

ROTATEQ® VACUNA PENTAVALENTE DE VIRUS VIVO CONTRA ROTAVIRUS SUSPENSIÓN ORAL

(Vacuna Pentavalente de Virus Vivo contra Rotavirus)

I. CLASE TERAPÉUTICA

Rotateq es una vacuna pentavalente, oral, viva que protege contra la gastroenteritis por rotavirus

QUÍMICA

Grupo farmacoterapéutico: **vacunas virales**

Código ATC: **J07BH02**

Rotateq es una vacuna oral pentavalente de virus vivo, utilizada en la prevención de la gastroenteritis por rotavirus. La vacuna contiene 5 rotavirus recombinantes vivos. Las cepas madres de rotavirus recombinantes fueron aisladas de huéspedes humanos y bovinos. Cuatro rotavirus recombinantes expresan una de las proteínas de la cápsida externa VP7 (serotipo, G1, G2, G3, o G4) de las cepas madres de rotavirus humanos y de la proteína de unión VP4 (serotipo P7 [5]) a partir de la cepa madre de rotavirus bovino. El quinto virus recombinante expresa la proteína de unión VP4 (serotipo P1A [8]) de la cepa madre de rotavirus humano y la proteína VP7 de la cápsida externa (serotipo G6) de la cepa madre de rotavirus bovino (ver Tabla 1).

Tabla 1

Nombre de los Recombinantes	Cepas madres de rotavirus humano y Composiciones de la Superficie Externa de Proteínas	Cepas madres de rotavirus Bovino y Composición de la Superficie Externa de Proteínas	Composición de la Superficie Externa de la Proteína recombinante (Componente de Rotavirus humano en negrita)
G1	WI79 – G1, P1A[8]	WC3 - G6, P7[5]	G1 , P7[5]
G2	SC2 – G2, P2A[6]		G2 , P7[5]
G3	WI78 – G3, P1A[8]		G3 , P7[5]
G4	BrB – G4, P2A[6]		G4 , P7[5]
P1A[8]	WI79 – G1, P1A[8]		G6, P1A[8]

COMPOSICIÓN**Ingredientes Activos**

Cada dosis de 2 mL contiene los siguientes rotavirus humano – bovino recombinados G1, G2, G3, G4 y P1A [8]. Los niveles de dosis mínimas de recombinantes son los siguientes:

Serotipo G1	2,2x10 ⁶	unidades infecciosas
Serotipo G2	2,8x10 ⁶	unidades infecciosas
Serotipo G3	2,2x10 ⁶	unidades infecciosas
Serotipo G4	2,0x10 ⁶	unidades infecciosas

Serotipo P1A 2,3x10⁶ unidades infecciosas

Los recombinantes son reproducidos en células Vero usando técnicas estándares de cultivo de tejidos sin agentes antimicóticos.

Ingredientes inactivos

Cada dosis de la vacuna contiene:

Sacarosa	1080 mg
Citrato de sodio dihidratado	127 mg
Fosfato sódico monobásico monohidratado	29,8 mg
Hidróxido de sodio	2,75 mg
Polisorbato 80	0,17-0,86 mg
Diluyente de rotavirus y LPKM-3	15% (v/v)

No hay preservativos o timerosal presente.

II. INDICACIONES

Rotateq es una vacuna oral pentavalente indicada para la inmunización activa contra la gastroenteritis por rotavirus en lactantes y niños causada por los serotipos G (G1, G2, G3, G4) que contengan P1.

III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

SOLAMENTE PARA ADMINISTRACIÓN ORAL. NO PARA INYECCIÓN.

Posología

La serie de vacunación consiste en tres dosis líquidas de Rotateq listas para ser usadas, administradas a los bebés por vía oral.


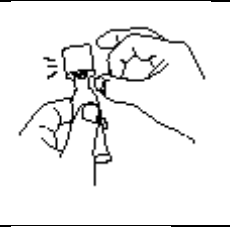
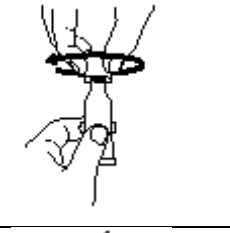
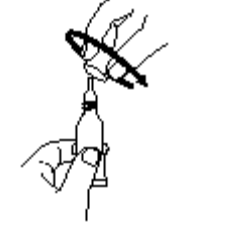
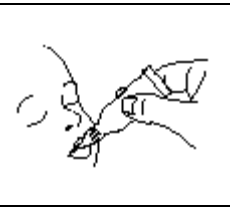
Niños: La primera dosis de Rotateq debe administrarse de 6 a 12 semanas de edad; las segundas y terceras dosis subsecuentes se deben administrar en intervalos de al menos cuatro semanas entre dosis, y antes de las 32 semanas de edad.

No hay restricciones sobre el consumo de alimentos o líquidos por el bebé, incluyendo la leche materna, antes o después de la vacunación con Rotateq.

Si por cualquier motivo se administra una dosis incompleta (por ejemplo, si el bebé escupe o regurgita la vacuna), no se recomienda reemplazar la dosis, porque esa administración no fue evaluada en los estudios clínicos. El bebé debe continuar recibiendo las dosis restantes en la serie recomendada.

La vacuna debe administrarse por vía oral sin mezclarla con ninguna otra vacuna o solución. No se debe reconstituir ni diluir.

Cada dosis se presenta en un envase que contiene un tubo exprimible de plástico sin látex con tapa de rosca, que permite la administración oral directa. El tubo está contenido en una bolsa.

Para administrar la vacuna:	
	Rompa la bolsa y saque el tubo.
	Retire el líquido de la punta del tubo sosteniendo éste verticalmente y golpeando suavemente la tapa.
	Abra el tubo con dos movimientos sencillos: 1. Perfore la punta enroscando la tapa (sentido horario) hasta que quede apretada.
	2. Retire la tapa girándola (sentido antihorario).
	Administre la dosis exprimiendo suavemente el líquido en la boca del bebé, hacia el interior de la mejilla hasta que el tubo quede vacío. (Una gota de residuo puede quedar en la punta del tubo).
	Deseche el tubo vacío y la tapa en un recipiente aprobado para desechos biológicos, de acuerdo con las leyes locales.

Uso con otras vacunas

Rotateq puede administrarse con la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina acelular (DTaP); con la vacuna inactivada u oral contra el virus de la Poliomelitis (VIP o VOP); con la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b; con la vacuna contra la hepatitis B; con la vacuna antineumocócica conjugada; con la vacuna conjugada antimeningocócica del grupo C y con vacunas hexavalentes.

La administración concomitante de Rotateq y la vacuna oral contra la poliomielitis (VOP) no afecta la respuesta inmune a los antígenos del poliovirus. Aunque la administración concomitante de VOP puede reducir en algo la respuesta inmune a la vacuna contra rotavirus, hay evidencia de que se mantienen niveles altos de eficacia contra la gastroenteritis severa por rotavirus. La respuesta inmune a Rotateq no es afectada cuando VOP es administrada dos semanas después de Rotateq.

IV. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna.

No administrar en niños con antecedentes de enfermedad gastrointestinal crónica no corregida.

Los individuos que después de recibir una dosis de Rotateq presenten síntomas que sugieran hipersensibilidad no deben recibir ninguna otra dosis de Rotateq.

Los individuos con Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID por sus siglas en inglés). En experiencia postmercado se han reportado en infantes con SCID, casos de gastroenteritis asociados con el virus de la vacuna.

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Precauciones

No administrar en niños con enfermedad febril aguda, diarrea o vómito.

Se han recibido reportes sobre algunos casos de Enfermedad de Kawasaki en niños menores de 1 año que recibieron esta vacuna, por lo que se debe tener precaución y hacer seguimiento durante su administración.

Las medidas adecuadas del tratamiento, incluyendo inyección de epinefrina (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción anafiláctica.

No hay datos disponibles de estudios clínicos sobre la seguridad o la eficacia de la administración de Rotateq en:

1. Pacientes inmunocomprometidos, por ejemplo:
 - Individuos con enfermedades malignas o inmunocomprometidos.
 - Individuos bajo tratamientos inmunosupresores.
2. Individuos infectados con VIH; o
3. Individuos que han recibido una transfusión de sangre o productos derivados de la sangre (incluyendo las inmunoglobulinas) en los 42 días anteriores.

No se observó ninguna excreción fecal de cepas de la vacuna en un pequeño subgrupo de bebés con condiciones médicas serias (como fibrosis quística, retraso del desarrollo, cáncer, cardiopatía congénita, neutropenia) que se les diagnosticaron

después de su ingreso al estudio. Los profesionales de la salud podrían querer considerar estos datos al evaluar los beneficios y los riesgos potenciales de administrar Rotateq a bebés con condiciones médicas serias, teniendo en cuenta que a los cinco años de edad casi todos los niños están infectados con rotavirus naturales.

En los estudios clínicos no se administró Rotateq a bebés de los que se sabía que convivían con personas inmunodeficientes. En estos estudios; 8,9% de los vacunados excretaron virus de Rotateq con las heces casi exclusivamente en la semana siguiente a la administración de la dosis 1, y sólo un vacunado (0,3%) lo excretó después de la dosis 3. En estudios postmercadeo ha sido observado la transmisión de cepas del virus de la vacuna a pacientes no vacunados. Rotateq se debe administrar con precaución a quienes tienen contacto cercano con individuos inmunodeficientes, tales como:

- Individuos con enfermedades malignas o inmunodeficiencias.
- Individuos bajo tratamientos inmunosupresores.

Sin embargo, como a los 5 años de edad casi todos los niños están infectados con rotavirus naturales, la vacunación de los bebés puede disminuir el riesgo de exposición a los rotavirus naturales de las personas inmunodeficientes que tienen contacto con ellos. Los profesionales de la salud deben evaluar los riesgos y beneficios potenciales de administrar Rotateq a bebés que tienen contacto estrecho con personas inmunodeficientes.

En los estudios clínicos no se incluyeron bebés con enfermedad gastrointestinal activa, diarrea crónica o retraso del desarrollo, o antecedentes de desórdenes abdominales congénitos o invaginaciones intestinales. Se puede considerar con precaución la administración de Rotateq a estos bebés cuando, en la opinión del médico, no administrarles la vacuna representa un riesgo mayor.

En la vigilancia postcomercialización de todo el mundo, se han notificado casos de intususcepción en asociación temporal con Rotateq. (Ver X. EFECTOS ADVERSOS, reportes postcomercialización).

Cualquier infección aguda o enfermedad febril puede ser un motivo para posponer la administración de Rotateq, excepto cuando, en la opinión del médico, no administrar la vacuna representa un riesgo mayor. La fiebre baja por sí misma y las infecciones respiratorias superiores leves no son contraindicaciones para la vacunación con Rotateq.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con Rotateq no proporcione protección completa a todos los vacunados.

En los estudios clínicos no se evaluó el grado de protección proporcionado por una o dos dosis de Rotateq. Después de concluidos los análisis de datos de un estudio clínico grande, se sugiere que Rotateq provee protección contra la gastroenteritis por rotavirus causante de hospitalizaciones y visitas a Urgencias, durante la administración de series de vacunación de tres dosis iniciando a los 14 días después de la dosis 1.

No hay datos clínicos disponibles respecto a la administración de Rotateq después de la exposición a los rotavirus.

Advertencias

Esta vacuna no protege contra la gastroenteritis causada por otros patógenos diferentes a los serotipos de Rotavirus contenidos en la vacuna. Se recomienda la administración de Rotateq dos semanas antes de la vacuna de polio oral, con la finalidad de evitar la disminución de la respuesta inmunológica a los distintos serotipos de rotavirus contenidos en la vacuna.

Bajo ninguna circunstancia se debe inyectar este producto.

VI. EMBARAZO

Rotateq es una vacuna pediátrica y no está indicada en adultos. No se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres o animales.

VII. LACTANCIA

Como Rotateq es una vacuna pediátrica y no está indicada en adultos, no hay información sobre su seguridad cuando se administra a una mujer que está amamantando.

VIII. USO PEDIÁTRICO

Rotateq ha mostrado ser generalmente bien tolerado y sumamente eficaz para prevenir la gastroenteritis por rotavirus cuando se administra a bebés de 6 a 32 semanas de edad.

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Rotateq en bebés menores de seis semanas de edad.

IX. INTERACCIONES

No se conocen interacciones con otros medicamentos (ver III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Uso con otras vacunas.)

X. EFECTOS ADVERSOS

71.725 bebés se evaluaron en 3 estudios clínicos controlados con placebo incluyendo 36.165 que recibieron Rotateq y 35.560 que recibieron el placebo. Se contactó a los padres o tutores los días 7, 14 y 42 después de cada dosis acerca de invaginación intestinal o cualquier otro evento adverso serio.

La vacuna es generalmente bien tolerada.

En un estudio a gran escala (34.837 niños recibieron la vacuna y 34.788 el placebo) controlado con placebo sobre la eficacia y la seguridad contra rotavirus (REST, por sus siglas en inglés), Rotateq no aumentó el riesgo de invaginación intestinal en comparación con el placebo (ver Tabla 2). Se empleó una supervisión activa para identificar casos potenciales de invaginación los días 7, 14 y 42 después de cada dosis, y cada 6 semanas durante el primer año después de la primera dosis. No hubo casos confirmados de invaginación intestinal durante el período de 42 días después de la primera dosis, ni acumulación de casos entre los vacunados en ningún momento después de cualquiera de las dosis. Después del seguimiento de seguridad de 1 año, se reportaron 4 casos de invaginación intestinal en niños que habían recibido el placebo durante el estudio.

Tabla 2

Casos confirmados de invaginación intestinal en los vacunados con Rotateq en comparación con los que recibieron el placebo en el estudio REST

	Rotateq (n=34.837)	Placebo (n=34.788)
Casos confirmados de invaginación en los 42 días siguientes a cada dosis	6	5
Riesgo relativo (intervalo de confianza de 95%) †	1,6 (0,4; 6,4)	-
Casos confirmados de invaginación en los 365 días después de la primera dosis	13	15
Riesgo relativo (intervalo de confianza de 95%)	0.9 (0.4; 1.9)	-

† Riesgo relativo e intervalo de confianza del 95% basado en el criterio de término del diseño secuencial de grupo empleado en el estudio REST

La enfermedad de Kawasaki se reportó en los estudios clínicos de fase III en <0,1% (5/36.150) de los pacientes que recibieron la vacuna y <0,1% (1/35.536) de los pacientes que recibieron el placebo dentro de 42 días de cualquier dosis (no es estadísticamente significativo).

11.711 bebés (6.138 vacunados con Rotateq) registrados en los 3 estudios, una tarjeta de reporte de la vacunación se usó para que los padres o tutores anotaran diariamente la temperatura del niño y cualquier episodio de diarrea o vómito durante la primera semana después de cada dosis de la vacuna. La tabla 3 resume las frecuencias de estas reacciones adversas, sin considerar la causa.

Tabla 3

Reacciones adversas de interés clínico especial en la semana siguiente a la primera dosis

Reacción adversa	Primera dosis	
	RotaTeq	Placebo
Fiebre ($\geq 100,5^{\circ}\text{F}$ [$38,1^{\circ}\text{C}$] rectal)	17,1%	16,2%
Vómito	6,7%	5,4%
Diarrea	10,4%	9,1%

También se pidió a los padres o tutores de los 11.711 bebés que anotaran en la tarjeta de reporte de vacunación la presencia de otras reacciones durante los 42 días siguientes a la administración de cada dosis. Se observaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con la vacuna en los vacunados con Rotateq, con una frecuencia por lo menos 0,3% mayor que entre los que recibieron el placebo.

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

Infecciones e infestaciones

Poco comunes: Nasofaringitis (0,6% vacunados; 0,3% que recibieron el placebo).

Desórdenes gastrointestinales

Muy comunes: Diarrea (17,6% vacunados; 15,1% que recibieron placebo), vómito (10,1% vacunados; 8,2% que recibieron placebo). Anorexia, estreñimiento.

Neurológicas: Irritabilidad, somnolencia.

Respiratorias: Tos, rinorrea.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: Fiebre (20,9% vacunados; 18,7% que recibieron placebo).

Fatiga.

Poco comunes: Hiporexia.

Otras reacciones adversas

En general, hubo más casos de otitis media y broncoespasmo entre los vacunados que entre los que recibieron el placebo (14,5% versus 13,0% y 1,1% versus 0,7% respectivamente); sin embargo, entre los casos considerados como relacionados con la vacuna, según la opinión del investigador del estudio, la incidencia fue la misma con la vacuna que con el placebo para otitis media (0,3%) y broncoespasmo (<0,1%).

En todos los estudios se permitió la administración de otras vacunas registradas. En 3 estudios controlados con placebo de fase III se evaluó la seguridad de Rotateq administrado concomitantemente con otras vacunas registradas especificadas con anterioridad incluso las vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b y la hepatitis B, la vacuna contra la difteria, toxoides tetánicos y pertussis acelular (la DTPa), la vacuna inactivada contra el virus de la poliomielitis (VIP), la vacuna antineumocócica conjugada, y vacunas hexavalentes. En estudios controlados subsecuentes, se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de Rotateq cuando se administró concomitantemente con la vacuna oral contra la poliomielitis (VOP), con la vacuna conjugada anti meningococo grupo C y con vacunas hexavalentes. En todos estos estudios el uso concomitante con estas vacunas fue bien tolerado; la incidencia de las reacciones adversas fue generalmente similar a la observada en el grupo de control.

Reportes postcomercialización

Las siguientes experiencias adversas han sido reportadas espontáneamente durante el uso de Rotateq posterior a su aprobación. Debido a que estas experiencias se informaron voluntariamente el tamaño de la población es incierto, no es posible estimar su frecuencia fiablemente o establecer una relación causal a la exposición de la vacuna.

Desórdenes del sistema inmune: reacción anafiláctica.

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria, angioedema.

Desórdenes gastrointestinales: gastroenteritis causada por vacunas virales en bebés con Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID por sus siglas en inglés), intususcepción.

Estudio postmercado observacional de vigilancia y seguridad

En un estudio observacional postmercadeo prospectivo, conducido usando una gran base de datos de reclamos médicos, los riesgos de invaginación intestinal o enfermedad de Kawasaki que resultaron en visitas a urgencias u hospitalizaciones durante los 30 días siguientes a cualquier dosis de la vacuna fueron analizados a lo largo de 85.150 bebés que recibieron una o más dosis de Rotateq. Gráficos médicos fueron analizados para confirmar estos diagnósticos. Adicionalmente, la seguridad general fue monitoreada por medio de una búsqueda electrónica en una base de datos de registros automatizados para todas las visitas a urgencias y hospitalizaciones. El estudio incluyó un Comité de Monitoreo de Seguridad independiente y externo.

En el período de seguimiento después de la vacunación, durante los días 0 a 30, no hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de invaginación intestinal o enfermedad de Kawasaki comparada con las tasas históricas esperadas. En adición, no hubo un incremento estadísticamente significativo del riesgo de estos eventos adversos en el período de seguimiento durante los días 0 a 30 cuando se compararon los 17.433 años-persona de seguimientos en los bebés vacunados con Rotateq (n=85.150), con los 12.339 años-persona del seguimiento en un grupo control concurrente de bebés que recibieron DTaP pero no Rotateq (n=62.617).

Hubo 6 casos confirmados de invaginación intestinal en los bebés vacunados con Rotateq comparado con 5 casos en el grupo control concurrente vacunados con DTaP (Riesgo relativo= 0,8; 95% CI: 0,22-3,52). Se presentó un caso confirmado gráficamente de la enfermedad de Kawasaki en el grupo control concurrente DTaP (Riesgo relativo= 0,7; 95% CI: 0,01-55,56). En los análisis generales de seguridad, el Comité de Monitoreo de Seguridad no identificó alguna preocupación específica de seguridad. (Ver V. Precauciones y Advertencias)

XI. SOBREDOSIS

Se encuentran disponibles reportes en pacientes con administración de dosis superiores a las recomendadas para Rotateq. En general, el perfil de eventos adversos reportados en casos de sobredosis fue comparable al observado en dosis recomendadas de Rotateq.

XII. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Se han seleccionado los serotipos de rotavirus humanos (G1, G2, G3, G4 y P1A) para Rotateq ya que estas cepas causaron más del 90% de la enfermedad por rotavirus en Norteamérica, Europa y Australia y más del 88% de la enfermedad por rotavirus en todo el mundo entre 1973 y 2003.

Eficacia

La eficacia protectora de Rotateq fue evaluada de dos maneras:

1. La eficacia de Rotateq para la prevención de la gastroenteritis por rotavirus se evaluó en 6.983 lactantes que recibieron vacuna (n = 3.484) o placebo (n = 3.499) en 2 estudios: Ensayo de Eficacia y Seguridad en Rotavirus (REST) y en el Estudio 007. Las evaluaciones de eficacia incluyeron eficacia contra cualquier gravedad de gastroenteritis por rotavirus y eficacia contra gastroenteritis severa por rotavirus.
2. Se evaluó la reducción en los contactos de atención de salud para la gastroenteritis por rotavirus, incluyendo hospitalizaciones y visitas al departamento de emergencias, entre 68.038 recién nacidos en REST y en un subconjunto de 20.736 lactantes en el estudio de Extensión entre el cohorte Finlandés de REST. Los recién nacidos fueron monitoreados hasta 2 años después de la vacunación en REST y aquellos del estudio de

Extensión continuaron siendo monitoreados durante un período de hasta 3 años después de la vacunación. No se recogieron datos de seguridad durante el estudio de Extensión. Las reducciones en las visitas de rutina a un médico y los días de pérdida de trabajo de los padres / guardianes legales también fueron evaluados en el REST.

La tercera dosis de vacuna o placebo se administró a infantes de hasta 32 semanas de edad. En todos los estudios de fase III se permitió la administración concomitante de otras vacunas infantiles autorizadas, excepto la vacuna oral contra el poliovirus (VOP).

La eficacia contra la gravedad de la gastroenteritis causada naturalmente por el rotavirus y sus composición de serotipos G (G1-G4) incluidos en la vacuna fue del 73,8% y la eficacia contra la gastroenteritis severa por rotavirus fue del 98,2% durante la primera temporada de rotavirus después de la vacunación. Rotateq también proporcionó protección contra los serotipos G no vacunales. En base a datos limitados, la eficacia contra cualquier gravedad de la gastroenteritis causada por el serotipo G (G9) no vacunal fue del 74,1%. La eficacia de Rotateq a través de dos estaciones de rotavirus después de completar la vacunación contra cualquier gravedad de la gastroenteritis por rotavirus fue del 71,3%.

Rotateq redujo la tasa de hospitalizaciones, visitas al departamento de emergencias, visitas de cuidado no urgente y pérdida de días de trabajo de padres/guardianes legales. Las reducciones de tasas para los contactos de atención de salud (hospitalizaciones y visitas al servicio de urgencias) causadas por los serotipos G1-G4 en REST y el estudio de Extensión combinados fueron las siguientes:

- 94,4% para hospitalizaciones y visitas al departamento de emergencias (Rotateq n = 34.035 lactantes, placebo n = 34.003 lactantes);
 - 94,3% para hospitalizaciones; y
 - 94,4% para las visitas al servicio de emergencias.

Durante el año 3 (Rotateq n = 3.112 lactantes, placebo n = 3.126 lactantes), no hubo contactos de atención de salud para la gastroenteritis por rotavirus en el grupo vacunado y hubo 1 caso (no tipificable) en el grupo placebo.

Las visitas de atención no urgentes y la pérdida de días de trabajo de los padres/guardianes legales fueron evaluados hasta 2 años después de la vacunación en REST. Las reducciones de tarifas fueron las siguientes:

- 86,0% para visitas de atención no urgentes (Rotateq n = 2,834, placebo n = 2,839 lactantes); y
- 86.6% para la pérdida de días de trabajo de los padres/guardianes legales (Rotateq n = 34.035 lactantes, placebo n = 34.003 lactantes).

La eficacia de Rotateq contra la gastroenteritis por rotavirus a través de la primera temporada completa de rotavirus después de la finalización de la vacunación y la reducción en las hospitalizaciones y visitas al servicio de emergencias de gastroenteritis por rotavirus hasta 3 años después de la vacunación por serotipo G se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Eficacia de Rotateq contra gastroenteritis por rotavirus

Reducción de la incidencia de gastroenteritis por rotavirus a través de una temporada completa después de la vacunación en REST y Estudio 007 (Rotateq n=3,484*) (% [95 % IC])						
		Eficacia frente a cualquier gravedad por serotipo de rotavirus				
Enfermedad severa	Cualquier severidad	G1	G2	G3	G4	G9

(G1-G4)	(G1-G4)					
98.2%	73.8%	75.0%	63.4%	55.6%	48.1%	74.1%
[89.6, 100] [†]	[67.2, 79.3] [†]	[68.2, 80.5] [†]	[2.7, 88.2] [†]	[<0, 92.6]	[<0, 91.6]	[<0, 99.5]
Reducción de hospitalizaciones y visitas al servicio de emergencias por gastroenteritis por rotavirus hasta 2 años después de la vacunación en REST y hasta 3 años después de la vacunación en el estudio de extensión ** (Rotateq n=34,035*) (% [95 % CI])						
G1-G4	G1	G2	G3	G4	G9	
94.4%	95.5%	81.9%	89.0%	83.4%	94.2%	
[91.6, 96.2] [†]	92.8, 97.2] [†]	[16.1, 98.0] [†]	53.3, 98.7] [†]	[51.2, 95.8] [†]	[62.2, 99.9] [†]	

* N = Número vacunado

† Estadísticamente significativos

** No hubo episodios tipificables de gastroenteritis por rotavirus que condujeron a hospitalizaciones o visitas al servicio de emergencias por gastroenteritis por rotavirus en el tercer año.

Eficacia entre dosis

La eficacia protectora de Rotateq contra la incidencia de gastroenteritis por rotavirus de cualquier gravedad causada por los serotipos G1-G4 en los intervalos entre dosis no fue estadísticamente significativa. Esto se evaluó en un análisis post hoc de datos del cohorte de eficacia clínica de REST (n = 5.673 lactantes).

La eficacia protectora de Rotateq medida por una reducción en la tasa de hospitalizaciones y visitas al departamento de emergencias por gastroenteritis por rotavirus causada por los serotipos G1-G4 en los intervalos entre dosis durante la administración de la serie de vacunación de 3 dosis, se evaluó en un análisis post hoc de datos REST (n = 68.038 lactantes).

Los resultados de estos análisis se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5

Reducción de las hospitalizaciones y visitas al servicio de urgencias por gastroenteritis por rotavirus en los intervalos entre las dosis durante la administración de la serie de vacunas de 3 dosis en REST

	Rotateq n=34,035 lactantes; Placebo n=34,003 lactantes	
	Desde ≥14 días después de la dosis 1 hasta la dosis 2	Desde ≥14 días después de la dosis 2 hasta la dosis 3
Serotipo	G1-G4	G1-G4
Eficacia estimada % y [95% Intervalo de confianza]	100 [72.2, 100]	90.9 [62.9, 99.0]

Efectividad

Los resultados de los tres estudios después del registro de efectividad de la vacuna que se presentan en la Tabla 6 demostraron elevada y constante reducción de las hospitalizaciones, visitas al departamento de emergencias o visitas al consultorio debidas a

gastroenteritis por rotavirus o por todas las causas. Estos datos de efectividad de la vacuna provenientes de USA y Francia también mostraron que Rotateq proporciona efectividad específica contra la cepa G12P [8] y protección sostenida contra las hospitalizaciones por rotavirus y las visitas al departamento de emergencias en niños hasta el 7^{mo} año de vida.

Tabla 6

Estudios posteriores a la comercialización que demuestran la eficacia de Rotateq para prevenir la gastroenteritis

Diseño del estudio (Región)	Población del estudio	Criterios de valoración	Efectividad% [95%CI]	Estaciones de RV
Análisis retrospectivo de la base de datos (US)*	33140 vacunados 26167 no vacunados Edad ≥7 meses 3 dosis recibidas	Hospitalización y Visitas al Departamento de Emergencia (ED) debidas a RVGE [†] Visitas ambulatorias debidas a RVGE Hospitalización y visitas al ED debidas a gastroenteritis por cualquier causa	100% [87,100] 96% [76,100] 59% [47,68]	2007-2008
Estudio de cohorte (Francia) [‡]	1895 vacunados con 3 dosis 2102 no vacunados Edad <2 años	Hospitalización debida a RVGE	98% [83,100]	2007-2008 2008-2009
Estudios de casos y controles (US) [§]	402 casos 2559 controles [¶] Edad <8 años 3 dosis recibidas	Hospitalización y visitas al ED debidas a RVGE Cepas específicas - G1P[8] - G2P[4] - G3P[8] - G12P[8] Edad específica - 1 ^{er} año de vida - 2 ^{do} año de vida – 3 ^o año de vida - 4 ^o año de vida - 5 ^o año de vida – 6 ^o -7 ^o año de vida	80% [74,84] 89% [55,97] 87% [65,95] 80% [64,89] 78% [71,84] 91% [78,96] 82% [69,89] 88% [78,93] 76% [51,88] 60% [16,81] 69% [43,84]	2011-2012 2012-2013

*Wang FT, et al. Eficacia de la vacuna pentavalente contra rotavirus en la prevención de la gastroenteritis en los Estados Unidos. *Pediatrics*.125 (e208). 2009-1246. 2010.

[†]RVGE = Rotavirus Gastroenteritis (Gastroenteritis por Rotavirus)

[‡]Gagneur, A, et al. Impacto de la vacunación contra el rotavirus en hospitalizaciones por diarrea por rotavirus: Estudio IVANHOE. *Vaccines*. (29). 3753-3759. 2011.

[§]Payne DC, et al. Consistencia a largo plazo en la protección de la vacuna contra el rotavirus: eficacia de la vacuna RV5 y RV1 en niños estadounidenses. 2012-2013. *Clin Infect Dis*.1-7. 2015.

[¶]RV- Controles negativos de gastroenteritis aguda

Estudios con otras vacunas

Se evaluó la inmunogenicidad de Rotateq y toxoides de difteria y tétanos y vacuna de pertussis acelular (DTaP), vacuna de inactivada contra poliovirus (VIP), vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna contra hepatitis B y vacuna antineumocócica conjugada en 1.358 lactantes. La respuesta inmune a las vacunas especificadas no fueron afectadas por Rotateq.

Además, los estudios demostraron la eficacia de Rotateq (89,5%) cuando se administró junto con estas vacunas.

La administración concomitante de Rotateq y la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) no afectó la respuesta inmune a los antígenos de la poliomielitis de acuerdo a un estudio controlado de 735 lactantes vacunados. Aunque la administración concomitante de la VOP redujo algunas de las respuestas inmunitarias a Rotateq, la tasa de respuesta de serorespuesta fue (≥ 3 veces desde el valor base) para la IgA anti-rotavirus sérico fue $> 93\%$. Hay evidencia de que se mantiene un alto nivel de eficacia contra la gastroenteritis por rotavirus grave. Las respuestas inmunitarias a Rotateq no se ven afectadas cuando la OPV se administra dos semanas después de Rotateq.

El perfil de seguridad, incluyendo la incidencia de fiebre, vómitos, diarrea e irritabilidad, fue generalmente similar entre los sujetos que recibieron las vacunas concomitantes especificadas con Rotateq y los sujetos que recibieron las vacunas concomitantes especificadas con placebo.

En un estudio, 7.367 lactantes recibieron una vacuna hexavalente (DTaP, VIP, Hib y hepatitis B) concomitantemente con Rotateq. La frecuencia de las experiencias adversas generales graves (SAEs), independientemente de la relación causal, fue de 2,9% en los receptores de Rotateq y el 3,2% en los receptores de placebo. Se evaluó información de seguridad más detallada en un subgrupo de 638 recién nacidos que recibieron Rotateq con una vacuna hexavalente. El perfil de seguridad, incluyendo la incidencia de fiebre, vómitos, diarrea e irritabilidad, fue generalmente similar entre los sujetos que recibieron una vacuna hexavalente con Rotateq y los sujetos que recibieron una vacuna hexavalente con placebo. En un ensayo subsecuente de inmunogenicidad y seguridad, aleatorio, doble-ciego, multicéntrico, controlado con placebo en 403 lactantes sanos, la administración concomitante de Rotateq con una vacuna hexavalente no interfirió con la respuesta de anticuerpos séricos ni con las tasas de seroprotección para ninguno de los antígenos de la vacuna hexavalente o Rotateq. La administración concomitante de Rotateq y la vacuna hexavalente fue bien tolerada.

Se realizó un estudio abierto, aleatorio, comparativo y multicéntrico de inmunogenicidad y seguridad del uso concomitante de Rotateq y una vacuna conjugada meningocócica del grupo C entre 246 lactantes sanos. La administración concomitante no afectó la respuesta inmune a ninguna de las vacunas, y ambas vacunas fueron bien toleradas.

Inmunogenicidad

Se desconoce el mecanismo inmunológico mediante el cual Rotateq protege contra la gastroenteritis por rotavirus. No ha sido establecida una relación entre las respuestas de anticuerpos a Rotateq y la protección contra la gastroenteritis por rotavirus. Sin embargo, Rotateq induce anticuerpos que neutralizan serotipos humanos G1, G2, G3, G4 y P1A [8]. En los estudios de fase III, entre el 92,9% al 100% de los receptores de Rotateq lograron un aumento significativo de la IgA sérica antirotavirus después de un régimen de tres dosis.

XIII. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperaturas entre 2°C y 8°C.

El producto se debe administrar antes de su fecha de caducidad.

Rotateq se debe administrar lo más pronto posible después de sacarlo del refrigerador. RotaTeq se debe desechar en un recipiente aprobado para desechos biológicos, de acuerdo con las disposiciones locales.

XIV. NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LOS FABRICANTES DEL PRODUCTO TERMINADO

Fabricado y envasado por: MERCK SHARP & DOHME CORP., U.S.A.

Dirección: Sumneytown Pike, West Point, Pensilvania U.S.A., 19486.

XV. INFORMACIÓN LOCAL

Rotateq Vacuna pentavalente de virus vivo contra rotavirus. Suspensión oral. P.B.1.149/14.



RIF. J-30623432-2