

## CIRCULAR DE PRODUCTO

### Vacuna **Rotateq® Vacuna Oral Pentavalente De Virus Vivos Contra Rotavirus Suspensión**

Clasificación ATC: J07BH02

#### **1. INDICACIONES Y USO**

RotaTeq® está indicado para la prevención, en infantes y niños, de la gastroenteritis por rotavirus causada por los tipos G1, G2, G3, G4 y G9, cuando se administra en una serie de tres dosis a infantes de edades comprendidas entre las 6 y 32 semanas. La primera dosis de RotaTeq se debe administrar entre las 6 y 12 semanas de nacidos [véase DOSIS Y ADMINISTRACIÓN (2)].

#### **2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

PARA USO ORAL SOLAMENTE. NO PARA INYECCIÓN.

La serie de vacunación consiste en tres dosis líquidas de RotaTeq, listas para usar, que se administran por vía oral a partir de las 6 a 12 semanas de nacidos y las dosis posteriores se administran a intervalos de 4 a 10 semanas. No se debe administrar la tercera dosis después de las 32 semanas de edad [véase ESTUDIOS CLÍNICOS (14)].

No hay restricciones respecto a la ingesta de alimentos o líquidos por el infante, incluida la leche materna, ni antes ni después de la vacunación con RotaTeq.

No mezcle la vacuna RotaTeq con ninguna otra vacuna o soluciones. No reconstituir ni diluir [véase DOSIS Y ADMINISTRACIÓN (2.2)].

Para obtener las instrucciones de almacenamiento [ver CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO (16.1)].

Cada dosis se presenta en un envase compuesto de un tubo dosificador de plástico compresible, y con tapón de rosca, que permite la administración oral directa. El tubo dosificador viene dentro de una bolsa [véase DOSIS Y ADMINISTRACIÓN (2.2)].

#### **2.1 Utilización con Otras Vacunas**

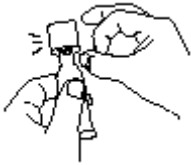
En las pruebas clínicas, RotaTeq se administró concomitantemente junto con otras vacunas pediátricas aprobadas. [Véase REACCIONES ADVERSAS (6.1), INTERACCIONES (7.1), ESTUDIOS CLINICOS (14)].

## 2.2 INSTRUCCIONES DE USO

Para administrar la vacuna:

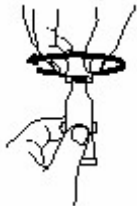


Rasgue la bolsa y saque el tubo dosificador.

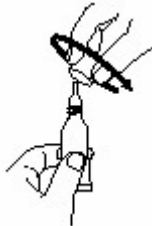


Sujete el tubo verticalmente y de pequeños golpes al tapón para liberar la punta dispensadora de cualquier líquido.

Abra el tubo dosificador con dos movimientos simples:



1 Perfore la punta dispensadora enroscando el tapón en el **sentido de las manecillas** del reloj hasta que quede firme.



2 Quite el tapón desenroscando en el sentido **contrario a las manecillas del reloj**.



Administre la dosis apretando suavemente el tubo dosificador para que el líquido entre en la boca del infante dirigido hacia la cara interna de la mejilla, hasta que el tubo esté vacío. (Puede quedar una gota residual en la punta).

Si por alguna razón se administra una dosis incompleta (por ejemplo, el infante escupe o regurgita la vacuna), no se recomienda dar una dosis de reemplazo, dado que este tipo de dosificación no se estudió en las pruebas clínicas. El infante deberá seguir recibiendo las dosis en la sucesión recomendada.

Deseche el tubo vacío y el tapón en un contenedor adecuado para

residuos biológicos, según las regulaciones locales.

### **3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIA**

RotaTeq, 2 mL para administración oral es una suspensión lista para usar de rotavirus reordenantes vivos, conteniendo G1, G2, G3, G4 y P1A[8], los cuales contienen un mínimo de  $2.0 - 2.8 \times 10^6$  unidades infecciosas (UI) por cada dosis reordenante individual, dependiendo del reordenante y no mayor que  $116 \times 10^6$  UI por dosis agregada.

Cada dosis se encuentra en un envase compuesto de tubo dosificador de plástico compresible con tapón de rosca, que permite la administración oral directa. El tubo dosificador viene dentro de una bolsa.

### **4. CONTRAINDICACIONES**

#### **4.1 Hipersensibilidad**

Un historial comprobado de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna.

Los Infantes que presenten síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de RotaTeq no deben recibir más dosis de RotaTeq.

#### **4.2 Enfermedad de Inmunodeficiencia Combinada Severa**

Los infantes con enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa (SCID) 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 a los que posteriormente se observó que tenían SCID [véase REACCIONES ADVERSAS (6.2)].

#### **4.3 Historia de invaginación intestinal**

Los Infantes con una historia de invaginación intestinal no deben recibir RotaTeq.

### **5. PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS**

#### **5.1 Tratamiento de las Reacciones Alérgicas**

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

#### **5.2 Poblaciones Inmunocomprometidas**

No están disponibles datos respecto a la seguridad o eficacia a partir de estudios clínicos de la administración de RotaTeq en infantes potencialmente inmunocomprometidos, por ejemplo:

- Infantes con discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten a la médula ósea o el sistema linfático.
- Infantes que reciben algún tratamiento inmunosupresor (incluyendo dosis altas de corticosteroides sistémicos). Se puede administrar RotaTeq en infantes que reciben tratamiento con corticosteroides tópicos o esteroides inhalados.

- infantes con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida, como VIH/SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección por los virus de inmunodeficiencia humana; deficiencias de la inmunidad celular; estados hipogammaglobulinémicos y disgammaglobulinémicos. No existen suficientes datos provenientes de las pruebas clínicas para respaldar la administración de RotaTeq a infantes nacidos de mujeres con VIH/SIDA con un estado serológico indeterminado respecto al VIH.
- infantes que han recibido transfusiones de sangre o productos sanguíneos, incluyendo inmunoglobulinas, en los últimos 42 días.

Se ha reportado la transmisión del virus entre pacientes que recibieron la vacuna y pacientes no vacunados, [véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS (5.5)].

### **5.3 Invaginación Intestinal**

Tras la administración de una vacuna reordenada viva del rotavirus Rhesus previamente autorizada, se observó un aumento en el riesgo de invaginación intestinal.

En un estudio observacional posterior a la comercialización realizado en Estados Unidos, se observaron casos de Invaginación intestinal en asociación temporal dentro de los 21 días posteriores a la primera dosis de RotaTeq, y hubo una acumulación de casos en los primeros 7 días. (Ver REACCIONES ADVERSAS 6.2).

En una vigilancia pasiva posterior a la comercialización realizada globalmente, se informaron casos de invaginación intestinal en asociación temporal con RotaTeq. (Ver REACCIONES ADVERSAS 6.2).

### **5.4 Enfermedades Gastrointestinales**

No se dispone de datos sobre la eficacia o seguridad de la administración de RotaTeq en infantes con un historial de trastornos gastrointestinales agudos, infantes con enfermedades gastrointestinales agudas activas, diarrea crónica e incapacidad para prosperar, e infantes con un historial de trastornos abdominales congénitos y cirugía abdominal. Por lo tanto, se recomienda tomar precauciones cuando se esté considerando administrar RotaTeq a estos infantes.

### **5.5 Dispersión y Transmisión Virales**

Se evaluó la dispersión viral en un subconjunto de sujetos del Estudio de Eficacia y Seguridad de Rotavirus (Estudio 006, también conocido como REST) 4 a 6 días después de cada dosis y entre todos los sujetos que presentaron una muestra fecal positiva a antígenos de rotavirus en cualquier momento. RotaTeq se dispersó en las heces de 32 de 360 [8.9, IC-95% (6.2%,12.3%)] receptores de la vacuna sometidos a análisis después de la Dosis 1; en 0 de 249 [0.0%, IC-95% (0.0%,1.5%)] receptores de la vacuna sometidos a análisis después de la Dosis 2; y en 1 de 385 [0.3%, IC-95% (<0.1%,1.4%)] receptores de la vacuna después de la Dosis 3. En los estudios fase 3, se observó dispersión viral a partir del día 1 y hasta el día 15 después de una dosis. No se evaluó la transmisión viral en estudios fase 3.

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

El riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna debe sopesarse frente al riesgo de contraer y

transmitir un rotavirus natural.

Se recomienda precaución cuando se considere administrar RotaTeq a individuos en estrecho contacto con personas inmunodeficientes como:

- Individuos con cáncer o inmunocomprometidos por otros motivos;
- Individuos con inmunodeficiencia primaria, o
- Individuos que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor.

### **5.6 Dolencias Febriles**

Una dolencia febril puede ser razón para demorar la administración de RotaTeq, excepto cuando el médico juzgue que la espera conlleva mayor riesgo. Una fiebre baja (<100.5 °F [38.1 °C]) por sí sola e infección leve de las vías respiratorias superiores no imposibilitan la vacunación con RotaTeq.

### **5.7 Régimen Incompleto**

Las pruebas clínicas no fueron diseñadas para evaluar el nivel de protección ofrecido por una sola o dos dosis de RotaTeq.

### **5.8 Limitaciones en la efectividad de la vacuna**

La vacunación con RotaTeq puede no llegar a proteger por completo a todos los que la reciban.

### **5.9 Profilaxis Post Exposición**

No existen datos clínicos disponibles sobre la administración de RotaTeq después de la exposición a rotavirus.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

### **6.1 Experiencia en Estudios Clínicos**

Se evaluó un total de 71,725 infantes en tres pruebas clínicas controladas con placebo en cuales 36,165 recibieron RotaTeq y 35,560 infantes recibieron placebo. Se contactó con los padres/tutores en los días 7, 14 y 42 después de cada dosis con relación a si el niño había presentado invaginación intestinal u otros eventos adversos severos. La distribución étnica fue la siguiente: caucásicos (69% en ambos grupos); hispanoamericanos (14% en ambos grupos); negros (8% en ambos grupos); multiétnicos (5% en ambos grupos); asiáticos (2% en ambos grupos); nativos americanos (RotaTeq 2%, placebo 1%) y otros (<1% en ambos grupos). La distribución por sexo fue 51% de varones y 49% de niñas en ambos grupos de vacunación.

Debido a que las pruebas clínicas se realizan en condiciones que pueden no ser las habituales en la práctica clínica, las incidencias de reacciones adversas que se presentan a continuación pudieran no reflejar las observadas en la práctica clínica.

#### Eventos Adversos Serios

Ocurrieron eventos adversos serios en 2.4% de los que recibieron RotaTeq, comparado a 2.6% de los que

recibieron placebo, en el periodo de 42 días después de la administración de una dosis en los estudios clínicos fase 3 de RotaTeq. Los eventos adversos serios reportados con mayor frecuencia con RotaTeq en comparación con el placebo fueron:

bronquiolitis	(0.6% con RotaTeq frente a 0.7% con placebo)
gastroenteritis	(0.2% con RotaTeq frente a 0.3% con placebo)
neumonía	(0.2% con RotaTeq frente a 0.2% con placebo)
fiebre	(0.1% con RotaTeq frente a 0.1% con placebo), e
Infección del tracto urinario	(0.1% con RotaTeq frente a 0.1% con placebo).

### Muertes

Entre todos los estudios clínicos se reportaron 52 fallecimientos. De éstos, 25 se produjeron entre quienes recibieron RotaTeq, frente a 27 entre quienes recibieron el placebo. La causa de muerte reportada con mayor frecuencia fue el síndrome de muerte súbita neonatal, que se observó en 8 sujetos que recibieron RotaTeq y en 9 sujetos que recibieron placebo.

### Invaginación intestinal

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 invaginación intestinal a los 7,14 y 42 días después de cada dosis, y cada seis semanas posteriormente durante un año después de la primera dosis.

Para el criterio de valoración primario de seguridad, los casos de invaginación intestinal 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 Tabla 1). La información no sugirió un aumento en el riesgo de invaginación intestinal en relación con el placebo.

	RotaTeq (n=34,837)	Placebo (n=34,788)
Casos confirmados de Invaginación intestinal en un lapso de 42 días desde cualquier dosis	6	5
Riesgo relativo (IC-95%) *	1.6 (0.4, 6.4)	
Casos confirmados de Invaginación intestinal en los 365 días desde la Dosis 1	13	15
Riesgo relativo (IC-95%)	0.9 (0.4, 1.9)	

\* Riesgo relativo e intervalo de confianza de 95% basados en las reglas de detención del diseño secuencial de grupos empleado en Estudio 006.

Entre quienes recibieron la vacuna, no se presentaron casos confirmados de Invaginación intestinal dentro del periodo de 42 días después de la primera dosis, que era el período de mayor riesgo para el producto basado en rotavirus de monos rhesus (ver la Tabla 2).

**Tabla 2: Casos de Invaginación intestinal según rango de días desde la dosis en 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 presentaron invaginación intestinal se recuperaron sin secuelas, con la excepción de un varón de 9 meses que presentó invaginación intestinal 98 días después de la dosis 3 y murió debido a sepsis posoperatoria. Sólo se presentó un caso de invaginación intestinal entre 2,470 sujetos que recibieron RotaTeq, un varón de 7 meses, en los estudios fases 1 y 2 (716 recibieron placebo).

#### Hematoquecia

La hematoquecia, reportada como evento adverso, se presentó en 0.6% (39/6,130) de los receptores de la vacuna y en 0.6% (34/5,560) de los receptores de placebo en el lapso de 42 días desde cualquier dosis. La hematoquecia, reportada como evento adverso serio, se presentó en <0.1% (4/36,150) de los receptores de la vacuna y en <0.1% (7/35,536) de los receptores de placebo en el lapso de 42 días desde cualquier dosis.

#### Convulsiones

En la Tabla 3, se muestran todos los casos de convulsiones reportados en los estudios fase 3 de RotaTeq (por grupo de vacunación e intervalo después de la dosis).

**Tabla 3: Convulsiones reportadas por rango de días en relación a cualquier dosis en las pruebas fase 3 de RotaTeq**

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

Las convulsiones reportadas como experiencias adversas serias ocurrieron en <0.1% (27/36,150) entre quienes recibieron la vacuna y <0.1% (18/35,536) entre quienes recibieron placebo (no significativo). Se reportaron diez casos de convulsiones febriles como experiencias adversas severas: 5 en sujetos que recibieron la vacuna y 5 en sujetos que recibieron el placebo.

#### Enfermedad de Kawasaki

En estudios clínicos fase 3, se monitorearon infantes hasta 42 días después de la dosis de la vacuna. La enfermedad de Kawasaki fue reportada en 5 de 36,150 vacunados y en 1 de 35,536 que recibieron placebo con un riesgo relativo de 4.9 (IC-95% 0.6, 239.1).

#### Eventos adversos más comunes

##### Eventos adversos esperados

Se recopiló información detallada de seguridad de 11,711 infantes (6,138 habían recibido RotaTeq) que incluyó a un subconjunto de sujetos del Estudio 006 y a todos los sujetos de los Estudios 007 y 009 (Cohorte de Seguridad Detallada). Los padres/tutores utilizaron una Tarjeta de Reporte de Vacunación para anotar en forma diaria la temperatura del niño y cualquier episodio de diarrea y vómitos durante la semana siguiente a cada vacunación. En la Tabla 4 se resumen las frecuencias de estos eventos adversos y la irritabilidad.

**Tabla 4: Experiencias Adversas solicitadas en la primera semana después de las dosis 1, 2, y 3 (Cohorte Detallada de Seguridad)**

Experiencia Adversa	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Temperatura Elevada*	n=5,616 17.1%	n=5,077 16.2%	n=5,215 20.0%	n=4,725 19.4%	n=4,865 18.2%	n=4,382 17.6%
Vómito	n=6,130 6.7%	n=5,560 5.4%	n=5,703 5.0%	n=5,173 4.4%	n=5,496 3.6%	n=4,989 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%

\*Equivalente rectal de la temperatura  $\geq 100.5$  °F [38.1 °C] obtenido mediante adición de 1 grado F a las temperaturas ótica y oral, y 2 grados F a la temperatura axilar

#### Otros Eventos Adversos

Se les pidió también a los padres/tutores de los 11,711 infantes que reportaran la ocurrencia de otros eventos en la Tarjeta de Reporte de Vacunación durante los 42 días posteriores a cada dosis.

Se observó fiebre con la misma frecuencia entre quienes recibieron la vacuna (N=6,138) y placebo (N=5,573) (42.6% frente a 42.8%). En la Tabla 5 se presentan los eventos adversos que tuvieron una incidencia estadísticamente más alta (es decir, un valor de p bilateral <0.05) dentro de los 42 días posteriores a cualquier dosis, entre quienes recibieron RotaTeq en comparación con quienes recibieron el placebo.

**Tabla 5: Eventos adversos que ocurrieron a una incidencia estadísticamente más alta en el período de 42 días después de cualquier dosis entre receptores de RotaTeq comparado a receptores de placebo**

Evento Adverso	RotaTeq	Placebo
	N=6,138 n (%)	N=5,573 n (%)
Diarrea	1,479 (24.1%)	1,186 (21.3%)
Vómito	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

En el Estudio 006, 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 el nacimiento. Se realizó un seguimiento de las experiencias adversas severas en todos los neonatos prematuros; en un subconjunto de 308 infantes se monitorearon todas las experiencias adversas. Se presentaron 4 muertes a lo largo del estudio, 2 entre quienes recibieron la vacuna (1 SCID y un accidente vehicular) y 2 entre quienes recibieron el placebo (1 SCID y 1 causa desconocida). No se reportaron casos de invaginación intestinal. Ocurrieron experiencias adversas severas en 5.5% de los vacunados y 5.8% de los sujetos que recibieron placebo, respectivamente. La experiencia adversa más frecuente fue la bronquiolitis, que ocurrió en 1.4% y 2.0% de los sujetos que recibieron la vacuna y placebo, respectivamente. Se les pidió a los padres/tutores que registraran en forma diaria la temperatura del niño y cualquier episodio de vómitos y diarrea durante la semana posterior a la vacunación. En la Tabla 6 se resumen las frecuencias de estas experiencias adversas e irritabilidad en la semana posterior a la dosis 1.

**Tabla 6: Experiencias Adversas Solicitadas dentro de la primera semana después de las dosis 1, 2 y 3 entre 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%
Vómito	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%

\*Equivalente rectal de la temperatura  $\geq 100.5$  °F [38.1 °C] obtenido mediante adición de 1 grado °F a las temperaturas ótica y oral, y 2 grados °F a la temperatura axilar

## 6.2 Reportes Post-Comercialización

Los siguientes eventos adversos han sido identificados durante el uso después de la aprobación de RotaTeq provenientes de reportes del Sistema de Reporte de Eventos Adversos de la Vacuna (VAERS, por sus siglas en inglés).

El reporte en VAERS de los eventos adversos después de la inmunización es voluntario y se desconoce el número de dosis administradas; por lo tanto, al usar los datos del VAERS no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia de eventos adversos o establecer la relación causal con la exposición a la vacuna.

En la experiencia posterior a la comercialización se han reportado los siguientes eventos adversos con el uso RotaTeq:

### *Trastornos del sistema inmunitario:*

Reacción anafiláctica

### *Trastornos gastrointestinales:*

Invaginación intestinal (incluida la muerte)

Hematoquecia

Gastroenteritis con diseminación viral de la vacuna en infantes con enfermedad por Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID, por sus siglas en inglés).

### *Problemas de Piel y Tejidos Subcutáneos*

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 los contactos no vacunados.

### Estudios observacionales de Vigilancia de la Seguridad Posterior a la Comercialización

Se evaluó la asociación temporal entre la vacunación con RotaTeq y la invaginación intestinal 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 activo y electrónico compuesto de 3 planes de seguro de salud de Estados Unidos.

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 invaginación intestinal ya sea en pacientes internados o en salas de emergencia, a través de un procedimiento electrónico y códigos de diagnóstico. Se revisaron los registros médicos para confirmar la invaginación intestinal y el estado de la vacunación contra el rotavirus.

Se evaluó el riesgo de Invaginación intestinal utilizando un intervalo de riesgo 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 invaginación intestinal en asociación temporal dentro de 21 días seguidos de la primera dosis de RotaTeq, con una agrupación de casos en los primeros 7 días. Basados en los resultados aproximadamente de 1 a 1.5 casos **excedentes** de invaginación intestinal ocurren por 100,000 infantes vacunados en los Estados Unidos dentro de los 21 días seguidos de la primera dosis de RotaTeq. En el primer año de vida, el índice de hospitalizaciones por invaginación intestinal en los Estados Unidos se ha estimado

aproximadamente en 34 por cada 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 reembolsos de gastos médicos en Estados Unidos, se analizaron los riesgos de invaginación intestinal o de enfermedad de Kawasaki, que originaron 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 tétano y la pertussis acelular (DTaP) pero no RotaTeq.

Se compararon casos confirmados de invaginación intestinal en el grupo de RotaTeq con los casos en el grupo control concurrente de DTaP y en el grupo control histórico. Los datos se analizaron después de la dosis 1 y después de cualquier dosis, en las ventanas de riesgo del día 7 y el día 30. No se observó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de invaginación intestinal después de la vacunación de 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 período de 30 días después de cada dosis de RotaTeq en comparación con: 1) días 31-60 después de cada dosis de RotaTeq (controles auto emparejados) y 2) el período de 30 días después de cada dosis de vacuna DTaP (subconjunto de control histórico del 2004-2005, n=40,000). En los análisis de seguridad que evaluaron ventanas de seguimiento múltiples 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 auto emparejados y el subconjunto de control histórico.

#### Reporte de eventos adversos

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

Los profesionales de la salud deben informar sobre todos los eventos adversos.

Contacte a su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en caso de alguna reacción adversa no descrita en el inserto.

#### **7. INTERACCIONES DE FÁRMACOS**

Los tratamientos inmunosupresores como la terapia de radiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos y corticosteroides (utilizados a dosis mayores que las fisiológicas) pueden reducir la respuesta inmunológica a las vacunas.

### **7.1 Administración concomitante con otras vacunas**

En un estudio clínico, RotaTeq fue administrado concomitantemente con las vacunas de difteria, toxoide tetánico, pertussis acelular (DTaP), con la vacuna inactivada del virus del polio (IPV), vacuna conjugada de *H. influenzae* tipo B (Hib), vacuna de la Hepatitis B y la vacuna conjugada del neumococo. (Ver ESTUDIOS CLÍNICOS (14)). Los datos de seguridad se encuentran en la sección de REACCIONES ADVERSAS (Ver REACCIONES ADVERSAS (6.1)). No hubo evidencia de respuestas reducidas de anticuerpos a las vacunas que se administraron concomitantemente con RotaTeq

## **8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

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

### **8.2 Lactancia**

No se dispone de datos en humanos ni animales para evaluar el impacto de RotaTeq en la producción de leche, su presencia en la leche materna, o su efecto sobre el infante amamantado.

### **8.4 Uso Pediátrico**

No se han determinado la seguridad y la efectividad de RotaTeq en infantes menos de 6 semanas de nacidos ni mayores de 32 semanas.

Están disponibles datos provenientes de estudios clínicos que respaldan el uso de RotaTeq en infantes prematuros, de acuerdo con su edad en semanas después del nacimiento (ver REACCIONES ADVERSAS (6.1))

Están disponibles datos provenientes de estudios clínicos que respaldan el uso de RotaTeq en infantes con enfermedad de reflujo gastroesofágico controlado.

## **10. SOBREDOSIS**

Hay informes posteriores a la comercialización en infantes que recibieron más de una dosis o una dosis de reemplazo de RotaTeq después de la regurgitación [Ver Dosis y Vía de Administración (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 adversos observados con la dosis y el programa aprobado.

## **11. DESCRIPCIÓN**

RotaTeq es una vacuna viva, oral, pentavalente, que contiene cinco rotavirus reordenantes vivos. Las cepas madres de rotavirus de los reordenantes fueron aisladas de huéspedes humanos y bovinos. Cuatro de los rotavirus reordenantes expresan una de las proteínas de la cápside exterior (G1, G2, G3 o G4) de la cepa madre de rotavirus humana y de la proteína (tipo P7) de la cepa madre de rotavirus bovino. El quinto virus reordenante expresa la proteína adjunta P1A (genotipo P[8]), en adelante referida aquí como tipo P1A[8], de la cepa madre de rotavirus humana y la proteína exterior de la cápside tipo G6 de la cepa madre de

rotavirus bovina (ver Tabla 7).

**Tabla 7**

Nombre del Reordenante	Cepas Madres de Rotavirus Humano y Composición de la Proteína Superficial Externa	Cepa Madre de Rotavirus Bovina y Composición de la Proteína Superficial Externa	Composición de la Proteína Superficial Externa reordenante (Componente de rotavirus humano en negritas)	Niveles de Dosificación Mínimos (10 <sup>6</sup> Unidades Infecciosas)
G1	WI79 – G1P1A[8]	WC3 – G6, P7[5]	<b>G1P7</b> [5]	2.2
G2	SC2 – G2P2[6]		<b>G2P7</b> [5]	2.8
G3	WI78 – G3P1A[8]		<b>G3P7</b> [5]	2.2
G4	BrB – G4P2[6]		<b>G4P7</b> [5]	2.0
P1A[8]	WI79 – G1P1A[8]		<b>G6P1A</b> [8]	2.3

Los reordenantes se propagan en células Vero utilizando técnicas de cultivo celular convencionales en ausencia de agentes antifúngicos.

Los reordenantes se suspenden en una solución estabilizadora amortiguada. Cada dosis de vacuna contiene sacarosa, citrato de sodio, fosfato de sodio monobásico monohidratado, hidróxido de sodio, polisorbato 80, medio de cultivo celular y cantidades vestigiales de suero fetal bovino. RotaTeq no contiene preservativos.

RotaTeq es un líquido transparente color amarillo pálido que puede tener una tonalidad rosada. El tubo de dosis plástica y su tapa no contienen látex.

## 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Rotavirus es la causa principal de gastroenteritis aguda severa en infantes y niños pequeños, y más de 95% de estos niños se habrán infectado para cuando tengan cinco años de edad. Los casos más severos ocurren entre infantes y niños pequeños entre 6 a 24 meses de edad.

### 12.1 Mecanismo de Acción

Aún se desconoce el mecanismo inmunológico exacto mediante el cual RotaTeq protege contra la gastroenteritis por rotavirus [ver la Sección ESTUDIOS CLÍNICOS (14.6)]. RotaTeq es una vacuna viral viva que se replica en el intestino delgado e induce el desarrollo de la inmunidad.

## 13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Menoscabo de la Fertilidad

No se ha evaluado RotaTeq respecto a su potencial carcinogénico o mutagénico, o a su capacidad potencial

de menoscabar la fertilidad.

#### **14. ESTUDIOS CLÍNICOS**

En general, 73,086 infantes fueron aleatorizados en 4 estudios controlados con placebo, fase 3 realizados en 12 países en 4 continentes. Los datos que demuestran la eficacia de RotaTeq para prevenir la gastroenteritis por rotavirus provienen de 7,744 de estos infantes en los EUA (incluyendo las naciones indígenas Navajo y Apache de White Mountain Finlandia, y Japón que fueron admitidos en 3 de estos estudios: Estudio 006, Estudio 007 y Estudio 029. Un cuarto estudio, el Estudio 009, suministró evidencia clínica que apoya la consistencia de los procesos de fabricación y contribuyó con datos a la evaluación de seguridad general.

La distribución étnica del subconjunto de eficacia fue como sigue: caucásicos (RotaTeq 61%; placebo 62%); hispanoamericanos (RotaTeq 9%; placebo 8%); negros (2% en ambos grupos); multiétnicos (4 % en ambos grupos); asiáticos (10% en ambos grupos); Nativos americanos 13% en ambos grupos; y otros (< 1% en ambos grupos) La distribución de los sexos fue 52% del sexo masculino y 48% del sexo femenino en los dos grupos de vacunación.

Las evaluaciones de eficacia en estos estudios incluyeron: 1) prevención de cualquier grado de severidad de gastroenteritis por rotavirus; 2) prevención de gastroenteritis por rotavirus severa, según se definió mediante un sistema de puntuación clínica; y 3) reducción de las hospitalizaciones debidas a gastroenteritis por rotavirus.

La vacuna se administró como una serie de tres dosis a infantes saludables, y la primera dosis se administró entre las 6 y 12 semanas de edad, seguida por 2 dosis adicionales administradas a intervalos de 4 a 10 semanas. La edad de los infantes que recibieron la tercera dosis fue 32 semanas de edad o menos. No se permitió la administración de la vacuna oral contra el polio; sin embargo, se podrían administrar en forma concomitante otras vacunas infantiles. En todos los estudios se permitió el amamantamiento.

La definición de caso de gastroenteritis por rotavirus utilizada para determinar la eficacia de la vacuna requirió que un sujeto satisficiera tanto los criterios clínicos como de laboratorio: (1) tres o más heces acuosas o más blandas de lo normal en un período de 24 horas y/o vómito forzado; y (2) detección del antígeno de rotavirus mediante un inmunoanálisis enzimático (IA) en un espécimen fecal tomado en un lapso de 14 días desde el inicio de los síntomas. La severidad de la gastroenteritis aguda por rotavirus se determinó mediante un sistema de puntuación clínica que tomó en cuenta la intensidad y duración de los síntomas de fiebre, vómito, diarrea y cambios conductuales.

Los análisis de eficacia primarios incluyeron casos de gastroenteritis por rotavirus causados por los tipos G1, G2, G3 y G4 [y tipos G conteniendo P1A8 en Estudio 029 únicamente] que ocurrieran al menos 14 días después de la tercera dosis durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación.

También se realizaron análisis para evaluar la eficacia de RotaTeq contra la gastroenteritis por rotavirus causada por cualquiera de los tipos G1, G2, G3 y G4 [y tipos G conteniendo P1A8 (en el Estudio 029

únicamente]] en cualquier momento después de la primera dosis, durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación entre infantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna (intención de tratar, ITT, por sus siglas en inglés).

#### 14.1 Estudio de Eficacia y Seguridad de Rotavirus (Estudio 006)

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

**Tabla 8: Eficacia de RotaTeq contra gastroenteritis de cualquier grado de severidad y gastroenteritis severa\* causadas por G1-4 durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación en Estudio 006**

	Según Protocolo		Intención-de-Tratamiento†	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Sujetos vacunados	2,834	2,839	2,834	2,839
Casos de Gastroenteritis				
Cualquier grado de severidad	82	315	150	371
Severa*	1	51	2	55
Estimado de eficacia % (intervalo de confianza de 95%)				
Cualquier grado de severidad	74.0 (66.8, 79.9)		60.0 (51.5, 67.1)	
Severa*	98.0 (88.3, 100.0)		96.4 (86.2, 99.6)	

\* La gastroenteritis severa se definió mediante un sistema de puntuación clínica basado en la intensidad y duración de los síntomas de fiebre, vómitos, diarrea y cambios conductuales.

† El análisis ITT incluye a todos los sujetos de la cohorte de eficacia que recibieron al menos una dosis de la vacuna.

La eficacia de RotaTeq frente a la gastroenteritis severa quedó también demostrada por la reducción de las hospitalizaciones debidas a gastroenteritis por rotavirus entre todos los sujetos participantes en el Estudio 006. RotaTeq redujo en 95.8% (IC-95%: 90.5, 98.2) las hospitalizaciones debidas a gastroenteritis por rotavirus causada por los tipos G1, G2, G3 y G4 durante los dos años posteriores a la tercera dosis. La eficacia en ITT en la reducción de las hospitalizaciones fue 94.7% (IC-95%: 89.3, 97.3), según se presenta en la Tabla 9.

**Tabla 9: Eficacia de RotaTeq en reducir las hospitalizaciones relacionadas con rotavirus G1-4 en el Estudio 006**

	Según Protocolo		Intención-de-Tratamiento*	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Sujetos vacunados	34,035	34,003	34,035	34,003
Nº de hospitalizaciones	6	144	10	187
Estimado de eficacia e (intervalo de confianza del 95%)	95.8 (90.5, 98.2)		94.7 (89.3, 97.3)	

\* El análisis ITT incluye todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la vacuna.

#### 14.2 Estudio 007

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

**Tabla 10: Eficacia del RotaTeq contra cualquier grado de severidad y severo\* de la gastroenteritis por rotavirus G1-4 a través del Primer brote de rotavirus post-vacunación en el Estudio 007**

	Según Protocolo		Intención-de-Tratamiento†	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Sujetos vacunados	650	660	650	660
Casos de Gastroenteritis				
Cualquier grado de severidad	15	54	27	64
Severa*	0	6	0	7
Estimado de eficacia % e (intervalo de confianza de 95%)				
Cualquier grado de severidad	72.5 (50.6, 85.6)		58.4 (33.8, 74.5)	
Severa*	100.0 (13.0, 100.0)		100.0 (30.2, 100.0)	

\* La gastroenteritis severa se definió mediante un sistema de puntuación clínica basado en la intensidad y duración de los síntomas de fiebre, vómitos, diarrea y cambios conductuales.

† El análisis ITT incluye a todos los sujetos de la cohorte de eficacia que recibieron al menos una dosis de la vacuna.

#### 14.3 Múltiples temporadas de rotavirus

La eficacia de RotaTeq durante una segunda temporada de rotavirus se evaluó en un único estudio (el

Estudio 006). La eficacia contra la gastroenteritis debida a rotavirus de cualquier grado de severidad, causada por los tipos G1, G2, G3 o G4 durante las dos temporadas de rotavirus posteriores a la vacunación fue 71.3% (IC-95%: 64.7, 76.9). La eficacia de RotaTeq para prevenir casos que ocurrieron solamente durante la segunda temporada de rotavirus posterior a la vacunación fue 62.6% (IC-95%: 44.3, 75.4). No se evaluó la eficacia de RotaTeq más allá de la segunda temporada después de la vacunación.

#### 14.4 Gastroenteritis por Rotavirus Independientemente del tipo

Los tipos de rotavirus identificados en el subconjunto de eficacia del Estudio 006 y el Estudio 007 fueron G1P1A[8]; G2P1[4]; G3P1[8]; G4P1A[8] y G9P1A[8].

En el Estudio 006, la eficacia de RotaTeq contra la gastroenteritis de cualquier grado de severidad debida a los rotavirus naturales, independientemente del tipo, fue 71.8% (IC-95%: 64.5, 77.8), y la eficacia contra la gastroenteritis severa causada por rotavirus fue 98% (IC-95%: 88.3, 99.9). En la población del análisis ITT, la eficacia a partir de la Dosis 1 fue 50.9% (IC-95%: 41.6, 58.9) para la enfermedad por rotavirus de cualquier grado de severidad, y 96.4% (IC-95%: 86.3, 99.6) para la enfermedad severa por rotavirus.

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

#### 14.5 Gastroenteritis por Rotavirus según el tipo

La eficacia contra la gastroenteritis de cualquier grado de severidad causada por rotavirus según su tipo fue evaluada en el Estudio 006 y el Estudio 029. La eficacia del análisis de cohorte para el Estudio 006 se presenta en la Tabla 11.

**Tabla 11: Eficacia de RotaTeq según tipo contra la gastroenteritis de cualquier grado de severidad en infantes en el Estudio 006 durante la primera temporada de rotavirus posterior a la vacunación (según protocolo)**

Tipo identificado mediante PCR	Número de casos		% Eficacia (IC-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 identificados*	11	15	NS

N=número de sujetos vacunados

NS=no significativo

\* Incluye las muestras positivas a antígenos de rotavirus en las cuales no se pudo identificar el tipo específico mediante PCR

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

- En el Estudio 029 (un estudio de Fase 3, controlado con placebo, cegado, aleatorio, realizado en Japón), la eficacia en el criterio de valoración primario preespecificado (gastroenteritis por rotavirus causada por los serotipos G1, G2, G3, G4 y serotipos G asociados con el serotipo P1A[8] (por ejemplo, G9)) fue de 74.5% (CI-95%: 39.9, 90.6). Gastroenteritis asociada a G9P1A[8] fue observada en 0/356 y 5/354 sujetos en el grupo de RotaTeq y en el grupo de placebo, respectivamente (100% (CI-95%:-9.0, 100)).
- En un análisis posterior a la investigación se analizó la atención médica de 68,038 infantes (RotaTeq 34,035 y placebo 34,003) en el Estudio 006, utilizando una definición de caso que incluye confirmación de cultivo, hospitalización y visitas a departamentos de emergencia a causa de gastroenteritis por rotavirus, los casos debido a G9P1A[8] fueron disminuidos (RotaTeq 0 casos y placebo 14 casos) en un 100% (CI-95%: 69.6, 100.0).

#### 14.6 Inmunogenicidad

No se ha establecido una relación entre las respuestas de anticuerpos contra RotaTeq y la protección contra la gastroenteritis por rotavirus. En estudios fase 3, entre 92.9% y 100% de 439 sujetos que recibieron RotaTeq alcanzaron una elevación de 3 veces o más en los títulos de la IgA anti-rotavirus en suero después de un régimen de tres dosis, en comparación con 12.3% - 20.0% de 397 sujetos que recibieron placebo.

#### 15. REFERENCIAS

- <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM142288.pdf>
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-572.
- Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in US infants. *Mini-Sentinel*. [www.minisentinel.org](http://www.minisentinel.org).
- Tate JE, Simonsen L, Viboud C, et al. Trends in intussusception hospitalizations among US infants, 1993-2004: implications for monitoring the safety of the new rotavirus vaccination program. *Pediatrics* 2008;121(5):e1125-e1132.
- Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 2002;51(RR-2):1-35.
- Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565-572.
- Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1998;177:13-7.

## **16. ¿CÓMO SE SUMINISTRA, ALMACENA Y MANEJA ROTATEQ?**

RotaTeq, 2 mL, suspensión para uso oral, es un líquido transparente de color amarillo pálido que puede tener una tonalidad rosada. Se presenta de las siguientes formas:

Envase con 1 tubo de dosis única.

Envase con 10 tubos de dosis única.

El tubo plástico dosificador ni la tapa contiene látex.

### **16.1 Almacenamiento y Manejo**

Almacenar y transportar refrigerada a 2-8 °C (36-46 °F). Una vez fuera de la refrigeración, RotaTeq debe administrarse lo antes posible.

Protéjase de la luz.

RotaTeq debe desecharse en un contenedor adecuado para residuos biológicos, según las regulaciones locales.

El producto debe usarse antes de la fecha de vencimiento.

### **17. Información para Padres / Tutores**

Los padres o tutores deben recibir una copia de la información necesaria para el uso de la vacuna y tener la “Información para el paciente” anexa a este documento. Los padres y / o tutores deben ser alentados a leer la información del paciente que describe los beneficios y los riesgos asociados con la vacuna y a hacer cualquier pregunta que pueda surgir durante la visita. (Ver precauciones e información al paciente).

**Fecha de revisión del Texto:** Septiembre 2020

---