

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD:¹

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas de forma frecuente fueron diarrea e irritabilidad, como poco frecuentes se notificaron dolor abdominal, flatulencia y dermatitis y como muy rara la invaginación intestinal. Las siguientes reacciones adversas se notificaron espontáneamente y no fue posible estimar su frecuencia de forma fiable:

Hematoquecia, gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en niños con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y apnea en lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación.

A modo de precaución, los profesionales sanitarios deben hacer un seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal grave, vómitos persistentes, heces con sangre, sensación de repleción abdominal y/o fiebre alta). Se debe advertir a los padres/ tutores que notifiquen inmediatamente estos síntomas al profesional sanitario.

Consultar Ficha Técnica de Rotarix para información adicional sobre las contraindicaciones, precauciones y reacciones adversas.

Rotarix está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis debida a una infección por rotavirus. El uso de Rotarix debería estar basado en las recomendaciones oficiales.¹

RECOMENDACIONES OFICIALES

La vacuna antirrotavirus no forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, disponible en la página web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en el enlace <http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2018.pdf>, ni de los calendarios vacunales de las distintas Comunidades Autónomas.²

No existen grupos de riesgo para Rotarix.²

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Rotarix suspensión **oral** en aplicador **oral** precargado. Rotarix suspensión **oral** en tubo dosificador. Rotarix suspensión **oral** en tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción. Vacuna antirrotavirus, viva. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (1,5 ml) contiene: Cepa de rotavirus humano RIX4414 (vivos, atenuados)* no menos de $10^{6.0}$ CCID₅₀ * Producido en células Vero. Excipientes con efecto conocido. Este producto contiene 1.073 mg de sacarosa (ver sección 4.4). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión **oral**. Rotarix es un líquido transparente e incoloro. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Rotarix está indicada para la inmunización activa de niños entre las 6 y las 24 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis debida a una infección por rotavirus (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1). El uso de Rotarix debería estar basado en las recomendaciones oficiales. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología El esquema de vacunación consta de dos dosis. La primera dosis debe ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. Debe haber un intervalo de al menos 4 semanas entre dosis. La pauta de vacunación debería ser administrada preferentemente antes de las 16 semanas de edad, pero debe estar finalizada a las 24 semanas de edad. Rotarix se puede administrar con la misma posología a niños prematuros de 27 semanas o más de gestación (ver secciones 4.8 y 5.1). En ensayos clínicos, se ha observado raramente que se escupa o regurgite la vacuna y en tales circunstancias, no se administró ninguna dosis de sustitución. Sin embargo, en el caso improbable de que un niño escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de la vacuna, se puede administrar una única dosis de sustitución en la misma visita. Se recomien-

da que los lactantes que reciben una primera dosis de Rotarix completen el régimen de 2 dosis con Rotarix. No hay datos sobre la seguridad, inmunogenicidad o eficacia cuando se administra Rotarix como primera dosis y otra vacuna antirrotavirus como segunda dosis o viceversa. *Población pediátrica* No se debe utilizar Rotarix en niños mayores de 24 semanas de edad. **Forma de administración** Rotarix es sólo para uso **oral**. **Rotarix no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.** Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna de rotavirus. Historia de invaginación intestinal. Sujetos con malformación congénita no corregida del tracto gastrointestinal que podría predisponer a una invaginación intestinal. Sujetos con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) (ver sección 4.8). Se debe posponer la administración de Rotarix en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. Se debe posponer la administración de Rotarix en sujetos que padezcan diarrea o vómitos. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se recomienda que la vacunación vaya precedida de una revisión de la historia clínica, en particular respecto a las contraindicaciones, y de una exploración física. No hay datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix en lactantes con trastornos gastrointestinales o con retraso en el crecimiento. La administración de Rotarix debería ser considerada con precaución en estos niños cuando, en opinión de su médico, la no administración de la vacuna entrañe un riesgo mayor. A modo de precaución, los profesionales sanitarios deben hacer un seguimiento de cualquier síntoma indicativo de invaginación intestinal (dolor abdominal grave, vómitos persistentes, heces con sangre, sensación de repleción abdominal, y/o fiebre alta) puesto que los resultados de los estudios observacionales de seguridad indican un aumento del riesgo de invaginación intestinal, principalmente en los 7 primeros días tras la vacunación frente a rotavirus (ver sección 4.8). Se debe advertir a los padres/tutores que notifiquen inmediatamente estos síntomas al profesional sanitario. Para sujetos con predisposición a la invaginación intestinal, ver sección 4.3. No se espera que las infecciones asintomáticas y ligeramente sintomáticas producidas por el VIH afecten a la seguridad o a la eficacia de Rotarix. Un ensayo clínico realizado en un número limitado de niños VIH positivos asintomáticos o ligeramente sintomáticos, no mostró problemas de seguridad aparentes (ver sección 4.8). Se deben valorar cuidadosamente los potenciales beneficios y riesgos de la vacunación antes de la administración de Rotarix a niños que padecen o se piensa que pueden padecer una inmunodeficiencia. Se sabe que el virus vacunal se excreta en heces después de la vacunación con un máximo de excreción alrededor del día 7. Se han detectado partículas del antígeno viral por ELISA en un 50% de las heces tras la primera dosis de la formulación liofilizada de Rotarix y en un 4% de las heces después de la segunda dosis. Cuando se analizaron estas heces respecto a la presencia de la cepa vacunal, sólo un 17% fueron positivas. En dos ensayos comparativos controlados, la eliminación de la cepa vacunal después de la vacunación con la formulación líquida de Rotarix fue comparable a la observada después de la vacunación con la formulación liofilizada de Rotarix. Se han observado casos de transmisión del virus vacunal excretado a contactos seronegativos de sujetos vacunados sin que se produzca ningún síntoma clínico. Rotarix debe administrarse con precaución a individuos que sean contactos próximos de sujetos inmunodeficientes, tales como sujetos con enfermedades cancerosas, o que sufran algún tipo de inmunodeficiencia o que reciban tratamiento inmunosupresor. Los contactos de niños recientemente vacunados deben cuidar su higiene personal (p.ej. lavarse las manos después de cambiar los pañales). Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. Puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1). Actualmente se desconoce el alcance de la protección que podría proporcionar Rotarix frente a otras cepas de rotavirus que no han circulado en los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos a partir de los que se han derivado los resultados de eficacia fueron realizados en Europa, América Central y del Sur, África y Asia (ver sección 5.1). Rotarix no protege frente a la gastroenteritis producida por otros patógenos distintos de rotavirus. No hay datos disponibles sobre el uso de Rotarix en profilaxis post-exposición. **Rotarix no debe inyectarse bajo ninguna circunstancia.** Esta vacuna contiene sacarosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben usar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Rotarix puede administrarse de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacuna antidiférica, antitetánica y antipertussis de célula completa (DTPw), vacuna antidiférica, antitetánica y antipertussis acelular (DTPa), vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna antineumocócica conjugada y vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C. Los ensayos clínicos demuestran que no se ven afectados las respuestas inmunitarias ni los perfiles de seguridad de las vacunas administradas. La administración concomitante de Rotarix con la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) no modifica la respuesta inmunitaria de los antígenos de polio. Aunque la administración concomitante de la vacuna anti-

poliomielítica oral (VPO) puede reducir ligeramente la respuesta inmunitaria a la vacuna antirrotavirus, en un ensayo clínico con más de 4.200 pacientes que recibieron Rotarix concomitantemente con VPO se demostró que se mantiene la protección clínica frente a gastroenteritis grave por rotavirus. No hay que restringir la ingesta de alimentos o líquidos por parte del lactante, ni antes ni después de la vacunación. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Rotarix no está destinada para su administración en adultos. No hay datos de su administración durante el embarazo ni durante la lactancia. En base a la evidencia generada en ensayos clínicos, la lactancia materna no reduce la protección frente a la gastroenteritis por rotavirus conferida por Rotarix. Por tanto, puede continuarse la lactancia materna durante el período de vacunación. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de los ensayos clínicos realizados tanto con la formulación liofilizada como con la formulación líquida de Rotarix. En un total de cuatro ensayos clínicos, se administraron aproximadamente 3.800 dosis de la formulación líquida de Rotarix a aproximadamente 1.900 lactantes. Estos ensayos han mostrado que el perfil de seguridad de la formulación líquida es comparable al de la formulación liofilizada. En un total de veintitrés ensayos clínicos, se administraron aproximadamente 106.000 dosis de Rotarix (formulación liofilizada o líquida) a aproximadamente 51.000 lactantes. En tres ensayos clínicos controlados frente a placebo (Finlandia, India y Bangladés), en los que Rotarix se administró sola (la administración de las vacunas pediátricas sistemáticas fue escalonada), la incidencia y la gravedad de los acontecimientos solicitados recogidos 8 días después de la vacunación), diarrea, vómitos, pérdida de apetito, fiebre, irritabilidad y tos/goteo nasal no fueron significativamente diferentes en el grupo que recibió Rotarix cuando se comparó con el grupo que recibió placebo. No se observó un aumento en la incidencia o la gravedad de estos acontecimientos tras la administración de la segunda dosis. En un análisis conjunto de diecisiete ensayos clínicos controlados frente a placebo (Europa, Norteamérica, Latinoamérica, Asia, África), incluyendo ensayos en los que Rotarix fue coadministrada con vacunas pediátricas sistemáticas (ver sección 4.5), se consideró que las siguientes reacciones adversas (recogidas 31 días después de la vacunación) estaban posiblemente relacionadas con la vacunación. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas notificadas se listan de acuerdo a la siguiente frecuencia: Las frecuencias se notifican como sigue: Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$) Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Poco frecuentes	Dolor abdominal, flatulencia
	Muy raras	Invaginación intestinal (ver sección 4.4)
	Frecuencia no conocida*	Hematoquecia
	Frecuencia no conocida*	Gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en niños con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Dermatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Irritabilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida*	Apnea en lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación (ver sección 4.4)

*Debido a que estos acontecimientos se notificaron espontáneamente, no es posible estimar su frecuencia de forma fiable. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Invaginación intestinal** Los resultados de los estudios observacionales de seguridad realizados en varios países indican que las vacunas antirrotavirus conllevan un aumento del riesgo de invaginación intestinal, principalmente en los 7 primeros días tras la vacunación. Se han observado hasta 6 casos adicionales por cada 100.000 lactantes en estos países respecto a la incidencia basal de 25 a 101 casos por cada 100.000 lactantes (menores de un año de edad) por año, respectivamente. Se dispone de evidencia limitada de un menor incremento del riesgo tras la segunda dosis. No está claro si, con períodos de seguimiento más prolongados, las vacunas antirrotavirus afectarían a la incidencia global de la invaginación intestinal (ver sección 4.4). **Otras poblaciones especiales. Seguridad en niños prematuros** En un ensayo clínico se administró la formulación liofilizada de Rotarix a 670 niños prematuros de 27 a 36 semanas de edad gestacional y se administró placebo a 339. La primera dosis se administró a las 6 semanas después de nacer. Se observaron reacciones adversas graves en un 5,1% de los niños que recibieron Rotarix frente al

6,8% de los que recibieron placebo. Los índices de aparición de otros efectos adversos fueron similares en los niños que recibieron Rotarix y en los que recibieron placebo. No se notificó ningún caso de invaginación intestinal. **Seguridad en niños con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)** En un ensayo clínico se administró la formulación liofilizada de Rotarix o placebo a 100 niños con infección por VIH. El perfil de seguridad fue similar entre los niños que recibieron Rotarix y los que recibieron placebo. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es **4.9 Sobredosis.** Se han notificado algunos casos de sobredosis. En general, el perfil de acontecimientos adversos notificado en esos casos fue similar al observado tras la administración de la dosis recomendada de Rotarix. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas frente a la diarrea por rotavirus, código ATC: J07BH01. **Eficacia protectora de la formulación liofilizada** En los ensayos clínicos, se demostró la eficacia frente a la gastroenteritis producida por los genotipos más comunes de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8]. Además, se ha demostrado la eficacia frente a los genotipos poco comunes de rotavirus G8P[4] (gastroenteritis grave) y G12P[6] (cualquier forma de gastroenteritis). Estas cepas circulan actualmente por todo el mundo. Se han realizado ensayos clínicos en Europa, Latinoamérica, África y Asia para evaluar la eficacia protectora de Rotarix frente a cualquier gastroenteritis y frente a gastroenteritis grave por rotavirus. La gravedad de la gastroenteritis se definió de acuerdo a dos criterios diferentes: · La escala de 20 puntos de Vesikari, que evalúa el cuadro clínico de gastroenteritis por rotavirus de forma completa teniendo en cuenta la gravedad y la duración de la diarrea y los vómitos, la intensidad de la fiebre y la deshidratación, así como la necesidad de tratamiento. · La definición de caso clínico según el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La protección clínica se evaluó en la cohorte PP para la eficacia, que incluye a todos los sujetos de la cohorte PP para la seguridad que entraron en el período correspondiente de seguimiento de la eficacia. **Eficacia protectora en Europa** Un ensayo clínico realizado en Europa evaluó la administración de Rotarix de acuerdo a diferentes esquemas europeos (2, 3 meses; 2, 4 meses; 3, 4 meses; 3, 5 meses) en 4.000 sujetos. Tras dos dosis de Rotarix, la eficacia protectora de la vacuna observada durante el primer y el segundo año de vida se presenta en la siguiente tabla:

	1 ^{er} año de vida Rotarix N=2.572 Placebo N=1.302	2 ^o año de vida Rotarix N=2.554 Placebo N=1.294		
Eficacia de la vacuna (%) frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a gastroenteritis grave por rotavirus [IC 95%]				
Genotipo	Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus	Gastroenteritis grave por rotavirus [†]	Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus	Gastroenteritis grave por rotavirus [†]
G1P[8]	95,6 [87,9-98,8]	96,4 [85,7-99,6]	82,7 [67,8-91,3]	96,5 [86,2-99,6]
G2P[4]	62,0* [<0,0-94,4]	74,7* [<0,0-99,6]	57,1 [<0,0-82,6]	89,9 [9,4-99,8]
G3P[8]	89,9 [9,5-99,8]	100 [44,8-100]	79,7 [<0,0-98,1]	83,1* [<0,0-99,7]
G4P[8]	88,3 [57,5-97,9]	100 [64,9-100]	69,6* [<0,0-95,3]	87,3 [<0,0-99,7]
G9P[8]	75,6 [51,1-88,5]	94,7 [77,9-99,4]	70,5 [50,7-82,8]	76,8 [50,8-89,7]
Cepas con genotipo P[8]	88,2 [80,8-93,0]	96,5 [90,6-99,1]	75,7 [65,0-83,4]	87,5 [77,8-93,4]
Cepas de rotavirus circulantes	87,1 [79,6-92,1]	95,8 [89,6-98,7]	71,9 [61,2-79,8]	85,6 [75,8-91,9]
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren atención médica [IC 95%]				
Cepas de rotavirus circulantes	91,8 [84-96,3]		76,2 [63,0-85,0]	
Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis por rotavirus que requieren hospitalización [IC 95%]				
Cepas de rotavirus circulantes	100 [81,8-100]		92,2 [65,6-99,1]	

† La gastroenteritis grave se definió como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari. * Estadísticamente no significativo ($p \geq 0,05$). Estos datos se deben interpretar con cautela. La eficacia de la vacuna durante el primer año de vida aumentó progresivamente junto con la gravedad de la enfermedad, alcanzando el 100% (IC 95%: 84,7-100) para puntuaciones ≥ 17 puntos en la escala Verisaki. Eficacia protectora en América Latina Un ensayo clínico realizado en Latinoamérica evaluó Rotarix en más de 20.000 sujetos. La gravedad de la gastroenteritis (GE) se definió de acuerdo a los criterios de la OMS. La eficacia protectora de la vacuna frente a gastroenteritis grave por rotavirus (RV) que requirió hospitalización y/o rehidratación en un centro médico y la eficacia genotipo-específica de la vacuna después de dos dosis de Rotarix se presentan en la siguiente tabla:

Genotipo	Gastroenteritis grave por rotavirus [†] (1 ^{er} año de vida) Rotarix N=9.009 / Placebo N=8.858	Gastroenteritis grave por rotavirus [†] (2 ^o año de vida) Rotarix N=7.175 / Placebo N=7.062
	Eficacia (%) / [IC 95%]	Eficacia (%) / [IC 95%]
Todas las GE por RV	84,7 / [71,7-92,4]	79,0 / [66,4-87,4]
G1P[8]	91,8 / [74,1-98,4]	72,4 / [34,5-89,9]
G3P[8]	87,7 / [8,3-99,7]	71,9* / [<0,0-97,1]
G4P[8]	50,8#* / [<0,0-99,2]	63,1 / [0,7-88,2]
G9P[8]	90,6 / [61,7-98,9]	87,7 / [72,9-95,3]
Cepas con genotipo P[8]	90,9 / [79,2-96,8]	79,5 / [67,0-87,9]

† La gastroenteritis grave por rotavirus se definió como un episodio de diarrea con o sin vómitos que requirió hospitalización y/o rehidratación en un centro médico (criterio de la OMS). * Estadísticamente no significativo ($p \geq 0,05$). Estos datos se deben interpretar con cautela. # El número de casos, sobre los que se basaban los estimados de eficacia frente a G4P[8], era muy pequeño (1 caso en el grupo de Rotarix y 2 casos en el grupo placebo). Un análisis conjunto de los resultados de cinco ensayos de eficacia*, ha mostrado una eficacia del 71,4% (IC 95%: 20,1-91,1) frente a gastroenteritis grave por rotavirus (escala de Vesikari ≥ 11) causada por rotavirus del genotipo G2P[4], durante el primer año de vida.* En estos ensayos, la eficacia estimada y los intervalos de confianza fueron respectivamente: 100% (IC 95%: -1.858,0-100), 100% (IC 95%: 21,1-100), 45,4% (IC 95%: -81,5-86,6), 74,7 (IC 95%: -386,2-99,6). No se dispone de un valor estimado de la eficacia para el ensayo que falta. Eficacia protectora en África Un ensayo clínico realizado en África (Rotarix: N=2.974; placebo: N=1.443) evaluó la administración de Rotarix aproximadamente a las 10 y 14 semanas de edad (2 dosis) o a las 6, 10 y 14 semanas de edad (3 dosis). La eficacia de la vacuna frente a la gastroenteritis grave por rotavirus durante el primer año de vida fue del 61,2% (IC 95%: 44,0-73,2). La eficacia protectora de la vacuna (dosis agrupadas) observada frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a la gastroenteritis grave por rotavirus se presenta en la siguiente tabla:

Genotipo	Cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus Rotarix N=2.974 / Placebo N=1.443	Gastroenteritis grave por rotavirus [†] Rotarix N=2.974 / Placebo N=1.443
	Eficacia (%) / [IC 95%]	Eficacia (%) / [IC 95%]
G1P[8]	68,3 / [53,6-78,5]	56,6 / [11,8-78,8]
G2P[4]	49,3 / [4,6-73,0]	83,8 / [9,6-98,4]
G3P[8]	43,4* / [<0,0-83,7]	51,5* / [<0,0-96,5]
G8P[4]	38,7* / [<0,0-67,8]	63,6 / [5,9-86,5]
G9P[8]	41,8* / [<0,0-72,3]	56,9* / [<0,0-85,5]
G12P[6]	48,0 / [9,7-70,0]	55,5* / [<0,0-82,2]
Cepas con genotipo P[4]	39,3 / [7,7-59,9]	70,9 / [37,5-87,0]
Cepas con genotipo P[6]	46,6 / [9,4-68,4]	55,2* / [<0,0-81,3]
Cepas con genotipo P[8]	61,0 / [47,3-71,2]	59,1 / [32,8-75,3]

† La gastroenteritis grave se definió como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari. * Estadísticamente no significativo ($p \geq 0,05$). Estos datos se deben interpretar con cautela. Eficacia mantenida hasta los 3 años de edad en Asia En un ensayo clínico realizado en Asia (Hong Kong, Singapur y Taiwan) (cohorte total vacunada: Rotarix: N = 5.359; placebo: N = 5.349) se evaluó la administración de Rotarix según esquemas diferentes (2, 4 meses de edad; 3, 4 meses de edad). Durante el primer año, desde las dos semanas tras la Dosis 2 hasta el primer año de edad, la notificación de gastroenteritis grave por rotavirus producida por los rotavirus salvajes circulantes fue significativamente menor en el grupo Rotarix en comparación con el grupo placebo (0,0% frente a 0,3%), con una eficacia vacunal del 100% (IC 95%: 72,2-100). La eficacia protectora de la vacuna frente a la gastroenteritis grave por rotavirus hasta los dos años de edad después de dos dosis de Rotarix se presenta en la siguiente tabla:

		Eficacia hasta los 2 años de edad Rotarix N= 5.263 / Placebo N= 5.256
Eficacia vacunal (%) frente a la gastroenteritis grave por rotavirus [IC 95%]		
Genotipo	Grave [†]	
G1P[8]	100 [80,8-100]	
G2P[4]	100* [<0,0-100]	
G3P[8]	94,5 [64,9-99,9]	
G9P[8]	91,7 [43,8-99,8]	
Cepas del genotipo P[8]	95,8 [83,8-99,5]	
Cepas de rotavirus circulantes	96,1 [85,1-99,5]	
Eficacia vacunal (%) frente a la gastroenteritis por rotavirus que requiere hospitalización y/o rehidratación en un centro médico [IC 95%]		
Cepas de rotavirus circulantes	94,2 [82,2-98,8]	

† La gastroenteritis grave se definió como ≥ 11 puntos en la escala Vesikari. * Estadísticamente no significativo ($p \geq 0,05$). Estos datos se deben interpretar con cautela. Durante el tercer año de vida no hubo casos de gastroenteritis grave por rotavirus en el grupo Rotarix (N=4.222) frente a 13 casos (0,3%) en el grupo placebo (N=4.185). La eficacia vacunal fue del 100% (IC 95%: 67,5-100). Los casos de gastroenteritis grave por rotavirus fueron producidos por las cepas de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G9P[8]. La incidencia de gastroenteritis grave por rotavirus asociada a los genotipos individuales fue demasiado baja como para determinar la eficacia. La eficacia frente a la gastroenteritis grave por rotavirus que requiere hospitalización fue del 100% (IC 95%: 72,4-100). Eficacia protectora de la formulación líquida Puesto que la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación líquida de Rotarix fue comparable a la respuesta inmunitaria observada después de 2 dosis de la formulación liofilizada de Rotarix, los niveles de eficacia de la vacuna observados en la formulación liofilizada pueden ser extrapolados a los de la formulación líquida. Respuesta inmunitaria El mecanismo inmunológico por el cual Rotarix protege frente a gastroenteritis por rotavirus no está totalmente claro. No se ha establecido una relación entre respuesta de anticuerpos a la vacunación frente a los rotavirus y protección frente a gastroenteritis por rotavirus. La siguiente tabla muestra el porcentaje de sujetos inicialmente seronegativos frente a rotavirus (títulos de anticuerpos IgA < 20 U/ml) (mediante ELISA) con títulos de anticuerpos IgA séricos antirrotavirus ≥ 20 U/ml de uno a dos meses después de la segunda dosis de vacuna o placebo tal y como se ha observado en diferentes ensayos con la formulación liofilizada de Rotarix.

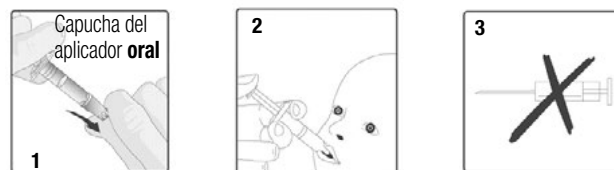
Pauta	Ensayos realizados en	Vacuna		Placebo	
		N	% ≥ 20 U/ml [IC 95%]	N	% ≥ 20 U/ml [IC 95%]
2, 3 meses	Francia, Alemania	239	82,8 [77,5-87,4]	127	8,7 [4,4-15,0]
		186	85,5 [79,6-90,2]	89	12,4 [6,3-21,0]
3, 5 meses	Finlandia, Italia	180	94,4 [90,0-97,3]	114	3,5 [1,0-8,7]
3, 4 meses	República Checa	182	84,6 [78,5-89,5]	90	2,2 [0,3-7,8]
2, 3 a 4 meses	Latinoamérica, 11 países	393	77,9% [73,8-81,6]	341	15,1% [11,7-19,0]
10, 14 semanas y 6, 10, 14 semanas (agrupadas)	Sudáfrica, Malawi	221	58,4 [51,6-64,9]	111	22,5 [15,1-31,4]

En tres ensayos comparativos controlados, la respuesta inmunitaria generada por la formulación líquida de Rotarix fue comparable a la producida por la formulación liofilizada de Rotarix. **Respuesta inmune en niños prematuros.** En un ensayo clínico realizado en niños prematuros, nacidos a las 27 semanas o más de gestación, se evaluó la inmunogenicidad de Rotarix en un subgrupo de 147 sujetos y se demostró que Rotarix es inmunogénico en esta población; un mes después de la segunda dosis de la vacuna, el 85,7% (IC 95%: 79,0-90,9) de los sujetos alcanzaron títulos de anticuerpos IgA anti-rotavirus en suero ≥ 20 U/ml (por ELISA). **Efectividad** En estudios observacionales, se demostró la efectividad de la vacuna frente a gastroenteritis grave que conlleva hospitalización debida a los genotipos comunes de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8], así como también a los genotipos menos comunes de rotavirus G9P[4] y G9P[6]. Estas cepas están circulando por todo el mundo. **Efectividad tras 2 dosis para prevenir la GERV que conlleva hospitalización**

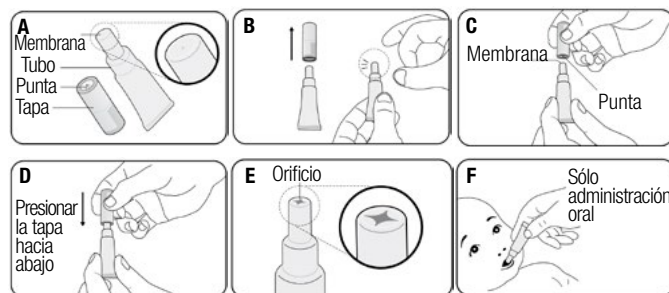
Países Periodo	Rango de edad	N ⁽¹⁾ (casos/controles)	Cepas	Efectividad % [IC 95%]
Países de renta alta				
Bélgica 2008-2010 ⁽²⁾	< 4 a 3-11 m	160/198	Todas	90 [81-95] 91 [75-97]
	< 4 a	41/53	G1P[8]	95 [78-99]
	< 4 a 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64-94] 83 [11-96] ⁽³⁾
	< 4 a	12/13	G3P[8]	87* [$<0-98$] ⁽³⁾
	< 4 a	16/17	G4P[8]	90 [19-99] ⁽³⁾
Singapur 2008-2010 ⁽²⁾	< 5 a	136/272 89/89	Todas G1P[8]	84 [32-96] 91 [30-99]
Taiwán 2009-2011	< 3 a	275/1.623 ⁽⁴⁾	Todas G1P[8]	92 [75-98] 95 [69-100]
EE.UU 2010-2011	< 2 a	85/1.062 ⁽⁵⁾	Todas G1P[8] G2P[4]	85 [73-92] 88 [68-95] 88 [68-95]
	8-11 m		Todas	89 [48-98]
EE.UU 2009-2011	< 5 a	74/255 ⁽⁴⁾	G3P[8]	68 [34-85]
Países de renta media				
Bolivia 2010-2011	< 3 a 6-11 m	300/974	Todas	77 [65-84] ⁽⁶⁾ 77 [51-89]
	< 3 a 6-11 m		G9P[8]	85 [69-93] 90 [65-97]
	< 3 a		G3P[8]	93 [70-98]
			G2P[4]	69 [14-89]
			G9P[6]	87 [19-98]
Brasil 2008-2011	< 2 a	115/1.481	Todas G1P[8] G2P[4]	72 [44-85] ⁽⁶⁾ 89 [78-95] 76 [64-84]
Brasil 2008-2009 ⁽²⁾	< 3 a 3-11 m	249/249 ⁽⁵⁾	Todas	76 [58-86] 96 [68-99]
	< 3 a 3-11 m	222/222 ⁽⁵⁾	G2P[4]	75 [57-86] 95 [66-99] ⁽³⁾
El Salvador 2007-2009	< 2 a 6-11 m	251/770 ⁽⁵⁾	Todas	76 [64-84] ⁽⁶⁾ 83 [68-91]
Guatemala 2012-2013	< 4 a	ND ⁽⁷⁾	Todas	63 [23-82]
Méjico 2010	< 2 a	9/17 ⁽⁵⁾	G9P[4]	94 [16-100]
Países de renta baja				
Malawi 2012-2014	< 2 a	81/234 ⁽⁶⁾	Todas	63 [23-83]

m: meses. a: años. Estadísticamente no significativo ($P \geq 0,05$). Estos datos se deben interpretar con cautela. (1) Número de casos no vacunados y completamente vacunados (2 dosis) y número de controles. (2) Estudios patrocinados por GSK. (3) Datos obtenidos a partir de un análisis *post-hoc*. (4) Efectividad de la vacuna calculada utilizando controles hospitalizados negativos al rotavirus (las estimaciones de Taiwán se calcularon empleando una combinación de controles hospitalizados negativos al rotavirus y de controles hospitalizados sin diarrea). (5) Efectividad de la vacuna calculada utilizando controles del entorno vecinal. (6) En sujetos que no recibieron la pauta de vacunación completa, la efectividad después de una dosis osciló del 51% (IC 95%: 26-67, El Salvador) al 60% (IC 95%: 37-75, Brasil). (7) ND: no disponible. La estimación de la efectividad de la vacuna

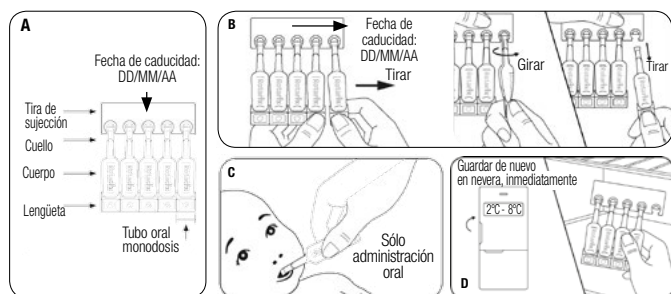
se basa en 41 casos completamente vacunados y en 175 controles completamente vacunados. **Impacto en la mortalidad**⁸ Los estudios de impacto realizados con Rotarix en Panamá, Brasil y Méjico en niños menores de 5 años de edad mostraron una reducción de la mortalidad por diarrea debida a cualquier causa que osciló entre el 17% y el 73% en el plazo de 2 a 4 años después de la introducción de la vacuna. **Impacto en la hospitalización**⁹ En un estudio de bases de datos retrospectivo realizado en Bélgica en niños de 5 años de edad y menores, el impacto directo e indirecto de la vacunación con Rotarix en la hospitalización relacionada con rotavirus osciló entre el 64% (IC 95%: 49-76) y el 80% (IC 95%: 77-83) dos años después de la introducción de la vacuna. Estudios similares realizados en Armenia, Australia, Brasil, Canadá, El Salvador y Zambia mostraron una reducción del 45 al 93% entre 2 y 4 años después de la introducción de la vacuna. Además, nueve estudios de impacto realizados en África y América Latina sobre la hospitalización por diarrea debida a cualquier causa mostraron una reducción entre el 14% y el 57% entre 2 y 5 años después de la introducción de la vacuna. ⁸NOTA: los estudios de impacto no están encaminados a establecer una relación causal entre la enfermedad y la vacunación sino una relación temporal. Las fluctuaciones naturales de la incidencia de la enfermedad también pueden influir en el efecto observado a lo largo del tiempo. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Sacarosa. Adipato disódico. Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (MEDM). Agua estéril. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez.** - Aplicador oral precargado: 3 años. - Tubo dosificador provisto de una membrana y una tapa: 3 años. - Tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción: 2 años. Una vez abierta, la vacuna debe usarse inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Aplicador oral precargado 1,5 ml de suspensión **oral** en un aplicador **oral** precargado (vidrio tipo I) con un tapón del émbolo (goma butilo) y una capucha protectora (goma butilo), en tamaños de envase de 1, 5, 10 ó 25. Tubo dosificador 1,5 ml de suspensión **oral** en un tubo dosificador (polietileno) provisto de una membrana y una tapa (polipropileno), en tamaños de envase de 1, 10 ó 50. Tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción 1,5 ml de suspensión **oral** en un tubo dosificador (polietileno) que se presenta como un tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción, en tamaño de envase de 50 tubos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La vacuna se presenta como un líquido transparente, incoloro, libre de partículas visibles, para administración **oral**. La vacuna está lista para ser utilizada (no se requiere reconstitución o dilución). La vacuna se administra **oralmente** sin ser mezclada con otras vacunas o soluciones. La vacuna se debe examinar visualmente para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **Instrucciones para la administración de la vacuna en un aplicador oral precargado:**



1. Quitar la capucha protectora del aplicador **oral** 2. Esta vacuna es **sólo** para administración **oral**. El niño debe estar sentado en posición reclinada. Administrar **oralmente** (es decir, dentro de la boca del niño hacia el interior del carrillo) todo el contenido del aplicador **oral**. 3. **No inyectar.** Desechar el aplicador **oral** vacío y la capucha en contenedores para residuos biológicos aprobados de acuerdo con las normativas locales. **Instrucciones para la administración de la vacuna en un tubo dosificador:** Leer completamente las instrucciones de uso antes de empezar a administrar la vacuna.



A. Qué debe hacer antes de administrar Rotarix • Compruebe la fecha de caducidad. • Compruebe que el tubo no está dañado ni abierto. • Compruebe que el líquido es transparente e incoloro, sin partículas. No use la vacuna si observa algo anormal. • Esta vacuna se administra por vía oral directamente desde el tubo. • Está lista para ser usada (no es necesario mezclarla con nada). **B. Prepare el tubo 1. Quite la tapa.** • Conserve la tapa (necesaria para perforar la membrana). • Sosten-ga el tubo verticalmente. **2. Golpee suavemente con el dedo la parte superior del tubo, de forma repetida, hasta eliminar todo el líquido.** • Elimine todo el líquido de la sección más fina del tubo mediante un golpeo suave con el dedo justo por debajo de la membrana. **3. Coloque la tapa para abrir el tubo.** • Mantenga el tubo sostenido verticalmente. • Sosten-ga el tubo entre los dedos. • Hay una pequeña punta dentro de la parte superior de la tapa, en el centro. • Gire la tapa boca abajo (180°). **4. Para abrir el tubo.** • No es necesario girar. Presione la tapa hacia abajo para perforar la membrana. • A continuación, levante la tapa. **C. Compruebe que el tubo se ha abierto correctamente 1. Compruebe que la membrana se ha perforado** • Debería haber un orificio en la parte superior del tubo. **2. Qué hacer si la membrana no se ha perforado** • Si la membrana no se ha perforado vuelva a la sección B y repita los pasos 2, 3 y 4. **D. Administre la vacuna** • Una vez abierto el tubo compruebe que el líquido es transparente, que no contiene partículas. No use la vacuna si observa algo anormal. • Administre la vacuna inmediatamente. **1. Coloque al niño para administrar la vacuna** • Siente al niño ligeramente reclinado hacia atrás. **2. Administre la vacuna** • Introduzca el líquido cuidadosamente en un lado de la boca del niño, hacia el interior del carrillo. • Puede que necesite apretar el tubo varias veces para administrar todo el contenido (no importa si queda una gota en el extremo del tubo). Desechar el tubo vacío y la tapa en contenedores para residuos biológicos aprobados de acuerdo con las normativas locales. **Instrucciones para la administración de la vacuna en un tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción:** Leer completamente las instrucciones de uso antes de empezar a administrar la vacuna. • Esta vacuna se administra por vía oral directamente desde el tubo. • Un tubo oral proporciona una dosis de la vacuna. • Esta vacuna está lista para ser usada (no mezclarla con nada).



A. Qué debe hacer antes de administrar Rotarix 1. Compruebe la fecha de caducidad en la tira de sujeción. 2. Compruebe que el líquido en los tubos orales es transparente, incoloro y sin partículas. • **No use ninguno de los tubos orales de la tira de sujeción si nota algo extraño.** 3. Compruebe uno a uno los tubos orales para descartar que no están dañados y que aún están sellados. • **No use el tubo oral afectado si nota algo extraño.** **B. Prepare el tubo oral** 1. Para separar un tubo oral de los demás, comenzando por un extremo: a) Sosten-ga la lengüeta del extremo de uno de los tubos orales para separarlo de los demás. b) Con la otra mano, sostenga la lengüeta del tubo oral adyacente. c) Tire de la lengüeta y despréndala del tubo oral adyacente. 2. Para abrir el tubo oral desprendido: d) Mantenga verticalmente el tubo oral desprendido. e) Sosten-ga la lengüeta del tubo oral desprendido con una mano y la tira de sujeción con la otra. • **No sostenga el cuerpo del tubo puesto que se puede derramar parte de la vacuna.** f) Gire el tubo oral desprendido. g) Despréndalo de la tira de sujeción. **C. Administre la vacuna por vía oral inmediatamente después de la apertura** 1. Para colocar al niño para administrar la vacuna: • Siente al niño ligeramente reclinado hacia atrás. 2. Para administrar la vacuna oralmente: • Introduzca el líquido cuidadosamente en un lado de la boca del niño, hacia el interior del carrillo. • Puede que necesite apretar el tubo oral varias veces para administrar todo el contenido (no importa si queda una gota en el tubo oral). **D. Conserve inmediatamente las dosis restantes en la nevera.** Los tubos orales no utilizados, unidos todavía a la tira de sujeción, se deben volver a guardar en la nevera inmediatamente después de haber usado un tubo oral. Esto es para que los tubos orales no utilizados se puedan utilizar para la próxima vacunación. Desechar el tubo oral usado en contenedores para residuos biológicos aprobados de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rue de l'Institut 89 B-1330 Rixensart, Bélgica **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Aplicador oral precargado EU/1/05/330/005 EU/1/05/330/006 EU/1/05/330/007 EU/1/05/330/008 Tubo dosificador EU/1/05/330/009 EU/1/05/330/010 EU/1/05/330/011 Tubo dosificador multi-monodosis (5 dosis unitarias) unido por una tira de sujeción EU/1/05/330/012 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21/febrero/2006 Fecha de la última renovación: 14/enero/2016 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 26/07/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. P.V.P. 90,06 € P.V.P. I.V.A. 93,66 €

Referencias

1. Ficha Técnica de Rotarix 07/2018 GSK 2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente a rotavirus 2006. Acceso noviembre 2018. Disponible en: <http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/ROTAVIRUS.pdf>