



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

VACUNA ORAL PENTAVALENTE DE VIRUS VIVO CONTRA ROTAVIRUS
ROTATEQ SOLUCION ORAL P.B.1149

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra la diarrea por rotavirus. Rotavirus, pentavalente, vivo, reordenado.

Código ATC: J07BH02.

3.1. Farmacodinamia

Se ha demostrado en ensayos clínicos, la eficacia frente a las gastroenteritis por rotavirus de los genotipos G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y P1A.

La eficacia protectora de Rotateq fue evaluada de dos formas en el ensayo clínico de Eficacia y Seguridad frente a Rotavirus (REST), controlado con placebo:

En 5.673 niños vacunados (2.834 en el grupo de la vacuna) la eficacia protectora se midió como una reducción en la incidencia de gastroenteritis por rotavirus (RV) causada por los genotipos de la vacuna (G1-G4) que se encontraron al menos 14 días después de la tercera dosis de vacuna durante toda la primera temporada de rotavirus después de la vacunación.

Resultados: Reducción en la incidencia de gastroenteritis por RV durante una temporada completa después de la vacunación (ROTATEQ n=2.834) % [IC 95%]:
Eficacia por genotipo de rotavirus (cualquier gravedad):

Enfermedad grave* (G1-G4): **98,0%** [88,3;100,0]†; cualquier gravedad (G1-G4): **74,0%** [66,8;79,9]†; G1: **74,9%** [67,3;80,9]†; G2: **63,4%** [2,6;88,2]†; G3: **82,7%** [<0;99,6]; G4: **48,1%** [<0;91,6]; G9: **65,4%** [<0;99,3].

En 68.038 niños vacunados (34.035 en el grupo de la vacuna) la eficacia protectora se midió como una reducción en el índice de hospitalizaciones y visitas a los servicios de urgencias por gastroenteritis por RV desde los 14 días después de la tercera dosis.

Resultados: Reducción en hospitalizaciones/visitas a los servicios de urgencias por gastroenteritis por RV hasta 2 años después de la vacunación (ROTATEQ n=34.035) % [IC 95%]: G1-G4: **94,5%** [91,2;96,6]†; G1: **95,1%** [91,6;97,1]†; G2: **87,6%** [<0;98,5]; G3: **93,4%** [49,4;99,1]†; G4: **89,1%** [52,0;97,5]†; G9: 100% [69,6;100]†.

* Gravedad definida como una puntuación >16/24 utilizando un sistema de puntuación clínica validado basado en la intensidad y duración de los síntomas (fiebre, vómitos, diarrea y cambios de conducta).

† Estadísticamente significativo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La reducción en la incidencia de gastroenteritis por RV causada por los genotipos G1-G4 durante la segunda temporada de rotavirus después de la vacunación fue del 88,0% [IC 95% 49,4;98,7] para enfermedad grave y del 62,6% [IC 95% 44,3;75,4] para enfermedad de cualquier gravedad.

La eficacia frente a los genotipos de rotavirus G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] se basó en menos casos que para G1. La eficacia observada frente a G2P[4] probablemente resultó del componente G2 de la vacuna.

En un análisis post-hoc combinado de REST y otro estudio en fase III, la eficacia de la vacuna frente a casos de gastroenteritis aguda por RV (cualquier gravedad) por los serotipos G1, G2, G3 y G4 fue del 61,5% [IC 95%: 14,2; 84,2] en niños que tenían entre 26 y 32 semanas de edad cuando recibieron la tercera dosis.

Existe una extensión del estudio REST realizada sólo en Finlandia. Esta extensión finlandesa del estudio (FES, por sus siglas en inglés) incluyó un subconjunto de 20.736 individuos que habían participado previamente en el estudio REST. En el estudio FES se realizó el seguimiento a los niños hasta 3 años después de la vacunación.

En el estudio REST hubo 403 consultas médicas (20 en el grupo de vacunados y 383 en el grupo placebo) relacionadas con gastroenteritis por rotavirus G1-G4 y G9 en la población por protocolo. Los datos adicionales del estudio FES aumentaron el número total en 136 consultas médicas, 9 en el grupo de vacunados y 127 en el grupo placebo. Sobre el total, un 31% y un 25% de las consultas en los respectivos grupos (vacuna y control), ocurrieron durante el estudio FES.

Teniendo en cuenta los datos combinados de los estudios REST y FES, la reducción en la tasa de hospitalizaciones y visitas a urgencias hasta 3 años pos-vacunación para gastroenteritis por RV fue del 94,4% (IC 95%: 91,6; 96,2) para los genotipos G1-G4, 95,5% (IC 95%: 92,8; 97,2) para el genotipo G1, 81,9% (IC 95%: 16,1; 98,0), para el genotipo G2, 89,0% (IC 95%: 53,3; 98,7) para el genotipo G3, 83,4% (IC 95%: 51,2; 95,8) para genotipo G4, y 94,2% (IC 95%: 62,2; 99,9) para el genotipo G9. Durante el tercer año no hubo ninguna consulta médica debida a gastroenteritis por RV en el grupo de vacunados (n = 3.112) y una (no tipificada) en el grupo placebo (n = 3.126). Se debe administrar una pauta de vacunación de 3 dosis de Rotateq para proporcionar el nivel y la duración de la protección frente a gastroenteritis por rotavirus observados en los ensayos clínicos.

No obstante, los análisis post-hoc mostraron que Rotateq reducía el número de casos de gastroenteritis por rotavirus de cierta gravedad requiriendo hospitalización o visita de urgencia antes de haber completado las 3 dosis (es decir, aproximadamente 14 días tras la administración de la primera dosis).

3.2. Farmacocinética

No procede.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Un estudio de toxicidad oral de dosis única y repetida en ratones no sugiere que existan riesgos especiales para los seres humanos. La dosis administrada a los ratones fue



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

aproximadamente de 2,79 x 10⁸ unidades infecciosas por kg (unas 14 veces la dosis pediátrica prevista).

4. INDICACIONES

Inmunización activa contra la gastroenteritis causada por Rotavirus de los serotipos G1, G2, G3 y G4 que contengan P1.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

La primera dosis debe administrarse a las 6 - 12 semanas de edad; la segunda y tercera dosis subsecuente se debe administrar en intervalos de por lo menos cuatro semanas entre dosis y antes de las 32 semanas de edad.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Modo de empleo o forma de administración

Rotateq sólo se administra por vía oral.

Rotateq no debe ser inyectado en ninguna circunstancia.

Rotateq puede administrarse independientemente de la comida, la bebida o la leche materna.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior.

Poco frecuentes: Nasofaringitis, otitis media.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Broncoespasmo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, vómitos.

Poco frecuentes: Hematoquecia†, dolor abdominal superior.

Muy raros: Invaginación intestinal^α.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción.

Raros: Urticaria†.

Frecuencia no conocida: Angioedema‡.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia

Frecuencia no conocida: Irritabilidad‡.

† Esta reacción adversa se identificó a través de la vigilancia pos-comercialización. La categorización de la frecuencia se estimó de acuerdo con los ensayos clínicos relevantes.

^α La categorización de la frecuencia se estimó de acuerdo con datos de un estudio observacional.

‡ Los acontecimientos adversos pos-comercialización (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La coadministración de Rotateq aproximadamente a los 2, 4 y 6 meses de edad con otras vacunas que contienen 1 o más de los siguientes antígenos demostró que las respuestas inmunes y los perfiles de seguridad de las vacunas administradas no se vieron afectadas: vacuna frente a difteria-tétanos-pertussis acelular (DTPa); vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib); vacuna frente a la poliomielitis inactivada u oral (VPI); vacuna frente a la hepatitis B (VHB) y vacuna antineumocócica conjugada (PnC).

La coadministración de Rotateq con la vacuna frente a DTPa-VPI-VHB-Hib (Infanrix Hexa) a los 2, 3 y 4 meses de edad aproximadamente demostró que las respuestas inmunes y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados en comparación con la administración por separado.

La coadministración de Rotateq con una vacuna del meningococo grupo C conjugada (MenCC, conjugada con toxoide tetánico) a los 3 y 5 meses de edad (en la mayoría de los casos al mismo tiempo que la vacuna DTPa-VPI-Hib), seguida de una tercera dosis de Rotateq a los 6 meses de edad aproximadamente, demostró que las respuestas



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

inmunes de Rotateq y MenCC no se vieron afectadas. La coadministración demostró un perfil de seguridad aceptable.

La administración concomitante de Rotateq con la vacuna oral frente a la poliomielitis (VPO) no afecta a la respuesta inmune a los antígenos del poliovirus. Aunque la administración concomitante de VPO disminuyó ligeramente la respuesta inmune a la vacuna frente a rotavirus, actualmente no existe evidencia de que la protección clínica frente a la gastroenteritis grave por rotavirus se vea afectada. La respuesta inmune a Rotateq no se vio afectada cuando la VPO se administró dos semanas después de Rotateq.

Por lo tanto, Rotateq se puede administrar concomitantemente con vacunas pediátricas monovalentes o combinadas conteniendo uno o más de los siguientes antígenos: DTPa, Hib, VPI o VPO, VHB, PnC y MenCC.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Como con todas las vacunas, siempre se debe disponer del tratamiento médico apropiado en el caso de que ocurra un episodio anafiláctico tras la administración de la vacuna.

No se dispone de datos de seguridad o eficacia en ensayos clínicos respecto a la administración de Rotateq a niños inmunocomprometidos, niños infectados por VIH o niños que han recibido una transfusión de sangre o inmunoglobulinas en los 42 días siguientes a la administración de la dosis.

No se espera que una infección asintomática por VIH afecte a la seguridad o eficacia de Rotateq. Sin embargo, en ausencia de datos suficientes, no se recomienda la administración de Rotateq a niños con VIH asintomáticos.

En la etapa de pos-comercialización se han notificado casos de gastroenteritis asociada con el virus de la vacuna en niños con inmunodeficiencia combinada grave (SCID, por sus siglas en inglés,

En los ensayos clínicos, Rotateq se excretó en las heces del 8,9% de los vacunados casi exclusivamente en la semana posterior a la dosis 1 y en sólo un vacunado (0,3%) después de la dosis 3. El máximo de excreción se produjo en los 7 días posteriores a la administración de la dosis. Se ha observado en la post-comercialización la transmisión de cepas del virus de la vacuna a contactos no vacunados. Rotateq se debe administrar con precaución a individuos en contacto estrecho con inmunodeprimidos (por ejemplo, individuos con cáncer o inmunocomprometidos por otra causa o individuos que están recibiendo terapia inmunosupresora). Además, aquéllos que estén al cuidado de recién vacunados deben guardar una higiene cuidadosa, especialmente cuando manipulen heces.

Como precaución, los profesionales sanitarios deberían realizar un seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal grave, vómitos persistentes, sangre en heces, hinchazón abdominal y/o fiebre elevada) ya que los datos procedentes de estudios observacionales indican un aumento en el riesgo de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

invaginación intestinal, principalmente dentro de los 7 días tras la vacunación frente a rotavirus. Se debe aconsejar a los padres o tutores que informen rápidamente a su profesional sanitario en caso de presentar dichos síntomas.

No se dispone de datos de seguridad o eficacia para niños con enfermedades gastrointestinales activas (incluyendo diarrea crónica) o retraso en el crecimiento. Se puede considerar administrar Rotateq con precaución en estos niños cuando, en opinión del médico no administrar la vacuna implique un riesgo mayor.

El nivel de protección proporcionado por Rotateq está basado en el cumplimiento de las 3 dosis. Como con cualquier vacuna, la vacunación con Rotateq puede que no siempre asegure la protección completa de todos los vacunados. Rotateq no protege frente a las gastroenteritis debidas a otros patógenos diferentes de rotavirus.

Se llevaron a cabo ensayos clínicos de eficacia frente a gastroenteritis por rotavirus en Europa, Estados Unidos, Latinoamérica y Asia. Durante estos ensayos, el genotipo circulante más frecuente fue G1P[8], mientras que los genotipos G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] fueron identificados con menor frecuencia. No se conoce el alcance de la protección que Rotateq podría proporcionar frente a otros tipos y en otras poblaciones.

Esta vacuna no protege contra la gastroenteritis causada por patógenos diferentes al rotavirus

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Rotateq para la profilaxis pos-exposición.

Rotateq contiene sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la fructosa, problemas de malabsorción de glucosa/galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar esta vacuna.

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños prematuros de mayores 28 semanas de gestación y especialmente en aquéllos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Rotateq no se debe inyectar en ninguna circunstancia.

8.2. Embarazo

No aplica.

8.3. Lactancia

No aplica.

8.4. Fertilidad

No aplica.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas frente a rotavirus.

Antecedente de invaginación intestinal.

No administrar en niños con antecedentes de enfermedad gastrointestinal crónica, incluyendo cualquier malformación congénita del tracto gastrointestinal no corregida.

Niños con inmunodeficiencia conocida o sospecha de tenerla.

La administración de Rotateq se debe posponer en niños que padecen una enfermedad aguda grave que curse con fiebre.

Una infección leve no es una contraindicación para la inmunización.

La administración de Rotateq se debe posponer en niños con diarrea aguda o vómitos.

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

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Existen informes relativos a la administración de dosis de Rotateq mayores a las recomendadas.

En general, el perfil de los acontecimientos adversos notificados con sobredosis fue comparable al observado con las dosis recomendadas de Rotateq.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2020