortante de rotavirus humano-bovino P1A[8], vivo atenuado	≥ 2.3 x 10 <sup>6</sup> UI

UI: Unidad Infecciosa

Los rotavirus utilizados como donadores de genes para crear las cepas de la vacuna contra el rotavirus se aislaron de muestras fecales humanas de bebés, así como de muestras fecales de terneros recién nacidos. Los virus de la progenie que resultaron de la redistribución natural de padres humanos y bovinos fueron aislados y utilizados como base para la vacuna contra el rotavirus fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp. (Merck).

**Ingredientes inactivos:**

Excipientes c.s.p.

**3. INFORMACIÓN CLÍNICA****3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

RotaTeq® está indicado para la prevención de la gastroenteritis por rotavirus en infantes y niños causada por los tipos G1, G2, G3, G4 y G9 al ser administrado como una serie de 3 dosis a infantes entre 6 a 32 semanas de edad. La primera dosis de RotaTeq debe ser administrada entre las 6 y 12 semanas de edad [ver Dosis y Vía de Administración (3.2)].

**3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

EXCLUSIVAMENTE PARA USO ORAL. NO PARA INYECCIÓN.

El esquema de vacunación comprende tres dosis líquidas de RotaTeq listas para su administración por vía oral a partir de las 6 a 12 semanas de edad, las dosis subsiguientes se administran en intervalos de 4 a 10 semanas. La tercera dosis no debe ser administrada después de las 32 semanas de edad [ver Información Clínica Sobre Seguridad o Estudios Clínicos (4.1)].

No existen restricciones sobre el consumo de alimentos o líquidos por parte de los infantes, incluida la leche materna, ya sea antes de la vacunación con RotaTeq o después de ésta.

No mezclar la vacuna RotaTeq con ninguna otra vacuna o solución. No reconstituir ni diluir [ver Dosis y Vía de Administración (3.2.2)].

Para obtener las instrucciones de almacenamiento [ver Condiciones de Almacenamiento (5.4) y Precauciones Especiales para la Eliminación Final (5.6)].

Cada dosis se suministra en un envase que comprende un tubo dosificador exprimible de plástico con una tapa desenroscable tipo *twist-off*, el cual permite la administración oral directa. El tubo dosificador viene dentro de un sobre [ver Dosis y Vía de Administración (3.2.2)].

**3.2.1 Uso con Otras Vacunas**

En los estudios clínicos, RotaTeq se administró de manera concomitante con otras vacunas pediátricas autorizadas [ver Reacciones Adversas (3.8.1), Interacciones con Otros Medicamentos

u Otras Formas de Interacción (3.5.1), e Información Clínica Sobre Seguridad o Estudios Clínicos (4.1)].

### 3.2.2 Instrucciones de Uso

Para administrar la vacuna:



Rasgar el sobre para abrirlo y retirar el tubo dosificador.

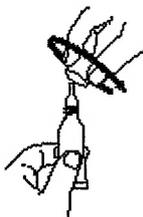


Sostener el tubo verticalmente y golpear la tapa suavemente con los dedos para retirar el líquido de la punta dispensadora.

Abrir el tubo dosificador con 2 movimientos simples:



1. Perforar la punta dispensadora girando la tapa en **sentido horario** hasta que quede ajustada.



2. Retirar la tapa girándola en **sentido antihorario**.

Colocar el tubo dosificador en la boca del infante y administrar la dosis apretando el tubo suavemente para que el líquido salga, dirigirlo hacia el interior de la mejilla, hasta que el tubo quede vacío. (Puede quedar una gota en la punta del tubo).



Si por alguna razón se administra una dosis incompleta (por ejemplo, el infante escupe o regurgita la vacuna), no se recomienda reemplazar la dosis, dado que dicha situación no ha sido evaluada en los estudios clínicos. El infante debe continuar recibiendo todas las dosis restantes en la serie recomendada.

Eliminar el tubo vacío y la tapa en un envase aprobado para residuos biológicos, de acuerdo con las regulaciones locales.

### 3.3 CONTRAINDICACIONES

#### 3.3.1 Hipersensibilidad

Historia demostrada de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna.

Los infantes que presentan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de RotaTeq no deben recibir dosis adicionales.

### 3.3.2 Enfermedad de Inmunodeficiencia Combinada Severa

Los infantes con Enfermedad de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID, por sus siglas en inglés) no deben recibir RotaTeq. Se han presentado informes posteriores a la comercialización sobre gastroenteritis, incluida la diarrea severa y la diseminación prolongada del virus de la vacuna, en infantes que recibieron RotaTeq y en los que posteriormente se observó que tenían SCID [ver *Reacciones Adversas (3.8.2)*].

### 3.3.3 Historia de Intususcepción Intestinal

Los infantes con antecedentes de intususcepción intestinal no deben recibir RotaTeq.

## 3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 3.4.1 Tratamiento de las Reacciones Alérgicas

Se debe contar con la supervisión y el tratamiento médico apropiado para tratar las posibles reacciones anafilácticas que se pueden presentar después de la administración de la vacuna.

### 3.4.2 Poblaciones Inmunocomprometidas

No se cuenta con información de seguridad o eficacia de estudios clínicos respecto a la administración de RotaTeq a infantes que estén potencialmente inmunocomprometidos, incluyendo:

- Infantes con discrasia sanguínea, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o el sistema linfático.
- Infantes con terapia inmunosupresora (incluido los corticosteroides sistémicos en altas dosis). RotaTeq puede ser administrado a infantes que reciben tratamiento con corticosteroides tópicos o esteroides inhalados.
- Infantes con estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluido el VIH/SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana; deficiencias inmuno celulares, y estados hipogammaglobulinémicos y disgammaglobulinémicos. Existe insuficiente información de estudios clínicos para respaldar la administración de RotaTeq a infantes con estado indeterminado de VIH que nacieron de madres con VIH/SIDA.
- Infantes que hayan recibido una transfusión de sangre o hemo derivados, incluidos inmunoglobulinas, dentro de los 42 días.

Se ha informado sobre la transmisión del virus de la vacuna del receptor de la vacuna, a los contactos no vacunados [ver *Advertencias y Precauciones (3.4.5)*].

### 3.4.3 Intususcepción

Tras la administración de una vacuna reasortante de rotavirus rhesus vivo, previamente autorizada, se observó un aumento en el riesgo de intususcepción.

En un estudio observacional posterior a la comercialización realizado en EE.UU., se observaron casos de intususcepción en asociación temporal dentro de los 21 días posteriores a la primera dosis de RotaTeq, con una acumulación de casos en los primeros 7 días. [Ver *Reacciones Adversas (3.8.2)*].

En una vigilancia pasiva posterior a la comercialización realizada globalmente, se informaron casos de intususcepción en asociación temporal con RotaTeq. [Ver *Reacciones Adversas (3.8.2)*].

### 3.4.4 Enfermedad Gastrointestinal

No se cuenta con información de seguridad o eficacia respecto a la administración de RotaTeq en infantes con antecedentes de trastornos gastrointestinales, incluido los infantes con enfermedad gastrointestinal aguda activa, infantes con diarrea crónica y retraso en el crecimiento, y los infantes con antecedentes de trastornos abdominales congénitos y cirugía abdominal. Se recomienda tener precaución si se considera la administración de RotaTeq a dichos infantes.

### 3.4.5 Diseminación y Transmisión

Se evaluó la diseminación del virus de la vacuna entre un subconjunto de participantes en el Estudio de Seguridad y Eficacia contra el Rotavirus (Estudio 006, también conocido como REST), 4 a 6 días después de cada dosis y entre todos los participantes que enviaron una muestra de heces positiva al antígeno del rotavirus en cualquier momento. RotaTeq se diseminó en las heces de 32 de 360 [8.9%, IC de 95%, (6.2%, 12.3%)] receptores de la vacuna evaluados después de la dosis 1; 0 de 249 [0.0%, IC de 95% (0.0%, 1.5%)] receptores de la vacuna evaluados después de la dosis 2; y en 1 de 385 [0.3%, IC de 95% (<0.1%, 1.4%)] receptores de la vacuna después de la dosis 3. En los estudios de fase 3, la diseminación se observó desde el día 1 y hasta 15 días después de una dosis. No se evaluó la transmisión del virus de la vacuna en los estudios de fase 3.

Se ha observado después de la comercialización, la transmisión de las cepas del virus de la vacuna, desde los receptores de la vacuna a contactos no vacunados.

Se debe sopesar el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna y el riesgo de adquirir y transmitir el rotavirus natural.

Se recomienda tener precaución cuando se considere administrar RotaTeq a personas con contactos cercanos inmunodeficientes, como en los siguientes casos:

- Personas con neoplasias o quienes estén inmunocomprometidos de otro modo;
- Personas con inmunodeficiencia primaria; o
- Personas que reciben terapia inmunosupresora.

### 3.4.6 Enfermedad Febril

La enfermedad febril puede ser motivo para retrasar el uso de RotaTeq, excepto cuando, en opinión del médico, retirar la vacuna supone un mayor riesgo. Una fiebre de bajo grado (<100.5°F [38.1°C]) en sí y la infección leve de las vías respiratorias superiores no impiden la vacunación con RotaTeq.

### 3.4.7 Régimen Incompleto

Los estudios clínicos no fueron diseñados para evaluar el nivel de protección proporcionado por una sola o dos dosis de RotaTeq.

### 3.4.8 Limitaciones de la Eficacia de la Vacuna

RotaTeq puede que no proteja a todos los receptores de la vacuna contra el rotavirus.

### 3.4.9 Profilaxis Posterior a la Exposición

No existe información clínica para RotaTeq cuando se administra después de la exposición al rotavirus.

### 3.4.10 Uso Pediátrico

No se ha determinado la seguridad ni la efectividad de RotaTeq en infantes menores de 6 semanas o mayores de 32 semanas.

Existe información disponible de estudios clínicos para respaldar el uso de RotaTeq en infantes prematuros de acuerdo a su edad en semanas desde el nacimiento [ver *Reacciones Adversas* (3.8.1)].

Existe información disponible de estudios clínicos para respaldar el uso de RotaTeq en infantes con enfermedad por reflujo gastroesofágico controlada.

### 3.4.11 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

RotaTeq no ha sido evaluado respecto a su potencial carcinogénico o mutagénico, o su potencial para alterar la fertilidad.

### 3.4.12 Información de Asesoría para el Paciente

Recomendar a los pacientes leer la Información para el Paciente.

Los padres o los tutores deben recibir una copia de la información de la vacuna requerida y deben recibir la "Información para el Paciente" adjunta al producto. Se debe animar a los padres

y/o tutores a que lean la información del paciente que describe los beneficios y riesgos asociados con la vacuna, y para que hagan cualquier pregunta durante la visita [ver *Advertencias y Precauciones (3.4) e Información para el Paciente*].

En caso se omita una dosis o no sea posible seguir el esquema de vacunación, se recomienda consultar con su profesional de la salud.

Se recomienda a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

### 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Las terapias inmunosupresoras, incluida la irradiación, los antimetabolitos, los agentes alquilantes, los fármacos citotóxicos y los corticoesteroides (utilizados en dosis mayores que las fisiológicas) pueden disminuir la respuesta inmunitaria a las vacunas.

#### 3.5.1 Administración Concomitante de Vacunas

En los estudios clínicos, RotaTeq se administró de manera concomitante con la vacuna contra la tos ferina acelular con toxoides diftéricos y tetánicos (DTaP), la vacuna inactivada contra el poliovirus (IPV), la vacuna conjugada contra el H. influenzae tipo b (Hib), la vacuna contra la hepatitis B y la vacuna conjugada contra el pneumococo [ver *Información Clínica Sobre Seguridad o Estudios Clínicos (4.1)*]. La información de seguridad disponible se encuentra en la sección REACCIONES ADVERSAS [ver *Reacciones Adversas (3.8.1)*]. No hubo evidencia de disminución en las respuestas de los anticuerpos a las vacunas que se administraron concomitantemente con RotaTeq.

### 3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA

#### 3.6.1 Embarazo

RotaTeq no está aprobado para individuos de 32 semanas de edad y mayores. No se cuenta con datos de seres humanos o animales para evaluar los riesgos asociados con la vacuna en el embarazo.

#### 3.6.2 Lactancia

No se cuenta con datos de seres humanos o animales para evaluar el impacto de RotaTeq en la producción de leche, su presencia en la leche materna o su efecto en el infante lactante.

### 3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y USAR MÁQUINARIA

No conocido.

### 3.8 REACCIONES ADVERSAS

#### 3.8.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Se evaluó a 71,725 infantes en 3 estudios clínicos controlados con placebo que incluyeron 36,165 infantes en el grupo que recibió RotaTeq y 35,560 infantes en el grupo que recibió placebo. Los padres/tutores fueron contactados en los días 7, 14 y 42 después de cada dosis respecto a la intususcepción y cualquier otro evento adverso serio. La distribución racial fue la siguiente: blanca (69% en ambos grupos); hispano-americana (14% en ambos grupos); negra (8% en ambos grupos); multirracial (5% en ambos grupos), asiática (2% en ambos grupos); nativa americana (RotaTeq 2%, placebo 1%); y otros (<1% en ambos grupos). La distribución por sexo fue 51% de sexo masculino y 49% de sexo femenino en ambos grupos de vacunación.

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones que pueden ser no habituales respecto a las observadas en la práctica clínica, las tasas de reacciones adversas que se presentan a continuación quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

**Eventos Adversos Serios**

Los eventos adversos serios ocurrieron en 2.4% de los receptores de RotaTeq cuando se compararon con 2.6% de los receptores de placebo dentro del periodo de los 42 días de una dosis en los estudios clínicos de fase 3 de RotaTeq. Los eventos adversos serios informados con mayor frecuencia para RotaTeq en comparación con el placebo fueron:

Bronquiolitis	(0.6% RotaTeq frente a 0.7% Placebo),
Gastroenteritis	(0.2% RotaTeq frente a 0.3% Placebo),
Neumonía	(0.2% RotaTeq frente a 0.2% Placebo),
Fiebre	(0.1% RotaTeq frente a 0.1% Placebo) e
Infección de las vías urinarias	(0.1% RotaTeq frente a 0.1% Placebo).

**Muertes**

En los estudios clínicos, se informaron 52 muertes. Hubo 25 muertes en los receptores de RotaTeq en comparación con 27 muertes en los receptores de placebo. La causa de muerte informada con mayor frecuencia fue el síndrome de muerte súbita infantil, el cual se observó en 8 receptores de RotaTeq y en 9 receptores del placebo.

**Intususcepción**

En el Estudio 006, 34,837 receptores de la vacuna y 34,788 receptores del placebo fueron monitoreados a través de la vigilancia activa para identificar los casos potenciales de intususcepción a los 7, 14 y 42 días después de cada dosis, y cada 6 semanas posteriormente por 1 año después de la primera dosis.

Para el criterio de valoración primaria de seguridad, los casos de intususcepción que ocurrieron dentro de 42 días después de cualquier dosis, hubo 6 casos entre los receptores de RotaTeq y 5 casos entre los receptores de placebo (ver cuadro 1). La información no sugirió un aumento en el riesgo de intususcepción en relación con el placebo.

**Cuadro 1: Casos confirmados de intususcepción en los receptores de RotaTeq en comparación con los receptores del placebo durante el Estudio 006**

	RotaTeq (n=34,837)	Placebo (n=34,788)
Casos confirmados de intususcepción dentro de 42 días después de cualquier dosis	6	5
Riesgo relativo (IC de 95%)*		1.6 (0.4, 6.4)
Casos confirmados de intususcepción dentro de 365 días después de la dosis 1	13	15
Riesgo relativo (IC de 95%)		0.9 (0.4, 1.9)

\* Riesgo relativo e intervalo de confianza de 95% basado en los criterios de detención secuencial del diseño del grupo empleados en el Estudio 006.

Entre los receptores de la vacuna, no hubo casos confirmados de intususcepción dentro del periodo de 42 días después de la primera dosis, que fue el periodo de más alto riesgo para el producto a base de rotavirus rhesus (ver cuadro 2).

**Cuadro 2: Casos de intususcepción por rango de días en relación con la dosis en el Estudio 006**

Rango de días	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Cualquier Dosis	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
1-7	0	0	1	0	0	0	1	0
1-14	0	0	1	0	0	1	1	1
1-21	0	0	3	0	0	1	3	1
1-42	0	1	4	1	2	3	6	5

Todos los niños que desarrollaron intususcepción se recuperaron sin secuelas con excepción de un varón de 9 meses de edad que desarrolló intususcepción 98 días después de la dosis 3 y

falleció de sepsis postoperatoria. Hubo un único caso de intususcepción entre 2,470 receptores de RotaTeq en un varón de 7 meses de edad en los estudios de fase 1 y 2 (716 receptores de placebo).

Hematoquecia

La hematoquecia informada como un evento adverso ocurrió en 0.6% (39/6,130) de los receptores de la vacuna y en 0.6% (34/5,560) de los receptores de placebo dentro de 42 días después de cualquier dosis. La hematoquecia informada como un evento adverso serio ocurrió en <0.1% (4/36,150) de los receptores de la vacuna y <0.1% (7/35,536) de los receptores del placebo dentro de 42 días después de cualquier dosis.

Convulsiones

Todas las convulsiones informadas en los estudios de fase 3 de RotaTeq (por grupo de vacunación e intervalo después de la dosis) se muestran en el cuadro 3.

**Cuadro 3: Convulsiones informadas por rango de días en relación con cualquier dosis en los estudios de fase 3 de RotaTeq**

Rango de días	1-7	1-14	1-42
RotaTeq	10	15	33
Placebo	5	8	24

Las convulsiones informadas como eventos adversos serios ocurrieron en <0.1% (27/36,150) de los receptores de la vacuna y <0.1% (18/35,536) de los receptores del placebo (no significativas). Se informaron diez convulsiones febriles como eventos adversos serios, se observaron 5 en los receptores de la vacuna y 5 en los receptores del placebo.

Enfermedad de Kawasaki

En los estudios clínicos de fase 3, se hizo el seguimiento de los infantes hasta por 42 días de la dosis de la vacuna. Se informó la enfermedad de Kawasaki en 5 de 36,150 receptores de la vacuna y en 1 de 35,536 receptores del placebo con riesgo relativo no ajustado de 4.9 (IC de 95% 0.6, 239.1).

Eventos Adversos Más Frecuentes

Eventos Adversos Solicitados

Se obtuvo información de seguridad detallada de 11,711 infantes (6,138 receptores de RotaTeq) los cuales incluyeron un subconjunto de participantes en el Estudio 006 y todos los participantes de los Estudios 007 y 009 (Cohorte de Seguridad Detallada). Los padres/tutores utilizaron una Tarjeta de Informe de Vacunación para registrar la temperatura de los niños y cualquier episodio de diarrea y vómitos de manera diaria durante la primera semana después de cada vacunación. El cuadro 4 presenta un resumen de las frecuencias de dichos eventos adversos y de la irritabilidad.

**Cuadro 4: Eventos adversos solicitados dentro de la primera semana después de las dosis 1, 2 y 3 (Cohorte de Seguridad Detallada)**

Evento adverso	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	RotaTeq n=5,616	Placebo n=5,077	RotaTeq n=5,215	Placebo n=4,725	RotaTeq n=4,865	Placebo n=4,382
Temperatura elevada*	17.1%	16.2%	20.0%	19.4%	18.2%	17.6%
Vómitos	6.7%	5.4%	5.0%	4.4%	3.6%	3.2%
Diarrea	10.4%	9.1%	8.6%	6.4%	6.1%	5.4%
Irritabilidad	7.1%	7.1%	6.0%	6.5%	4.3%	4.5%

\* Temperatura  $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$  [ $38.1^{\circ}\text{C}$ ] rectal equivalente obtenida añadiendo 1 grado F a las temperaturas ótica y oral y 2 grados F a las temperaturas axilares

#### Otros eventos adversos

A los padres/tutores de los 11,711 infantes también se les pidió que informen sobre la presencia de otros eventos en la Tarjeta de Informe de Vacunación durante 42 días después de cada dosis. Se observó fiebre en tasas similares en los receptores de la vacuna (N=6,138) y del placebo (N=5,573) (42.6% frente a 42.8%). Los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia estadísticamente mayor (es decir, valor p de 2 caras  $< 0.05$ ) dentro de los 42 días de cualquier dosis entre los receptores de RotaTeq en comparación con los receptores del placebo se muestran en el cuadro 5.

**Cuadro 5: Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia estadísticamente mayor dentro de 42 días de cualquier dosis entre los receptores de RotaTeq en comparación con los receptores del placebo**

Evento adverso	RotaTeq	Placebo
	N=6,138 n (%)	N=5,573 n (%)
Diarrea	1,479 (24.1%)	1,186 (21.3%)
Vómitos	929 (15.2%)	758 (13.6%)
Otitis media	887 (14.5%)	724 (13.0%)
Nasofaringitis	422 (6.9%)	325 (5.8%)
Broncoespasmo	66 (1.1%)	40(0.7%)

#### Seguridad en Infantes Prematuros

Se administró RotaTeq o placebo a 2,070 infantes prematuros (25 a 36 semanas de edad gestacional, mediana de 34 semanas) de acuerdo con su edad en semanas desde su nacimiento en el Estudio 006. Todos los infantes prematuros recibieron seguimiento respecto a eventos adversos serios; un subconjunto de 308 infantes fue monitoreado respecto a todos los eventos adversos. Hubo 4 muertes en todo el estudio, 2 entre los receptores de la vacuna (1 SIDS y 1 por accidente con vehículo motorizado) y 2 entre los receptores del placebo (1 por SIDS y 1 por causa desconocida). No se informaron casos de intususcepción. Ocurrieron eventos adversos serios en 5.5% de los receptores de la vacuna y 5.8% de los receptores del placebo. El evento adverso serio más frecuente fue bronquiolitis, que ocurrió en 1.4% de los receptores de la vacuna y 2.0% de los receptores del placebo. Se pidió a los padres/tutores que registraran la temperatura de los niños y cualquier episodio de vómito y diarrea diariamente durante la primera semana después de la vacunación. Las frecuencias de dichos eventos adversos y de la irritabilidad dentro de la semana después de la dosis 1 se resumen en el cuadro 6.

**Cuadro 6: Eventos adversos solicitados dentro de la primera semana después de las dosis 1, 2 y 3 entre los infantes prematuros**

Evento adverso	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Temperatura elevada*	N=127 18.1%	N=133 17.3%	N=124 25.0%	N=121 28.1%	N=115 14.8%	N=108 20.4%
Vómitos	N=154 5.8%	N=154 7.8%	N=137 2.9%	N=137 2.2%	N=135 4.4%	N=129 4.7%
Diarrea	6.5%	5.8%	7.3%	7.3%	3.7%	3.9%
irritabilidad	3.9%	5.2%	2.9%	4.4%	8.1%	5.4%

\* Temperatura  $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$  [ $38.1^{\circ}\text{C}$ ] rectal equivalente obtenida añadiendo 1 grado F a las temperaturas ótica y oral y 2 grados F a las temperaturas axilares.

### 3.8.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado los siguientes eventos adversos durante el uso posterior a la aprobación de RotaTeq a partir de los reportes al Sistema de Información de Eventos Adversos debido a Vacunas (VAERS, por sus siglas en inglés).

El reporte de los eventos adversos después de la vacunación a VAERS es voluntario, y no se conoce el número de dosis de la vacuna administrada; por lo tanto, no siempre es posible estimar con confiabilidad la frecuencia de los eventos adversos o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna utilizando la información de VAERS.

En la experiencia posterior a la comercialización, se han informado los siguientes eventos adversos después del uso de RotaTeq:

*Trastornos del sistema inmunitario:*

Reacción anafiláctica

*Trastornos gastrointestinales:*

Intususcepción (incluida la muerte)

Hematoquecia

Gastroenteritis con diseminación viral de la vacuna en infantes con Enfermedad por Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID)

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Urticaria

Angioedema

*Infecciones e infestaciones:*

Enfermedad de Kawasaki

Transmisión de las cepas del virus de la vacuna a partir del receptor de la vacuna a contactos no vacunados.

#### Estudios Observacionales de Vigilancia de Seguridad Posteriores a la Comercialización

Se evaluó la asociación temporal entre la vacunación con RotaTeq y la intususcepción en el programa de Monitoreo de la Seguridad en la Inmunización Rápida Posterior a la Autorización (PRISM, por sus siglas en inglés), un programa de vigilancia activa electrónica compuesto de 3 planes de seguro de salud de EE. UU.

Se evaluaron más de 1.2 millones de vacunaciones con RotaTeq (507,000 de las cuales fueron primeras dosis) administradas a infantes de 5 a 36 semanas de edad. Desde el 2004 hasta el 2011, se identificaron casos potenciales de intususcepción en el entorno de pacientes hospitalizados o en el departamento de emergencia, y las exposiciones a la vacuna se identificaron a través de un procedimiento electrónico y códigos de diagnóstico. Se revisaron los registros médicos para confirmar la intususcepción y el estado de la vacunación contra el rotavirus.

Se evaluó el riesgo de intususcepción utilizando un intervalo de riesgo de autocontrol y diseños de cohorte, con ajuste para la edad. Se evaluaron ventanas de riesgo de 1-7 y 1-21 días. Se observaron casos de intususcepción en asociación temporal dentro de 21 días después de la primera dosis de RotaTeq, con una acumulación de casos en los primeros 7 días. Basado en los resultados, aproximadamente 1 a 1.5 casos en exceso de intususcepción ocurren cada 100,000 infantes vacunados en EE. UU. dentro de los 21 días después de la primera dosis de RotaTeq. En el primer año de vida, la tasa de fondo de hospitalizaciones por intususcepción en EE. UU. se ha estimado en aproximadamente 34 por 100,000 infantes.

En un estudio observacional de cohortes, prospectivo y anterior que se realizó después de la comercialización utilizando una amplia base de datos de reclamaciones médicas de los EE. UU., se analizaron los riesgos de intususcepción o de enfermedad de Kawasaki, que resultaron en visitas al departamento de emergencias u hospitalizaciones durante los 30 días después de cualquier dosis de la vacuna, entre 85,150 infantes que recibieron una o más dosis de RotaTeq desde Febrero de 2006 a Marzo de 2009.

Se revisaron las historias médicas para confirmar dichos diagnósticos. La evaluación incluyó grupos de control concurrentes (n = 62,617) e históricos (n=100,000 de 2001-2005) de infantes

que recibieron la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (DTaP) pero no RotaTeq.

Se compararon casos confirmados de intususcepción en el grupo de RotaTeq con los casos en el grupo de control concurrente de DTaP y en el grupo de control histórico. Los datos se analizaron después de la dosis 1 y después de cualquier dosis, en ventanas de riesgo de 7 días y 30 días. No se observó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de intususcepción después de la vacunación con RotaTeq.

Se identificó un caso confirmado de enfermedad de Kawasaki (23 días después de la dosis 3) entre los infantes vacunados con RotaTeq y un caso confirmado de enfermedad de Kawasaki (22 días después de la dosis 2) entre los controles concurrentes de DTaP (riesgo relativo = 0.7; IC de 95%: 0.01-55.56).

Además, se monitoreó la seguridad general mediante una investigación electrónica de la base de datos automatizada de registros para todas las visitas al departamento de emergencias y las hospitalizaciones en el periodo de 30 días después de cada dosis de RotaTeq en comparación con: 1) días 31-60 después de cada dosis de RotaTeq (controles autoemparejados) y 2) el periodo de 30 días después de cada dosis de la vacuna DTaP (subconjunto de control histórico del 2004-2005, n=40,000). En los análisis de seguridad que evaluaron múltiples ventanas de seguimiento después de la vacunación (días: 0-7, 1-7, 8-14 y 0-30), no se identificaron problemas de seguridad para los infantes vacunados con RotaTeq cuando se comparó con los controles autoemparejados y el subconjunto de control histórico.

#### Información de Eventos Adversos

Se debe indicar a los padres o tutores que informen sobre cualquier reacción adversa al profesional de la salud.

Los profesionales de la salud deben informar todos los eventos adversos a Merck Sharp & Dohme Perú al 411-5100.

Se recomienda a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

### 3.9 SOBREDOSIS

Hubo informes posteriores a la comercialización de infantes que recibieron más de una dosis o una dosis de reemplazo de RotaTeq después de la regurgitación [*ver Dosis y Vía de Administración (3.2.2)*]. En la experiencia limitada posterior a la comercialización de la sobredosis informada, los eventos adversos informados después de la administración incorrecta de dosis mayores a las recomendadas de RotaTeq fueron similares a los eventos observados con la dosis y el esquema aprobado.

## 4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### DESCRIPCIÓN

RotaTeq es una vacuna oral, pentavalente que contiene 5 rotavirus reasortantes vivos. Se aislaron las cepas progenitoras de rotavirus reasortantes de hospederos humanos y bovinos. Cuatro cepas reasortantes de rotavirus expresan una de las proteínas de la cápside externa (G1, G2, G3 o G4) de la cepa progenitora del rotavirus humano y la proteína de unión (tipo P7) de la cepa progenitora de rotavirus de bovino. La quinta cepa reasortante de virus expresa la proteína de unión, P1A (genotipo P[8]), en adelante denominada como tipo P1A[8], de la cepa progenitora del rotavirus humano y la proteína de la cápside externa del tipo G6 de la cepa progenitora del rotavirus de bovino (ver cuadro 7).

Cuadro 7

Nombre del Reasortante	Composición de las Cepas progenitoras del Rotavirus Humano y de las Proteínas de Superficie Externa	Composición de la Cepa Progenitora del Rotavirus de Bovino y de las Proteínas de Superficie Externa	Composición de las Proteínas de Superficie Externa Reasortantes (Componente del Rotavirus Humano en Negrita)	Niveles de Dosis Mínimas ( $10^6$ unidades infecciosas)
G1	WI79 – G1P1A[8]	WC3 - G6, P7[5]	<b>G1P7[5]</b>	2.2
G2	SC2 – G2P2[6]		<b>G2P7[5]</b>	2.8
G3	WI78 – G3P1A[8]		<b>G3P7[5]</b>	2.2
G4	BrB – G4P2[6]		<b>G4P7[5]</b>	2.0
P1A[8]	WI79 – G1P1A[8]		<b>G6P1A[8]</b>	2.3

Los reasortantes se propagan en células Vero utilizando técnicas estándar de cultivo celular en ausencia de agentes antifúngicos.

Los reasortantes se suspenden en una solución estabilizadora tamponada.

En el proceso de fabricación de RotaTeq, se utiliza un material derivado de porcino. Se ha detectado ADN de circovirus porcinos (PCV) 1 y 2 en RotaTeq. Se desconoce si PCV-1 y PCV-2 causan enfermedad en los seres humanos.

RotaTeq es un líquido claro, amarillo pálido que puede tener un tinte rosado.

El tubo dosificador de plástico y la tapa no contienen látex.

#### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El rotavirus es una de las principales causas de gastroenteritis aguda severa en infantes y niños pequeños, con más del 95% de estos niños infectados cuando tienen 5 años de edad. Los casos más severos ocurren entre infantes y niños pequeños entre los 6 meses y los 24 meses de edad.

#### Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo inmunológico exacto por el cual RotaTeq protege contra la gastroenteritis por rotavirus [ver Información Clínica Sobre Seguridad o Estudios Clínicos (4.1.6)]. RotaTeq es una vacuna viral viva que se replica en el intestino delgado e induce la inmunidad.

#### 4.1 INFORMACIÓN CLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS

En total, 73,086 infantes fueron randomizados en 4 estudios controlados con placebo y de fase 3 realizados en 12 países en 4 continentes. La información que demuestra la eficacia de RotaTeq en la prevención de la gastroenteritis por rotavirus proviene de 7,744 de dichos infantes de EE.UU. (incluidas las Naciones de los Navajos y los Apaches Montaña Blanca). Finlandia y Japón que fueron enrolados en 3 de estos estudios: en el Estudio 006, Estudio 007, y el Estudio 029. Un cuarto ensayo, Estudio 009, proporcionó evidencia clínica que respalda la estabilidad de la fabricación y contribuyó con información para la evaluación de la seguridad general.

La distribución racial del subconjunto de eficacia fue la siguiente: blanca (RotaTeq 61%, placebo 62%), hispano-americana (RotaTeq 9%, placebo 8%), negra (2% en ambos grupos), multirracial (4% en ambos grupos), asiática (10% en ambos grupos), nativa americana (13% en ambos grupos) y otras (<1% en ambos grupos). La distribución por sexos fue 52% de sexo masculino y 48% de sexo femenino en ambos grupos de vacunación.

Las evaluaciones de la eficacia en estos estudios incluyeron lo siguiente: 1) Prevención de cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus; 2) Prevención de la gastroenteritis severa por rotavirus, según lo definido por un sistema de calificación clínica; y 3) Disminución de las hospitalizaciones debidas a gastroenteritis por rotavirus.

La vacuna se administró en un esquema de tres dosis a infantes saludables, la primera dosis se administró entre las 6 y 12 semanas de edad y le siguieron dos dosis adicionales que se administraron en intervalos de 4 a 10 semanas. La edad de los infantes que recibieron la tercera dosis fue de 32 semanas o menos. No se permitió la administración de la vacuna oral contra la

polio; sin embargo, se podían administrar otras vacunas pediátricas de manera concomitante. Se permitió la lactancia en todos los estudios.

La definición de casos para la gastroenteritis por rotavirus que se utilizó para determinar la eficacia de la vacuna requirió que un participante cumpliera con los siguientes criterios clínicos y de laboratorio: (1) un número mayor o igual a 3 heces acuosas o más sueltas que lo normal dentro de un periodo de 24 horas y/o vómitos fuertes, y (2) detección del antígeno del rotavirus mediante inmunoensayo de enzimas (EIA) en una muestra de heces obtenida dentro de 14 días desde el inicio de los síntomas. La severidad de la gastroenteritis aguda por rotavirus se determinó mediante un sistema de puntaje clínico que tomó en cuenta la intensidad y la duración de los síntomas de fiebre, vómitos, diarrea y cambios en el comportamiento.

Los análisis de eficacia primarios incluyeron casos de gastroenteritis por rotavirus causada por algunos de los tipos G1, G2, G3, G4 (y los tipos G que contienen P1A8 (en el Estudio 029 únicamente)) que ocurrieron por lo menos 14 días después de la tercera dosis en la primera temporada de rotavirus posterior a la vacunación.

También se hicieron análisis para evaluar la eficacia de RotaTeq contra la gastroenteritis por rotavirus causada por algunos de los tipos G1, G2, G3 y G4 (y los tipos G que contienen P1A8 (en el Estudio 029 únicamente)) en cualquier momento después de la primera dosis en la primera temporada del rotavirus posterior a la vacunación entre infantes que recibieron por lo menos una vacunación (intención de tratamiento, ITT por sus siglas en inglés).

#### 4.1.1 Estudio de la Seguridad y la Eficacia contra el Rotavirus (Estudio 006)

La eficacia primaria contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus causada por los tipos naturales G1, G2, G3 o G4 en la primera temporada del rotavirus después de la vacunación fue 74.0% (IC de 95%: 66.8, 79.9) y la eficacia en ITT fue 60.0% (IC de 95%: 51.5, 67.1). La eficacia primaria contra la gastroenteritis severa por rotavirus causada por los tipos naturales G1, G2, G3 o G4 en la primera temporada del rotavirus después de la vacunación fue 98.0% (IC de 95%: 88.3, 100.0) y la eficacia en ITT fue 96.4% (IC de 95%: 86.2, 99.6). Ver cuadro 8.

**Cuadro 8: Eficacia de RotaTeq contra la gastroenteritis severa y de cualquier grado de severidad\* por G1-4 del rotavirus en la primera temporada del rotavirus post-vacunación en el Estudio 006**

	Según el Protocolo		Intención de Tratamiento <sup>†</sup>	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Participantes vacunados	2,834	2,839	2,834	2,839
	Casos de gastroenteritis			
Cualquier grado de severidad	82	315	150	371
Severo*	1	51	2	55
	% Eficacia estimada e (intervalo de confianza de 95%)			
Cualquier grado de severidad	74.0 (66.8, 79.9)		60.0 (51.5, 67.1)	
Severo*	98.0 (88.3, 100.0)		96.4 (86.2, 99.6)	

\* Gastroenteritis severa definida mediante un sistema de puntuación clínica basado en la intensidad y duración de los síntomas de fiebre, vómitos, diarrea y cambios en el comportamiento.

<sup>†</sup> El análisis ITT incluye a todos los participantes en la cohorte de eficacia que recibieron por lo menos una dosis de la vacuna.

También se demostró la eficacia de RotaTeq contra la enfermedad severa mediante una disminución en las hospitalizaciones debido a gastroenteritis por rotavirus entre todos los participantes enrolados en el Estudio 006. RotaTeq disminuyó las hospitalizaciones debido a gastroenteritis por rotavirus causada por los tipos G1, G2, G3 y G4 en los primeros dos años después de la tercera dosis en un 95.8% (IC de 95%: 90.5, 98.2). La eficacia en ITT en la disminución de las hospitalizaciones fue 94.7% (IC de 95%: 89.3, 97.3), según se muestra en el cuadro 9.

**Cuadro 9: Eficacia de RotaTeq en la disminución de las hospitalizaciones relacionadas con el G1-4 del rotavirus en el Estudio 006**

	Según el protocolo		Intención de tratamiento*	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Participantes vacunados	34,035	34,003	34,035	34,003
Número de hospitalizaciones	6	144	10	187
% Eficacia estimada e (Intervalo de confianza de 95%)	95.8 (90.5, 98.2)		94.7 (89.3, 97.3)	

\* El análisis ITT incluye a todos los participantes que recibieron por lo menos una dosis de la vacuna.

#### 4.1.2 Estudio 007

La eficacia primaria contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus causada por los tipos naturales G1, G2, G3 o G4 en la primera temporada del rotavirus después de la vacunación fue 72.5% (IC de 95%: 50.6, 85.6) y la eficacia en ITT fue 58.4% (CI de 95%: 33.8, 74.5). La eficacia primaria contra la gastroenteritis severa por rotavirus causada por los tipos naturales G1, G2, G3 o G4 en la primera temporada del rotavirus después de la vacunación fue 100% (IC de 95%: 13.0, 100.0) y la eficacia en ITT contra la enfermedad severa por rotavirus fue 100% (IC de 95%: 30.2, 100.0), según se muestra en el cuadro 10.

**Cuadro 10: Eficacia de RotaTeq contra la gastroenteritis severa y de cualquier grado de severidad\* por G1-4 del rotavirus en la primera temporada del rotavirus posterior a la vacunación en el Estudio 007**

	Según el protocolo		Intención de tratamiento <sup>†</sup>	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Participantes vacunados	650	660	650	660
Casos de gastroenteritis				
Cualquier grado de severidad	15	54	27	64
Severo*	0	6	0	7
% Eficacia estimada e (intervalo de confianza de 95%)	72.5 (50.6, 85.6)		58.4 (33.8, 74.5)	
Cualquier grado de severidad	100.0 (13.0, 100.0)		100.0 (30.2, 100.0)	
Severo*				

\* Gastroenteritis severa definida mediante un sistema de calificación clínica basado en la intensidad y duración de los síntomas de fiebre, vómitos, diarrea y cambios en el comportamiento.

† El análisis de ITT incluye a todos los participantes en la cohorte de eficacia que recibieron por lo menos una dosis de la vacuna.

#### 4.1.3 Múltiples Temporadas de Rotavirus

Se evaluó la eficacia de RotaTeq en una segunda temporada del rotavirus en un estudio único (Estudio 006). La eficacia contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus causada por los tipos del rotavirus G1, G2, G3 y G4 en las dos temporadas del rotavirus después de la vacunación fue 71.3% (IC de 95%: 64.7, 76.9). La eficacia de RotaTeq en la prevención de los casos que ocurrieron únicamente durante la segunda temporada del rotavirus después de la vacunación fue 62.6% (IC de 95%: 44.3, 75.4). No se evaluó la eficacia de RotaTeq después de la segunda temporada posterior a la vacunación.

#### 4.1.4 Gastroenteritis por Rotavirus Independientemente del Tipo

Los tipos del rotavirus identificados en el subconjunto de eficacia del Estudio 006 y el Estudio 007 fueron G1P1A[8]; G2P1[4]; G3P1A[8]; G4P1A[8] y G9P1A[8].

En el Estudio 006, la eficacia de RotaTeq contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus natural independientemente del tipo fue 71.8% (IC de 95%: 64.5, 77.8), y la eficacia contra la enfermedad severa por rotavirus fue 98.0% (IC de 95%: 88.3, 99.9). La eficacia en ITT a partir de la dosis 1 fue 50.9% (IC de 95%: 41.6, 58.9) para cualquier grado de severidad de la enfermedad por rotavirus y fue 96.4% (IC de 95%: 86.3, 99.6) para la enfermedad severa por rotavirus.

En el Estudio 007, la eficacia primaria de RotaTeq contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus independientemente del tipo fue 72.7% (IC de 95%: 51.9, 85.4) y la eficacia contra la enfermedad severa por rotavirus fue 100% (IC de 95%: 12.7, 100). La eficacia en ITT a partir de la dosis 1 fue 48.0% (IC de 95%: 21.6, 66.1) para cualquier grado de severidad de la enfermedad por rotavirus, y fue 100% (IC de 95%: 30.4, 100.0) para la enfermedad severa por rotavirus.

#### 4.1.5 Gastroenteritis por Rotavirus por Tipo

La eficacia contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus por tipo fue evaluada en el Estudio 006 y Estudio 029. El análisis de eficacia del Estudio 006 cohorte se muestra en el cuadro 11.

**Cuadro 11: Eficacia específica por tipo de RotaTeq contra cualquier grado de severidad de la gastroenteritis por rotavirus entre infantes en la eficacia del Estudio 006 cohorte en la primera temporada del rotavirus después de la vacunación (Según el Protocolo)**

Tipo identificado mediante PCR	Número de casos		% de eficacia (Intervalo de confianza de 95%)
	RotaTeq (N=2,834)	Placebo (N=2,839)	
G1P1A[8]	72	286	74.9 (67.3, 80.9)
G2P1[4]	6	17	63.4 (2.6, 88.2)
G3P1A[8]	1	6	NS
G4P1A[8]	3	6	NS
G9P1A[8]	1	3	NS
No identificado*	11	15	NS

N = número de pacientes vacunados

NS = no significativo

\* Incluye muestras positivas al antígeno del rotavirus donde no se pudo identificar el tipo específico mediante PCR.

Se realizaron análisis adicionales para evaluar la eficacia en la prevención de la gastroenteritis por rotavirus debido a G9P1A[8].

- En el Estudio 029 (un estudio de Fase 3, randomizado, en ciego, controlado con placebo realizado en Japón), la eficacia en el punto final primario pre-especificado (gastroenteritis por rotavirus causada por los serotipos G1, G2, G3, G4, y serotipos G asociados con el serotipo P1A[8] (por ejemplo, G9)) fue 74.5% (IC de 95%: 39.9, 90.6). La gastroenteritis asociada con G9P1A[8] se observó en 0/356 y 5/354 participantes en los grupos de RotaTeq y placebo, respectivamente (100% (IC de 95%: -9.0, 100)).
- En un análisis post hoc de la información de uso de asistencia sanitaria de 68,038 infantes (RotaTeq 34,035 y placebo 34,003) en el Estudio 006, utilizando una definición de caso que incluyó la confirmación mediante cultivo, la hospitalización y las visitas a los departamentos de emergencia por gastroenteritis por rotavirus, los casos a causa de G9P1A[8] disminuyeron (RotaTeq 0 casos: placebo 14 casos) en 100% (IC de 95%: 69.6, 100.0).

#### 4.1.6 Inmunogenicidad

No se ha establecido una relación entre las respuestas de anticuerpos a RotaTeq y la protección contra la gastroenteritis por rotavirus. En los estudios de fase 3, 92.9% a 100% de 439 receptores de RotaTeq lograron un aumento triple o mayor en IgA antirotavirus en suero después de un régimen de tres dosis en comparación con 12.3% - 20.0% de 397 receptores del placebo.

## 5 DATOS FARMACÉUTICOS

### 5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Sacarosa, citrato de sodio dihidratado, fosfato sódico monobásico monohidratado, hidróxido de sodio, polisorbato-80, diluyente de rotavirus y medio LPKM-3.

**5.2 INCOMPATIBILIDADES**

No conocido.

**5.3 VIDA ÚTIL**

No utilizar el producto luego de la fecha de expira impresa en el envase.

**5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Consérvese y transportese en refrigeración entre 2°C y 8°C. Protéjase de la luz.

RotaTeq debe administrarse tan pronto como sea posible después de retirarlo de la refrigeración.

**5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Caja que contiene 1 tubo de polietileno de baja densidad incoloro por 2mL.

**5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL**

RotaTeq debe eliminarse en envases aprobados para residuos biológicos, de acuerdo con las regulaciones locales.

**NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA**

MERCK SHARP & DOHME PERÚ S.R.L.

TELEFONO: 411-5100

**FECHA DE REVISIÓN: 02/2017**