
Rotarix

Versión: Panamá, basada en último resumen de características de la EMA aprobado el 17 abril del 2018 bajo procedimiento EMEA/H/C/000639/N/0104.

Rotarix

VACUNA CONTRA ROTAVIRUS

1. Nombre del Producto Medicinal

ROTARIX suspensión oral en aplicador oral previamente llenado

Vacuna del rotavirus, vivo

2. Composición Cualitativa y Cuantitativa

1 dosis (1.5 ml) contiene:

Cepa RIX4414 del rotavirus humano (vivo, atenuado) * no menos de $10^{6.0}$ DICC₅₀

*Producida en células Vero

Excipiente con efecto conocido:

Este producto contiene 1073 mg de sacarosa (ver la sección 4.4)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. Presentación Farmacéutica

Suspensión oral.

ROTARIX es un líquido transparente e incoloro.

4. Particularidades Clínicas

4.1 Indicaciones terapéuticas

ROTARIX está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis debida a una infección por rotavirus (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

El uso de **ROTARIX** debe estar basado en las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y Método de Administración

Posología

El esquema de vacunación consta de dos dosis. La primera dosis debe ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. La pauta de vacunación debería ser administrada preferentemente antes de las 16 semanas de edad, pero debe estar finalizada a las 24 semanas de edad. La serie de la vacunación deberá ser administrada preferentemente antes de las 16 semanas de edad, pero debe ser completada para las 24 semanas de edad.

ROTARIX se puede administrar con la misma posología a niños prematuros de 27 semanas o más de gestación (ver secciones 4.8 y 5.1).

En ensayos clínicos, se ha observado raramente que se escupa o regurgite la vacuna y en tales circunstancias, no se administró ninguna dosis de sustitución. Sin embargo, en el caso improbable de que un niño escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de la vacuna, se puede administrar una única dosis de sustitución en la misma visita.

Se recomienda que los lactantes que reciben una primera dosis de **ROTARIX** completen el régimen de 2 dosis con **ROTARIX**. No hay datos sobre la seguridad, inmunogenicidad o eficacia cuando se administra **ROTARIX** como primera dosis y otra vacuna antirrotavirus como segunda dosis o viceversa.

Población Pediátrica

No se debe utilizar **ROTARIX** en niños mayores de 24 semanas de edad.

Método de Administración

ROTARIX es sólo para uso oral.

ROTARIX no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna de rotavirus.

Historia de invaginación intestinal.

Sujetos con malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal que podría predisponer a una invaginación intestinal.

Sujetos con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) (ver sección 4.8).

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.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso

Se recomienda que la vacunación vaya precedida de una revisión de la historia clínica, en particular respecto a las contraindicaciones, y de una exploración física.

No hay datos sobre la seguridad y eficacia de **ROTARIX** en lactantes 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.

A modo de precaución, los profesionales sanitarios deben hacer un seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal grave, vómitos persistentes, heces con sangre, sensación de repleción

abdominal, y/o fiebre alta) puesto que los resultados de los estudios observacionales de seguridad indican un aumento del riesgo de invaginación intestinal, principalmente en los 7 primeros días tras la vacunación frente a rotavirus (ver sección 4.8). Se debe advertir a los padres/tutores que notifiquen inmediatamente estos síntomas al profesional sanitario.

Para sujetos con predisposición a la invaginación intestinal, ver sección 4.3.

No se espera que las infecciones asintomáticas y ligeramente sintomáticas producidas por el VIH afecten a la seguridad o a la eficacia de **ROTARIX**. Un ensayo clínico realizado en un número limitado de niños VIH positivos asintomáticos o ligeramente sintomáticos, no mostró problemas de seguridad aparentes (ver sección 4.8).

Se deben valorar cuidadosamente los potenciales beneficios y riesgos de la vacunación antes de la administración de **ROTARIX** a niños que padecen o se piensa que pueden padecer una inmunodeficiencia.

Se sabe que el virus vacunal se excreta en heces después de la vacunación 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 enfermedades cancerosas, o que sufran algún tipo de inmunodeficiencia o que reciban tratamiento inmunosupresor.

Los contactos de niños recientemente vacunados deben cuidar su higiene personal (p.ej. lavarse las manos después de cambiar los pañales).

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo 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 sección 5.1).

Actualmente se desconoce el alcance de la protección que podría proporcionar **ROTARIX** frente a otras cepas de rotavirus que no han circulado en los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos a partir de los que se han derivado los resultados de eficacia fueron realizados en Europa, América Central y del Sur, África y Asia (ver sección 5.1).

ROTARIX no protege frente a la gastroenteritis producida por otros patógenos distintos de rotavirus.

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

ROTARIX no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.

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

4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras

Formas de Interacción

ROTARIX puede administrarse de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis de célula completa (DTPw), vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis acelular (DTPa), vacuna anti-Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna antineumocócica conjugada y vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C. Los ensayos clínicos demuestran que no se ven afectados las respuestas inmunitarias ni los perfiles de seguridad de las vacunas administradas.

La administración concomitante de **ROTARIX** con la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) no modifica la respuesta inmunitaria de los antígenos de polio. Aunque la administración concomitante de la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrotavirus, en un ensayo clínico con más de 4.200 pacientes que recibieron **ROTARIX** concomitantemente con VPO se demostró que se mantiene la protección clínica frente a gastroenteritis grave por rotavirus.

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

4.6 Fertilidad, embarazo, lactancia

ROTARIX no está destinada para su administración en adultos. No hay datos de su administración durante el embarazo ni durante la lactancia.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar

máquinas.

No procede.

4.8 Reacciones Adversas.

Resumen del Perfil de Seguridad

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de los ensayos clínicos realizados tanto con la formulación liofilizada como con la formulación líquida de **ROTARIX**. En un total de cuatro ensayos clínicos, se administraron aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de **ROTARIX** a aproximadamente 1.900 lactantes. Estos ensayos han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable al de la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés ensayos clínicos, se administraron aproximadamente 106.000 dosis de **ROTARIX** (formulación liofilizada o líquida) a aproximadamente 51.000 lactantes.

En tres ensayos clínicos controlados frente a placebo (Finlandia, India y Bangladés), en los que **ROTARIX** se administró sola (la administración de las vacunas pediátricas sistemáticas fue escalonada), la incidencia y la gravedad de los acontecimientos solicitados recogidos 8 días después de la vacunación), diarrea, vómitos, pérdida de apetito, fiebre, irritabilidad y tos/goteo nasal no fueron significativamente diferentes en el grupo que recibió **ROTARIX** cuando se comparó con el grupo que recibió placebo. No se observó un aumento en la incidencia o la gravedad de estos acontecimientos tras la administración de la segunda dosis.

En un análisis conjunto de diecisiete ensayos clínicos controlados frente a placebo (Europa, Norteamérica, Latinoamérica, Asia, África), incluyendo ensayos en los que **ROTARIX** fue coadministrada con vacunas pediátricas sistemáticas (ver sección 4.5), se consideró que las siguientes reacciones adversas (recogidas 31 días después de la vacunación) estaban posiblemente relacionadas con la vacunación.

Tabla de Reacciones Adversas

Las reacciones adversas notificadas se listan de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Las frecuencias se notifican como sigue:

Muy frecuentes	(≥ 1/10)
Frecuentes	(≥ 1/100 a <1/10)
Poco frecuentes	(≥ 1/1.000 a <1/100)
Raras	(≥ 1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras	(< 1/10.000)

Clase de órgano del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Dolor abdominal, flatulencia
	Muy raras	Invaginación intestinal (ver sección 4.4)
	Frecuencia no conocida*	Hematoquecia
	Frecuencia no conocida*	Gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en niños con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de Administración	Frecuentes	Irritabilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida*	Apnea en lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación (ver sección 4.4)
*Debido a que estos acontecimientos se notificaron espontáneamente, no es posible estimar su frecuencia de forma fiable.		

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Invaginación Intestinal

Los resultados de los estudios observacionales de seguridad realizados en varios países indican que las vacunas antirrotavirus conllevan un aumento del riesgo de invaginación intestinal, principalmente en los 7 primeros días tras la vacunación. Se han observado hasta 6 casos adicionales por cada 100.000 lactantes en estos países respecto a la incidencia basal de 25 a 101 casos por cada 100.000 lactantes (menores de un año de edad) por año, respectivamente.

Se dispone de evidencia limitada de un menor incremento del riesgo tras la segunda dosis.

No está claro si, con periodos de seguimiento más prolongados, las vacunas antirrotavirus afectarían a la incidencia global de la invaginación intestinal (ver sección 4.4).

Otras Poblaciones Especiales

Seguridad en Niños Prematuros

En un ensayo clínico se administró la formulación liofilizada de **ROTARIX** a 670 niños prematuros de 27 a 36 semanas de edad gestacional y se administró placebo a 339. La primera dosis se administró a las 6 semanas después de nacer. Se observaron reacciones adversas graves en un 5.1% de los niños que recibieron **ROTARIX** frente al 6.8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otros efectos adversos fueron similares en los niños que recibieron **ROTARIX** y en los que recibieron placebo.

No se notificó ningún caso de invaginación intestinal.

Seguridad en Niños con Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

En un ensayo clínico se administró la formulación liofilizada de **ROTARIX** o placebo a 100 niños con infección por VIH. El perfil de seguridad fue similar entre los niños que recibieron **ROTARIX** y los que recibieron placebo.

Reporte de las Reacciones Adversas Sospechadas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

4.9 Sobredosis

Se han notificado algunos casos de sobredosis. En general, el perfil de acontecimientos adversos notificado en esos casos fue similar al observado tras la administración de la dosis recomendada de **ROTARIX**.

5. propiedades Farmacológicas

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas frente a la diarrea por rotavirus, código ATC: J07BH01

Eficacia Protectora de la Formulación Liofilizada

En los ensayos clínicos, se demostró la eficacia frente a la gastroenteritis producida por los genotipos más comunes de rotavirus G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] y G9P [8]. Además, se ha demostrado la eficacia frente a los genotipos poco comunes de rotavirus G8P [4] (gastroenteritis grave) y G12P [6] (cualquier forma de gastroenteritis). Estas cepas circulan actualmente por todo el mundo.

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

La gravedad de la gastroenteritis se definió de acuerdo con dos criterios diferentes:

- 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 o
- La definición de caso clínico según el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La protección clínica se evaluó en la cohorte PP para la eficacia, que incluye a todos los sujetos de la cohorte PP para la seguridad que entraron en el periodo correspondiente de seguimiento de la eficacia.

Eficacia protectora en Europa

Un ensayo clínico realizado en Europa evaluó la administración de **ROTARIX** de acuerdo con diferentes esquemas europeos (2, 3 meses; 2, 4 meses; 3, 4 meses; 3, 5 meses) en 4000 sujetos.

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:

	1er año de vida ROTARIX N = 2572 Placebo N = 1302	2º año de vida ROTARIX N = 2554 Placebo N = 1295		
Eficacia de la vacuna (%) frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a gastroenteritis severa por rotavirus [IC 95%]				
Genotipo	Cualquiera severidad	Severa†	Cualquiera severidad	Severa†
G1P [8]	95.6 [87.9; 98.8]	96.4 [85.7; 99.6]	82.7 [67.8; 91.3]	96.5 [86.2; 99.6]
G2P [4]	62.0* [<0.0; 94.4]	74.7* [<0.0; 99.6]	57.1 [<0.0; 82.6]	89.9 [9.4; 99.8]
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]
Cepa con el 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 circulante	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 circulante	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 circulante	100 [81.8; 100]		92.2 [65.6; 99.1]	
† La gastroenteritis severa fue definida como de un puntaje de ≥11 en la escala de Vesikari.				
* No estadísticamente significativo (p ≥0.05). Estos datos se deberán interpretar con cautela.				

La eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó progresivamente junto con la gravedad de la enfermedad, alcanzando el 100% (IC 95%: 84.7-100) para puntuaciones ≥ 17 puntos en la escala Vesikari.

Eficacia Protectora en América Latina

Un ensayo clínico realizado en Latinoamérica evaluó **ROTARIX** en más de 20.000 sujetos. La gravedad de la gastroenteritis (GE) se definió de acuerdo con los criterios de la OMS. La eficacia protectora de la vacuna frente a gastroenteritis grave por rotavirus (RV) que requirió hospitalización y/o rehidratación en un centro médico y la eficacia genotipo-específica de la vacuna después de dos dosis de **ROTARIX** se presentan en la siguiente tabla:

Genotipo	Severidad de la gastroenteritis por rotavirus † (1er año de vida) ROTARIX N = 9009 Placebo N = 8858	Severidad de la gastroenteritis por rotavirus † (2º año de vida) ROTARIX N = 7175 Placebo N = 7062
	Eficacia (%) [95% CI]	
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]
Cepa con genotipo P [8]	90.9 [79.2; 96.8]	79.5 [67.0; 87.9]
† La gastroenteritis severa por rotavirus se definió como un episodio de diarrea con o sin vómitos que requirió hospitalización y/o rehidratación en un centro médico (criterio de la OMS).		
* Estadísticamente no significativo (p ≥ 0.05). Estos datos se deben interpretar con cautela.		
# 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 ensayos de eficacia*, ha mostrado una eficacia del 71.4% (IC 95%: 20.1-91.1) frente a gastroenteritis grave por rotavirus (escala de Vesikari ≥11) causada por rotavirus del genotipo G2P [4], durante el primer año de vida.

* En estos ensayos, la eficacia estimada y los intervalos de confianza fueron respectivamente: 100% (IC 95%: -1.858-100), 100% (IC 95%: 21.1-100), 45.4% (IC 95%: -81.5-86.6), 74.7 (IC 95%: -386.2-99.6). No se dispone de un valor estimado de la eficacia para el ensayo que falta.

Eficacia Protectora en África

Un ensayo clínico realizado en África (**ROTARIX**: N = 2.974; placebo: N = 1.443) evaluó la administración de **ROTARIX** aproximadamente a las 10 y 14 semanas de edad (2 dosis) o a las 6, 10 y 14 semanas de edad (3 dosis). La eficacia de la vacuna frente a la gastroenteritis grave por rotavirus durante el primer año de vida fue del 61.2% (IC 95%: 44.0-73.2). La eficacia protectora de la vacuna (dosis agrupadas) observada frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a la gastroenteritis grave por rotavirus se presenta en la siguiente tabla:

Genotipo	Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus ROTARIX N=2974 Placebo N=1443	Gastroenteritis grave por rotavirus† ROTARIX N=2974 Placebo N=1443
	Eficacia (%) [IC 95%]	
G1P [8]	68.3 [53.6; 78.5]	56.6 [11.8; 78.8]
G2P [4]	49.3 [<0.0; 87.7]	83.8 [9.6; 98.4]
G3P [8]	43.4* [8.3; 99.7]	51.5* [<0.0; 96.5]
G8P [4]	38.7* [<0.0; 67.8]	63.6 [5.9; 86.5]
G9P [8]	41.8* [<0.0; 72.3]	56.9* [<0.0; 85.5]
G12P [6]	48.0 [9.7; 70.0]	55.5* [<0.0; 82.2]
Cepa con genotipo P [4]	39.3 [7.7; 59.9]	70.9 [37.5; 87.0]
Cepa con genotipo P [6]	46.6 [9.4; 68.4]	55.2* [<0.0; 81.3]
Cepa con genotipo P [8]	61.0 [47.3; 71.2]	59.1 [32.8; 75.3]
† La gastroenteritis severa se definió como ≥11 puntos en la escala Vesikari		
* Estadísticamente no significativo (p ≥ 0.05). Estos datos se deben interpretar con cautela		

Eficacia Mantenido hasta los 3 Años de Edad en Asia

En un ensayo clínico realizado en Asia (Hong Kong, Singapur y Taiwán) (cohorte total vacunada: **ROTARIX**: N = 5359; placebo: N = 5349) se evaluó la administración de **ROTARIX** según esquemas diferentes (2, 4 meses de edad; 3, 4 meses de edad).

Durante el primer año, desde las dos semanas tras la Dosis 2 hasta el primer año de edad, la notificación de gastroenteritis grave por rotavirus producida por los rotavirus salvajes circulantes fue significativamente menor en el grupo **ROTARIX** en comparación con el grupo placebo (0.0% frente a 0.3%), con una eficacia vacunal del 100% (IC 95%: 72.2-100).

La eficacia protectora de la vacuna frente a la gastroenteritis grave por rotavirus hasta los dos años de edad después de dos dosis de **ROTARIX** se presenta en la siguiente tabla:

Eficacia hasta los 2 años de edad ROTARIX N = 5263 Placebo N = 5256	
Eficacia de la vacuna (%) contra la gastroenteritis severa por rotavirus (95% CI)	
Genotipo	Severa†
G1P [8]	100 [80.8; 100]
G2P [4]	100* <0.0; 100]
G3P [8]	94.5 [64.9; 99.9]
G9P [8]	91.7 [43.8; 99.8]
Cepa del genotipo P [8]	95.8 [83.8; 99.5]
Cepas de rotavirus circulantes	96.1 [85.1; 99.5]
Eficacia vacunal (%) frente a la gastroenteritis por rotavirus que requiere hospitalización y/o rehidratación en un centro médico (IC 95%)	
Cepas de rotavirus circulantes	94.2 (82.2; 98.8)
† La gastroenteritis severa se definió como ≥11 puntos en la escala Vesikari	
* Estadísticamente no significativo (p ≥ 0.05). Estos datos se deben interpretar con cautela	

Durante el tercer año de vida no hubo casos de gastroenteritis grave por rotavirus en el grupo **ROTARIX** (N=4.222) frente a 13 casos (0.3%) en el grupo placebo (N=4.185). La eficacia vacunal fue del 100% (IC 95%: 67.5-100). Los casos de gastroenteritis grave por rotavirus fueron producidos por las cepas de rotavirus G1P [8], G2P [4], G3P [8] y G9P [8]. La incidencia de gastroenteritis grave por rotavirus asociada a los genotipos individuales fue demasiado baja como para determinar la eficacia. La eficacia frente a la gastroenteritis grave por rotavirus que requiere hospitalización fue del 100% (IC 95%: 72.4-100).

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 Inmune

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 siguiente tabla muestra el porcentaje de sujetos inicialmente seronegativos frente a rotavirus (títulos de anticuerpos IgA < 20 U/ml) (mediante ELISA) con títulos de anticuerpos IgA séricos antirrotavirus ≥20U/ml de uno a dos meses después de la segunda dosis de vacuna o placebo tal y como se ha observado en diferentes ensayos con la formulación liofilizada de **ROTARIX**.

Pauta	Ensayos realizados en	Vacuna		Placebo	
		N	% de ≥20U/ml [IC 95%]	N	% de ≥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]
10, 14 semanas y 6, 10, 14 semanas (agrupadas)	Sudáfrica, Malawi	221	54.4 [51.6; 64.9]	111	22.5 [15.1; 31.4]

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

Respuesta Inmune en Infantes Prematuros

En un ensayo clínico realizado en niños prematuros, nacidos a las 27 semanas o más de gestación, se evaluó la inmunogenicidad de **ROTARIX** en un subgrupo de 147 sujetos y se demostró que **ROTARIX** es inmunogénica en esta población; un mes después de la segunda dosis de la vacuna, el 85.7% (IC 95%: 79.0-90.9) de los sujetos alcanzaron títulos de anticuerpos IgA anti-rotavirus en suero ≥20U/ml (por ELISA).

Efectividad

En estudios observacionales, se demostró la efectividad de la vacuna frente a gastroenteritis grave que conlleva hospitalización debida a los genotipos comunes de rotavirus G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] y G9P [8], así como

también a los genotipos menos comunes de rotavirus G9P [4] y G9P [6]. Estas cepas están circulando por todo el mundo.

Efectividad tras 2 Dosis para Prevenir la GERV que Conlleva Hospitalización

Países (Periodos)	Rango de edad	N ⁽¹⁾ (casos /controles)	Cepas	Efectividad % [IC 95%]
Países de renta alta				
Bélgica 2008-2010 ⁽²⁾	< 4 a	160/198	Todas	90 [81; 95]; 91 [75; 97]
	3-11 m			
	< 4 a	41/53	G1P [8]	95 [78; 99]
	< 4 a	80/103	G2P [4]	85 [64; 94]; 83 [11; 96] (3)
	< 4 a	12/13	G3P [8]	87* [<0; 98] (3)
	< 4 a	16/17	G4P [8]	90 [19; 99] (3)
Singapur 2008-2010 ⁽²⁾	< 5	136/272	Todas	84 [32; 96]
		89/89	G1P [8]	91 [30; 99]
Taiwán 2009-2011	< 3 a	275/1623(4)	Todas G1P [8]	92 [75; 98]; 95 [69; 100]
Estados Unidos 2010-2011	< 2 a	85/1062(5)	Todas	85[73; 92]
			G1P [8]	88[68; 95]
			G2P [4]	88 [68; 95]
	8-11 m	Todas	89 [48; 98]	
Estados Unidos 2009-2011	< 5 a	74/255(4)	G3P [8]	68 [34; 85]
Países de renta media				
Bolivia 2010-2011	<3 a	300/974	Todas	77 [65; 84] ⁽⁶⁾
	6-11 m			
	<3 a		G9P [8]	85 [69; 93]
	6-11 m			
	< 3 a		G3P [8]	90 [65; 97]
			G2P [4]	69 [14; 89]
Brasil 2008-2011	< 2 a	115/1481	Todas	72 [44; 85] ⁽⁶⁾
			G1P [8]	89 [78; 95]
			G2P [4]	76 [64; 84]
			Todas	76 [58; 86]
Brasil 2008-2009 ⁽²⁾	< 3 a	249/249 ⁽⁵⁾	Todas	96 [68; 99]
	3 - 11 m			
	< 3 a		G2P [4]	75 [57; 86]
	3 - 11 m			
El Salvador 2007-2009	< 2 a	251/770 ⁽⁵⁾	Todas	76 [64; 84] ⁽⁶⁾
	6-11 m			
Guatemala 2012-2013	<4 a	N/A ⁽⁷⁾	Todas	83 [68; 91]
México 2010	< 2 a	9/17 ⁽⁵⁾	G9P [4]	94 [16; 100]
Países de renta baja				
Malawi 2012-2014	< 2 a	81/234 ⁽⁵⁾	Todas	63 [23; 83]
m: meses a: años				
* Estadísticamente no significativo (P ≥ 0.05). Estos datos se deben interpretar con cautela				
(1) Número de casos no vacunados y completamente vacunados (2 dosis) y número de controles				
(2) Estudios patrocinados por GSK				
(3) Datos obtenidos a partir de un análisis post-hoc				
(4) Efectividad de la vacuna calculada utilizando controles hospitalizados negativos al rotavirus (las estimaciones de Taiwán se calcularon empleando una combinación de controles hospitalizados negativos al rotavirus y de controles hospitalizados sin diarrea)				
(5) Efectividad de la vacuna calculada utilizando controles del entorno vecinal				
(6) En sujetos que no recibieron la pauta de vacunación completa, la efectividad después de una dosis osciló del 51% (IC 95%: 26-67, El Salvador) al 60% (IC 95%: 37-75, Brasil)				
(7) ND: no disponible. La estimación de la efectividad de la vacuna se basa en 41 casos completamente vacunados y en 175 controles completamente vacunados				

Impacto Sobre la Mortalidad[§]

Los estudios de impacto realizados con **ROTARIX** en Panamá, Brasil y México en niños menores de 5 años de edad mostraron una reducción de la mortalidad por diarrea debida a cualquier causa que osciló entre el 17% y el 73% en el plazo de 2 a 4 años después de la introducción de la vacuna.

Impacto Sobre la Hospitalización[§]

En un estudio de bases de datos retrospectivo realizado en Bélgica en niños de 5 años de edad y menores, el impacto directo e indirecto de la vacunación con **ROTARIX** en la hospitalización relacionada con rotavirus osciló entre el 64% (IC 95%: 49-76) y el 80% (IC 95%: 77-83) dos años después de la introducción de la vacuna. Estudios similares realizados en Armenia, Australia, Brasil, Canadá, El Salvador y Zambia mostraron una reducción del 45 al 93% entre 2 y 4 años después de la introducción de la vacuna.

Además, nueve estudios de impacto realizados en África y América Latina sobre la hospitalización por diarrea debida a cualquier causa mostraron una reducción entre el 14% y el 57% entre 2 y 5 años después de la introducción de la vacuna.

§NOTA: los estudios de impacto no están encaminados a establecer una relación causal entre la enfermedad y la vacunación sino una relación temporal. Las fluctuaciones naturales de la incidencia de la enfermedad también pueden influir en el efecto observado a lo largo del tiempo.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

No procede

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad

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

6. Particularidades Farmacéuticas

6.1 Lista de los excipientes

Sacarosa

Adipato disódico

Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (MEDM)

Agua estéril

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Vida Útil

3 años

Una vez abierta, la vacuna debe usarse inmediatamente.

6.4 Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y Contenidos del Envase

1.5 ml de suspensión oral en un aplicador oral precargado (vidrio tipo I) con un tapón del émbolo (goma butilo) y una capucha protectora (goma butilo) en tamaños de envase de 1, 5, 10 ó 25.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones Especiales para el Desecho y Otro Tipo de Manipulación

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


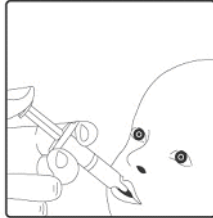

La vacuna está lista para ser utilizada (no se requiere reconstitución o dilución).

La vacuna se administra oralmente sin ser mezclada con otras vacunas o soluciones.

La vacuna se debe examinar visualmente para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones para la Administración de la Vacuna

		
1. Retire el tapón de la punta del aplicador oral.	2. Esta vacuna es para administración por vía oral solamente . El lactante deberá estar sentado en posición reclinada. Administre por vía oral (es decir, en la boca del lactante en la parte interior de la mejilla) el contenido total del aplicador oral .	3. No inyectar.

Descarte el aplicador oral vacío y la tapa de la punta en envases de basura biológica aprobados conforme a la regulación local.

Las marcas comerciales son propiedad o tienen licencia del grupo de empresas GSK.

Versión: Panamá, basada en último resumen de características de la EMA aprobado el 17 abril del 2018 bajo procedimiento EMEA/H/C/000639/N/0104.

©2018 GSK group of companies or its licensor

Fabricante:
GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Bélgica.
Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00