Version: 1

Harmony AMS
Artwork Information Panel

Manufacturing Site Number:
510032

Manufacturing Site(s):
GSK_WAVRE_BELGIUM

Product Market Trade Name:
Rotarix

Approving Market(s):
MARKET GROUP-Gulf and Near East

Print Process:
N/A

Colour Standard Reference:
N/A

Technical Drawing (Do NOT include version number):
BIO_DRW598

Material Spec. (Do NOT include version number):
N/A

Material Type: N/A
N/A

Total Colours & Varnishes: 1

BLACK

Total Special Finishes: 0

Body Text Size:
6.0pt

Smallest Text Size:
6.0pt

Leading:
6.3pt

Horizontal Scale:
100%

Microtext:
N

Additional Info (1):
N/A

Additional Info (2):
N/A

Additional Info (3):
N/A

AIP_Production_v_INDD - 04_2017 - Harmony - Version 2

200 mm Measuring Bar

If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.

Artwork copyright is the property of the GSK Group of Companies. All supplied creative is serious to GSK in all respects and any errors that this may have is serious for defining software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of tools / software without a licence constitutes an intellectual property infringement. GSK will accept any liability for a breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers.
The GSK Brand Guidelines can be found at www.brandhub.com. Software tools that may be used are dependent upon the specific software used by the supplier responsible for the artwork. Please ensure you are using the correct version of software.

IMPORTANT

GSK LOC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.

GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:

Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

VACCINES

Additional Artwork Information Panel

Production Site:
GSK_WAVRE_BELGIUM

Material Weight:
N/A

Removable Part(s) No:
N/A

2D Pharmacode Value:
N/A

Unfolded Dimensions:
615 mm x 297 mm

Folded Dimensions:
210 mm x 34/32 mm

NOTE TO MARKET

Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

La administración concomitante de ***Rotarix*** y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) no afecta la respuesta inmunológica a los antígenos de la vacuna contra la poliomielitis. Aunque la administración concomitante de la vacuna antipoliomielítica oral (OPV) puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna antirotavírus, se demostró que se mantiene la protección clínica frente a la gastroenteritis severa por rotavirus.
Embarazo y lactancia
Rotarix no es para el uso en adultos. Por lo tanto, no hay datos sobre el uso durante el embarazo o la lactancia en humanos, y no se han hecho estudios de reproducción en animales.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias
Rotarix no es para el uso en adultos.
Reacciones Adversas
Datos de ensayos clínicos
Para la clasificación de frecuencia se ha usado la siguiente convención:

Muy comunes	≥1/10
Comunes	≥1/100 y <1/10
Poco comunes	≥1/1000 y <1/100
Raras	≥1/10.000 y <1/1000
Muy raras	<1/10.000

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de ensayos clínicos realizados con la formulación liofilizada o líquida de ***Rotarix***.
En un total de cuatro ensayos clínicos, fueron administradas aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de ***Rotarix*** a alrededor de 1.900 lactantes. Esos 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, fueron administradas aproximadamente 106.000 dosis de ***Rotarix*** (incluyendo la formulación liofilizada como la líquida) a unos 51.000 lactantes.
En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se administró la vacuna ***Rotarix*** solá (se alternó con la administración de las vacunas pediátricas de rutina), la incidencia y la severidad de las reacciones adversas (recopiladas a los 8 días posteriores a la vacunación) previstas como: diarrea, vómito, pérdida del apetito, fiebre, irritabilidad y toxfinorena, no fueron significativamente diferentes entre el grupo que recibió ***Rotarix*** y el grupo que recibió placebo. Con la segunda dosis no se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de estas reacciones.
En un análisis combinado de diecisiete ensayos clínicos controlados con placebo incluidos ensayos en los que se coadministró ***Rotarix*** con las vacunas pediátricas de rutina (*ver la sección Interacciones*), se consideraron como posiblemente relacionadas con la vacunación las siguientes reacciones adversas (recopiladas a los 31 días posteriores a la vacunación).
Trastornos gastrointestinales
Común: diarrea
Poco común: flatulencia, dolor abdominal
Trastornos cutáneos y subcutáneos
Poco común: dermatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Común: irritabilidad.
Se ha evaluado el riesgo de invaginación intestinal en un gran estudio de seguridad realizado en Latinoamérica y Finlandia, en el cual participaron 63,225 pacientes, en este estudio no se encontró evidencia de riesgo aumentado de invaginación en el grupo tratado con ***Rotarix*** en comparación con el grupo tratado con placebo, como se puede observar en la siguiente tabla.

	Rotarix	Placebo	Riesgo relativo (IC 95%)
Invaginación dentro de los 31 días posteriores a la administración de:	N=31,673	N=31,552	
Primera dosis	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Segunda dosis	5	5	0,99 (0,31;3,21)
Invaginación hasta un año de edad:	N=10,159	N=10,010	
Primera dosis hasta un año de edad	4	14	0,28 (0,10;0,81)

IC: Intervalo de confianza
Seguridad en lactantes prematuros
En un estudio clínico, se administró la formulación liofilizada de ***Rotarix*** o placebo a 1009 lactantes prematuros (198 entre 27 y 30 semanas de edad gestacional y 801 entre 31 y 36 semanas de edad gestacional). La primera dosis se administró a partir de 4 semanas después del nacimiento. Se observaron reacciones adversas graves en un 5,1% de los vacunados con ***Rotarix*** en comparación con un 6,8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otras reacciones adversas fueron similares en los niños que recibieron ***Rotarix*** y en los que recibieron placebo. No se reportaron casos de invaginación intestinal.
Datos de post-comercialización
Trastornos gastrointestinales
Raro: hematoquezia, gastroenteritis con eliminación del virus de la vacuna en lactantes con síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID).
Muy raro: invaginación intestinal (*ver la sección Advertencias y precauciones*)
Sobredosis
Se reportaron algunos casos de sobredosis. En general, el perfil del efecto adverso informado en estos casos fue similar al observado después de la administración de la dosis recomendada de ***Rotarix***.
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Grupo farmacoterapéutico: vacunas virales, código ATC: J07BH01
Farmacodinamia
Eficacia protectora
En ensayos clínicos, se ha demostrado la eficacia contra la gastroenteritis debido al rotavirus de los genotipos más comunes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] y contra genotipos raros G8P[4] (gastroenteritis grave) y G12P[6] (cualquier gastroenteritis). Todas estas cepas están circulando por todo el mundo.
Se evaluó en Europa, Latinoamérica, África y Asia la eficacia protectora de la formulación liofilizada de ***Rotarix*** contra la gastroenteritis grave y de cualquier severidad causada por rotavirus.
La severidad de la gastroenteritis se definió sobre la base de dos criterios diferentes:
- la escala de Vesikari de 20 puntos, que evalúa el cuadro clínico completo de la gastroenteritis por rotavirus tomando en cuenta la severidad y la duración de la diarrea y los vómitos, la severidad de la fiebre y la deshidratación, además de la necesidad de tratamiento;

o
- la definición del caso clínico en función de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Eficacia protectora en Europa y Latinoamérica
Después de dos dosis de ***Rotarix***, la eficacia protectora de la vacuna que se observa en los estudios clínicos realizados en Europa y Latinoamérica durante el primer y el segundo año de vida combinados se presenta en la siguiente tabla 1 y tabla 2:
Tabla 1: Estudio clínico realizado en Europa: 1er y 2° años de vida combinados (*Rotarix* N=2,572; Placebo N=1,302 (§))

Eficacia de la vacuna (%) frente a cualquier severidad de gastroenteritis por rotavirus y frente a gastroenteritis grave por rotavirus (IC 95%)		
Cepa	**Cualquier severidad**	**Grave**[1]
G1P[8]	89,5 (82,5;94,1)	96,4 (90,4;99,1)
G2P[4]	58,3 (10,1;81,0)	85,5 (24,0;98,5)
G3P[8]	84,8 (41,0;97,3)	93,7 (52,8;99,9)
G4P[8]	83,1 (55,6;94,5)	95,4 (68,3;99,9)
G9P[8]	72,5 (58,6;82,0)	84,7 (71,0;92,4)
Cepas con genotipo P[8]	81,8 (75,8; 86,5)	91,9 (86,8;95,3)
Cepas circulantes de rotavirus	78,9 (72,7;83,8)	90,4 (85,1;94,1)
Eficacia de la vacuna (%) frente a la gastroenteritis por rotavirus que requiera de atención médica (IC 95%)		
Cepas circulantes de rotavirus	83,8 (76,8;88,9)	
Eficacia de la vacuna (%) frente a la hospitalización debida a gastroenteritis por rotavirus (IC 95%)		
Cepas circulantes de rotavirus	96,0 (83,8;99,5)	

[1] Se define la gastroenteritis grave como aquella con una puntuación ≥11 en la escala de Vesikari
(§) Cohorte ATP para la eficacia. Incluye a todos los sujetos de la cohorte ATP para los análisis de seguridad que hayan ingresado en el período de seguimiento de eficacia correspondiente.

Tabla 2: Estudio clínico realizado en Latinoamérica: 1er y 2° años de vida combinados (*Rotarix* N=7,205; Placebo N=7,081(§))

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

[1] Se definió la gastroenteritis grave por rotavirus como cualquier episodio de diarrea, con o sin vómitos, que haya requerido hospitalización y/o tratamiento de rehidratación en un establecimiento médico (criterios de la OMS).
(§) Cohorte ATP (conforme a protocolo) para la eficacia. Incluye a todos los sujetos de la cohorte ATP para los análisis de seguridad que hayan ingresado en el período de seguimiento de eficacia correspondiente.
La eficacia de la vacuna contra gastroenteritis grave por rotavirus de la cepa G2P[4] fue del 38.6% (IC 95%: -<0;0.84.2). El número de casos, sobre los que se basaron los estimados de eficacia frente a G2P[4], fue muy pequeño.
En un meta-análisis de cuatro estudios de eficacia, se encontró una eficacia del 71,4% (IC 95%: 20,1;91,1) contra la gastroenteritis grave (puntuación de Vesikari ≥11) causada por rotavirus de la cepa G2P[4]. Debido a que la respuesta inmune observada tras 2 dosis de la formulación líquida de ***Rotarix*** fue comparable con la respuesta inmune observada tras 2 dosis de la formulación liofilizada de ***Rotarix***, los niveles de eficacia de la vacuna observados con la formulación liofilizada pueden extrapolarse a la formulación líquida.
Eficacia protectora en África
Un estudio clínico realizado en África en más de 4900 sujetos evaluó la administración de ***Rotarix*** aproximadamente a las 10 y 14 semanas de edad (2 dosis) 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 de 95%: 44,0;73,2). El estudio no fue diseñado para evaluar la diferencia en la eficacia de la vacuna entre los regímenes de 2 y de 3 dosis.
En la Tabla 3 se presenta la eficacia protectora de la vacuna observada contra gastroenteritis grave causada por rotavirus y contra gastroenteritis de cualquier severidad causada por rotavirus.
Tabla 3: Estudio realizado en África: primer año de vida – resultados combinados (*Rotarix* N=2,974; Placebo N=1,443 (§))

Eficacia de la vacuna (%) frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a gastroenteritis grave por rotavirus (IC 95%)		
Cepa	**Cualquier severidad**	**Grave**[1]
G1P[8]	60,3 (53,6;78,5)	56,6 (11,8;78,8)
G2P[4]	49,3 (4,6;73,0)	83,8 (9,6;98,4)
G3P[8]	43,4* (<0;83,7)	51,5* (<0;96,5)
G8P[4]	38,7* (<0;67,8)	63,6 (5,9;86,5)
G9P[8]	41,8* (<0;72,3)	56,9* (<0;85,5)
G12P[6]	48,0 (9,7;70,0)	55,5* (<0; 82,2)
Cepas con genotipo P[4]	39,3 (7,7;59,9)	70,9 (37,5;87,0)
Cepas con genotipo P[6]	46,6 (9,4;68,4)	55,2* (<0;81,3)
Cepas con genotipo P[8]	61,0 (47,3;71,2)	59,1 (32,8;75,3)

[1] Se define la gastroenteritis grave como aquella con una puntuación ≥11 en la escala de Vesikari
(§) Cohorte ATP para la eficacia. Incluye a todos los sujetos de la cohorte ATP para los análisis de seguridad que hayan ingresado en el período de seguimiento de eficacia correspondiente.
* Sin significación estadística (p ≥ 0,05). Estos datos deben interpretarse con precaución.
Eficacia sostenida hasta los 3 años de edad en Asia
En un estudio clínico llevado a cabo en Asia (Hong Kong, Singapur y Taiwán) en el que participaron más de 10.000 sujetos, se evaluó ***Rotarix*** administrada de acuerdo con diferentes esquemas (2, 4 meses de edad; 3, 4 meses de edad).
En la tabla 4, se presenta la eficacia protectora de la vacuna observada después de dos dosis de ***Rotarix*** hasta los 3 años de edad.
Tabla 4: Estudio realizado en Asia: eficacia hasta los 2 y 3 años de edad (*Rotarix* N=5,263; Placebo N=5,256 (§))

	Eficacia hasta los 2 años	Eficacia hasta los 3 años
Eficacia de la vacuna (%) frente a la gastroenteritis grave por rotavirus (IC 95%)		
Cepa	Grave[1]	Grave[1]
G1P[8]	100,0 (80,8;100,0)	100,0 (84,8;100,0)
G2P[4]	100,0* (<0;100,0)	100,0* (<0;100,0)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)	95,2 (70,4;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)	91,7 (43,8;99,8)
Cepas con genotipo P[8]	95,8 (83,8;99,5)	96,6 (87,0;99,6)
Cepas circulantes de rotavirus	96,1 (85,1;99,5)	96,9 (88,3;99,6)
Eficacia de la vacuna (%) frente a la gastroenteritis por rotavirus que requiere hospitalización y/o tratamiento de rehidratación en un establecimiento médico (IC 95%)		
Cepas circulantes de rotavirus	94,2 (82,2;98,8)	95,5 (86,4;99,1)

[1] Se define la gastroenteritis grave como aquella con una puntuación ≥11 en la escala de Vesikari.
(§) Cohorte ATP (conforme a protocolo) para la eficacia. Incluye a todos los sujetos de la cohorte ATP para los análisis de seguridad que hayan ingresado en el período de seguimiento de eficacia correspondiente.
* Sin significación estadística (p ≥ 0,05). Estos datos deben interpretarse con precaución.
Respuesta inmunológica
En diferentes estudios clínicos realizados en Europa, Latinoamérica y Asia, 1.957 lactantes recibieron la formulación liofilizada de ***Rotarix*** y 1.006 lactantes recibieron placebo, con base en diferentes esquemas de vacunación. El porcentaje de sujetos inicialmente seronegativos para rotavirus (títulos de anticuerpos IgA < 20 UIml (por ELISA)) con títulos de anticuerpos antirrotavirus IgA en suero ≥ 20UIml uno o dos meses después de la segunda dosis de vacuna o placebo, fue de entre un 77,9% a un 100% y de un 0% a un 17,1% respectivamente.
En tres estudios comparativos, la respuesta inmune generada por la formulación líquida de ***Rotarix*** fue comparable con la generada por la formulación liofilizada de ***Rotarix***.
En un estudio clínico realizado en África, se evaluó la respuesta inmunitaria en 332 lactantes que recibieron ***Rotarix*** (N=221) o placebo (N=111) conforme a un calendario de 10 y 14 semanas (3 dosis) o un calendario de 6, 10 y 14 semanas (3 dosis). El porcentaje de sujetos inicialmente seronegativos para rotavirus (títulos de anticuerpos IgA < 20 UIml (por ELISA)) con títulos de anticuerpos antirrotavirus IgA en suero ≥ 20 UIml un mes después de la última dosis de vacuna o placebo fue del 58,4% (ambos regímenes) y del 22,5%, respectivamente.
Respuesta inmunitaria en lactantes prematuros
En un estudio clínico llevado a cabo en lactantes prematuros con la formulación liofilizada, ***Rotarix*** fue inmunogénica; un 85,7% de los sujetos lograron títulos ≥ 20 UIml de anticuerpos IgA anti-rotavirus séricos (por ELISA) un mes después de la segunda dosis de la vacuna.
Seguridad en lactantes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)
En un estudio clínico, se administró a 100 lactantes con infección por VIH la formulación liofilizada de ***Rotarix*** o placebo. El perfil de seguridad fue similar entre los que recibieron ***Rotarix*** y placebo.

Excreción de la vacuna
La excreción del virus de la vacuna en las heces ocurrió después de la vacunación y duró 10 días en promedio con una excreción máxima alrededor del 7° día. Las partículas de antígenos virales detectadas por ELISA se encontraron en un 50% de las heces después de la primera dosis y en un 4% de las heces después de la segunda dosis. Al analizarse estas heces por la presencia de la cepa vacunal viva, 17% dieron resultados positivos.
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***.
Efectividad
En estudios observacionales, se demostró la efectividad de la vacuna contra la gastroenteritis grave causa de hospitalización debido al rotavirus de los genotipos más comunes G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G9P[8] así como a los genotipos de rotavirus menos frecuentes G9P[4] y G9P[6]. Todas estas cepas están circulando por todo el mundo.
La Tabla 5 muestra los resultados de varios estudios de caso-control coincidentes, llevados a cabo para evaluar la efectividad de ***Rotarix*** a fin de combatir la gastroenteritis por rotavirus grave que da origen a la hospitalización.
Tabla 5: Efectividad contra la gastroenteritis por rotavirus que da origen a la hospitalización:

Países	Edad	N (casos/ controles)	Efectividad después de 2 dosis Hospitalización por RV		
			Cepa	Efectividad (%) [IC del 95%]	
Países con ingresos altos					
Bélgica	< 4 años	160/198	Todos	90 [81;95]	
			G1P[8]	95 [78;99]	
			G2P[4]	85 [64;94]	
	3-11 m		Todos	91 [75;97]	
			G2P[4]	83 [11;96]	
Singapur	< 5 años	136/272	Todos	84 [32;96]	
			G1P[8]	91 [30;99]	
Taiwán	< 3 años	275/1623	Todos	92 [75;98]	
			G1P[8]	95 [69;100]	
EE.UU.	< 2 años	85/1062	Todos	85 [73;92]	
			G1P[8]	88 [68;95]	
			G2P[4]	88 [68;95]	
	8-11 m		Todos	89 [48;98]	
EE. UU.	< 5 años	74/255	G3P[8]	68 [34;85]	
Países con ingresos medios					
Bolivia	< 3 años	300/974	Todos	77 [65;84]*	
			G9P[8]	85 [69;93]	
			G3P[8]	93 [70;99]	
			G2P[4]	69 [14;89]	
			G9P[6]	87 [19;98]	
	6-11 m		Todos	77 [51;89]	
			G9P[8]	90 [65;97]	
Brasil	< 2 años	115/1481	Todos	72 [44;85]*	
			G1P[8]	89 [78;95]	
			G2P[4]	76 [64;84]	
Brasil	< 3 años	249/249	Todos	76 [58;86]	
			G2P[4]	75 [57;86]	
	3-11 m		Todos	96 [68;99]	
			G2P[4]	95 [66;99]	
El Salvador	< 2 años	251/770	Todos	76 [64;84]*	
	6-11 m			83 [68;91]	
México	< 2 años	9/17	G9P[4]	94 [16;100]	
Países con ingresos bajos					
Malawi	< 2 años	811/234	Todos	63 [23;83]	

* En pacientes que no recibieron el esquema de vacunación completo, la efectividad después de una dosis varió del 51% (IC del 95%: 26; 67) El Salvador) al 60% (IC del 95%: 37; 75, Brasil).
m:meses

Impacto en la mortalidad
El impacto de los estudios con ***Rotarix*** llevados a cabo en Panamá, Brasil y México mostró una disminución en la mortalidad por diarrea de todas las causas, que osciló entre el 22% y el 56% en los niños menores 5 años, en un período de los 2 a los 3 años siguientes a la introducción de la vacuna.
Impacto en la hospitalización
En un estudio retrospectivo de las bases de datos en Bélgica, llevado a cabo en niños de hasta 5 años de edad, el impacto directo e indirecto de la vacunación con ***Rotarix*** en hospitalizaciones asociadas al rotavirus varió de un 64% (IC del 95%: 49;76) a un 80% (IC del 95%: 77;83) dos años después de la introducción de la vacuna.
Estudios similares en Brasil, Australia y El Salvador evidenciaron una reducción del 45 al 88%.
Asimismo, dos estudios del impacto sobre las hospitalizaciones por diarrea de todas las causas llevados a cabo en Latinoamérica mostraron una reducción del 38 al 49%, cuatro años después de la introducción de la vacuna.
NJOTA: Los estudios de impacto buscan establecer una relación temporal, aunque no causal, entre la enfermedad y la vacunación.
Farmacocinética
No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.
Estudios clínicos
Ver la sección "Farmacodinamia"
Datos preclínicos de seguridad
Con base en los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetida, los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos.
CARÁCTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS
Lista de excipientes
Sacarosa, adipato disódico, Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM), agua estéril.
Se ha detectado material de Circovirus Porcino tipo 1 (PCV-1) en la vacuna ***Rotarix***. No se sabe que el PCV-1 cause enfermedad en animales ni que infecte o cause enfermedad en seres humanos. No existe evidencia de que la presencia de PCV-1 suponga un riesgo de seguridad.
Incompatibilidades
Este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales.
Periodo de caducidad
La fecha de caducidad de la vacuna está indicada en la etiqueta y en el envase.
Precauciones especiales de conservación
Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Conservar en el empaque original para proteger de la luz.
Naturaleza y contenido del envase
1,5 ml de suspensión **oral** en un applicator **oral** (Tipo I, Ph. Eur.) con un émbolo (goma butílica). Tamaños de empaque de 1, 5, 10, 25, 50 ó 100 unidades.
Instrucciones para el empleo/manejo (véase al final del folleto)
La vacuna se presenta como un líquido transparente, incoloro, sin partículas visibles, para administración **oral**.
La vacuna está lista para uso (no necesita reconstitución o dilución).
La vacuna se debe administrar por **vía oral** sin mezclar con ninguna otra vacuna o soluciones.
La vacuna deberá examinarse visualmente para determinar la ausencia de partículas extrañas y/o un aspecto físico anormal. En caso de que se observe cualquiera de estas anormalidades, desechar la vacuna.
Cualquier vacuna no usada o material residual deberá eliminarse de conformidad con los requerimientos locales.

Rotarix
Rotavirus vaccine

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
1 dose (1.5 ml) contains:
Live attenuated human rotavirus RIX4414 strain — not less than $10^{6.0}$ $CCID_{50}$
PHARMACEUTICAL FORM
Oral suspension.
The vaccine is a clear and colourless liquid.
CLINICAL PARTICULARS
Indications
Rotarix is indicated for the prevention of gastro-enteritis caused by rotavirus (*see sections Warnings and Precautions and Pharmacodynamics*).
Dosage and Administration
Posology
The vaccination course consists of two doses. The first dose may be administered from the age of 6 weeks. There should be an interval of at least 4 weeks between doses. The vaccination course should be completed by the age of 24 weeks.
Rotarix may be given to preterm infants with the same posology (*see sections Adverse Reactions and Pharmacodynamic*).
In clinical trials, spitting or regurgitation of the vaccine has rarely been observed and, under such circumstances, a replacement dose was not given. However, in the unlikely event that an infant spits out or regurgitates most of the vaccine dose, a single replacement dose may be given at the same vaccination visit. It is strongly recommended that infants who receive a first dose of ***Rotarix*** complete the 2-dose regimen with ***Rotarix***.
Method of administration
Rotarix is for **oral** use only.
ROTARIX SHOULD UNDER NO CIRCUMSTANCES BE INJECTED.
There are no restrictions on the infant's consumption of food or liquid, including breast-milk, either before or after vaccination.
Based on evidence generated in clinical trials, breast-feeding does not reduce the protection against rotavirus gastro-enteritis afforded by ***Rotarix***. Therefore, breast-feeding may be continued during the vaccination schedule.
For information on instructions for administration *see section Instructions for Use/ Handling*.
Contraindications
Rotarix should not be administered to subjects with known hypersensitivity after previous administration of ***Rotarix*** vaccine or to any component of the vaccine (*see sections Qualitative and Quantitative Composition and List of Excipients*).
Subjects with history of intussusception.
Subjects with uncorrected congenital malformation (such as Meckel's diverticulum) of the gastrointestinal tract that would predispose to intussusception.
Subjects with Severe Combined Immunodeficiency (SCID) disorder (*see section Adverse Reactions*).
Warnings and Precautions
It is good clinical practice that vaccination should be preceded by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and to possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.
As with other vaccines, administration of ***Rotarix*** should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a cold, should not result in the deferral of vaccination.
The administration of ***Rotarix*** should be postponed in subjects suffering from diarrhoea or vomiting.
There are no data on the safety and efficacy of ***Rotarix*** in infants with gastrointestinal illnesses. Administration of ***Rotarix*** may be considered with caution in such infants when, in the opinion of the physician, withholding the vaccine entails a greater risk.
The risk of intussusception has been evaluated in a large safety trial (including 63,225 infants) conducted in Latin America and Finland. No increased risk of intussusception was observed in this clinical trial following administration of ***Rotarix*** when compared with placebo.
However, post-marketing safety studies indicate a transient increased incidence of intussusception after vaccination, mostly within 7 days of the first dose and, to a lesser extent, the second dose. The overall incidence of intussusception remains rare. Whether ***Rotarix*** affects the overall risk of intussusception has not been established.
As a precaution, healthcare professionals should follow-up on any symptoms indicative of intussusception (severe abdominal pain, persistent vomiting, bloody stools, abdominal bloating and/or high fever). Parents/guardians should be prompted to promptly report such symptoms.
For subjects with a predisposition for intussusception, *see section Contraindications*.
Administration of ***Rotarix*** in immunosuppressed infants, including infants on immunosuppressive therapy, should be based on careful consideration of potential benefits and risks (*see section Pharmacodynamics*).
Excretion of the vaccine virus in the stools is known to occur after vaccination and lasts for 10 days on average with peak excretion around the 7th day (*see section Pharmacodynamics*). In clinical trials, cases of transmission of excreted vaccine virus to seronegative contacts of vaccinees have been observed without causing any clinical symptoms. ***Rotarix*** should be administered with caution to individuals with immunodeficient close contacts, such as individuals with malignancies, or who are otherwise immunocompromised or receiving immunosuppressive therapy. Contacts of recent vaccinees should be advised to observe careful hygiene (including washing their hands) when changing children's nappies.
As with any vaccine, a protective immune response may not be elicited in all vaccinees (*see section Pharmacodynamics*).
The extent of protection that ***Rotarix*** might provide against rotavirus strains that have not been circulating in clinical trials is currently unknown (*see section Pharmacodynamics*).
Rotarix does not protect against gastro-enteritis due to other pathogens than rotavirus.
ROTARIX SHOULD UNDER NO CIRCUMSTANCES BE INJECTED.
Interactions
Rotarix can be given concomitantly with any of the following monovalent or combination vaccines (*including* hexavalent vaccines: [DTPa-HBV-IPV/Hib]): diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine (DTPw), diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (DTPa), *Haemophilus influenzae* type b vaccine (Hib), inactivated polio vaccine (IPV), hepatitis B vaccine (HBV), *pneumococcal* conjugate vaccine and meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Clinical studies demonstrated that the immune responses to and the safety profiles of the administered vaccines were unaffected.
Concomitant administration of ***Rotarix*** and oral polio vaccine (OPV) does not affect the immune response to the polio antigens. Although concomitant administration of OPV may slightly reduce the immune response to rotavirus vaccine, clinical protection against severe rotavirus gastro-enteritis was shown to be maintained.
Pregnancy and Lactation
Rotarix is not intended for use in adults. Thus human data on use during pregnancy or lactation are not available and animal reproduction studies have not been performed.
Effects on Ability to Drive and Use Machines
Rotarix is not intended for use in adults.
Adverse Reactions
Clinical trial data
The following convention has been used for the classification of frequency:

Very common	≥1/10
Common	≥1/100 and <1/10
Uncommon	≥1/1,000 and <1/100
Rare	≥1/10,000 and <1/1,000
Very rare	<1/10,000

The safety profile presented below is based on data from clinical trials conducted with either the lyophilised or the liquid formulation of ***Rotarix***.
In a total of four clinical trials, approximately 3,800 doses of ***Rotarix*** liquid formulation were administered to approximately 1,900 infants. Those trials have shown that the safety profile of the liquid formulation is comparable to the lyophilised formulation.
In a total of twenty-three clinical trials, approximately 106,000 doses of ***Rotarix*** (lyophilised or liquid formulation) were administered to approximately 51,000 infants.
In three placebo-controlled clinical trials, in which ***Rotarix*** was administered alone (administration of routine paediatric vaccines was staggered), the incidence and severity of the solicited events (collected 8 days post-vaccination), diarrhoea, vomiting, loss of appetite, fever, irritability and coughrunny nose, were not significantly different in the group receiving ***Rotarix*** when compared to the group receiving placebo. No increase in the incidence or severity of these events was seen with the second dose.
In a pooled analysis from seventeen placebo-controlled clinical trials including trials in which ***Rotarix*** was co-administered with routine paediatric vaccines (*see section Interactions*), the following adverse reactions (collected 31 days post-vaccination) were considered as possibly related to vaccination.
Gastrointestinal disorders:
Common: diarrhoea
Uncommon: flatulence, abdominal pain
Skin and subcutaneous tissue disorders
Uncommon: dermatitis
General disorders and administration site conditions
Common: irritability
The risk of intussusception has been evaluated in a large safety trial conducted in Latin America and Finland where 63,225 subjects were enrolled. This trial gave evidence of no increased risk of intussusception in the ***Rotarix*** group when compared with the placebo group as shown in the table below.

Intussusception within 31 days after administration of:	*Rotarix*	Placebo	Relative risk (95% CI)
	N=31,673	N=31,552	
First dose	1	2	0.50 (0.07;3.80)
Second dose	5	5	0.99 (0.31;3.21)
Intussusception up to one year of age:	N=10,159	N=10,010	
First dose up to one year of age	4	14	0.28 (0.10;0.81)

CI: confidence interval
Safety in preterm infants
In a clinical study, 1,009 preterm infants were administered ***Rotarix*** lyophilised formulation or placebo (198 were 27-30 weeks gestational age and 801 were 31-36 weeks gestational age). The first dose was administered from 6 weeks after birth. Serious adverse events were observed in 5.1% of recipients of ***Rotarix*** as compared to 6.8% of placebo recipients. Similar rates of other adverse events were observed in ***Rotarix*** and placebo recipients. No cases of intussusception were reported.
Post-marketing data
Gastrointestinal disorders:
Rare: haematochezia, gastroenteritis with vaccine viral shedding in infants with Severe Combined Immunodeficiency (SCID) disorder.
Very rare: intussusception (*see section Warnings and Precautions*).
Overdose
Some cases of overdose have been reported. In general, the adverse event profile reported in these cases was similar to that observed after administration of the recommended dose of ***Rotarix***.
PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
Pharmaco-therapeutic group: viral vaccines, ATC code: J07BH01
Pharmacodynamics
Protective efficacy
In clinical trials, efficacy was demonstrated against gastro-enteritis due to rotavirus of the most common genotypes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] and G9P[8] and against uncommon rotavirus genotypes G8P[4] (severe gastro-enteritis) and G12P[6] (any gastro-enteritis). All of these strains are circulating worldwide.
The protective efficacy of ***Rotarix*** lyophilised formulation against any and severe rotavirus gastro-enteritis was evaluated in Europe, Latin America, Africa and Asia.
Severity of gastro-enteritis was defined according to two different criteria:
- the Vesikari 20-point scale, which evaluates the full clinical picture of rotavirus gastro-enteritis by taking into account the severity and duration of diarrhoea and vomiting, the severity of fever and dehydration as well as the need for treatment

or
- the clinical case definition based on World Health Organization (WHO) criteria

Protective efficacy in Europe and Latin America
After two doses of ***Rotarix***, the protective vaccine efficacy observed in the studies conducted in Europe and Latin America during the first and second year of life combined is presented in table 1 and table 2.
Table 1: Study conducted in Europe: 1st and 2nd year of life combined (*Rotarix* N=2,572; Placebo N=1,302 (§))

Vaccine efficacy (%) against any and severe rotavirus gastro-enteritis (95% CI)		
Strain	**Any severity**	**Severe**[1]
G1P[8]	89,5 (82,5;94,1)	96,4 (90,4;99,1)
G2P[4]	58,3 (10,1;81,0)	85,5 (24,0;98,5)
G3P[8]	84,8 (41,0;97,3)	93,7 (52,8;99,9)
G4P[8]	83,1 (55,6;94,5)	95,4 (68,3;99,9)
G9P[8]	72,5 (58,6;82,0)	84,7 (71,0;92,4)
Strains with P[8] genotype	81,8 (75,8; 86,5)	91,9 (86,8;95,3)
Circulating rotavirus strains	78,9 (72,7;83,8)	90,4 (85,1;94,1)
**Vaccine efficacy (%) against rotavirus gast

Version: 1

Harmony AMS
Artwork Information Panel

Manufacturing Site Number:
510032

Manufacturing Site(s):
GSK_WAVRE_BELGIUM

Product Market Trade Name:
Rotarix

Approving Market(s):
MARKET GROUP-Gulf and Near East

Print Process:
N/A

Colour Standard Reference:
N/A

Technical Drawing (Do NOT include version number):
BIO_DRW598

Material Spec. (Do NOT include version number):
N/A

Material Type:
N/A

Total Colours & Varnishes: 1

BLACK

Total Special Finishes: 0

200 mm Measuring Bar

If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.

Brand Name Disclaimer: Brand Name Disclaimer: Brand Name Disclaimer: Brand Name Disclaimer: