

PI-[ROT][WPC-062013][USPI-V260-OS-2008R024][RCN-000019559-PE]V2

Información Seleccionada de Seguridad de ROTATEQ®

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO, FORMA FARMACÉUTICA

ROTATEQ®

VACUNA ORAL PENTAVALENTE DE VIRUS VIVOS CONTRA ROTAVIRUS

Solución Oral

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

Cada dosis (2 mL) contiene:

Ingredientes activos:

Cepa reasortante de rotavirus humano-bovino G1, vivo atenuado $\geq 2.2 \times 10^6$ UI Cepa reasortante de rotavirus humano-bovino G2, vivo atenuado $\geq 2.8 \times 10^6$ UI Cepa reasortante de rotavirus humano-bovino G3, vivo atenuado $\geq 2.2 \times 10^6$ UI Cepa reasortante de rotavirus humano-bovino G4, vivo atenuado $\geq 2.0 \times 10^6$ UI Cepa reasortante de rotavirus humano-bovino P1A[8], vivo atenuado $\geq 2.3 \times 10^6$ UI

UI: Unidad Infecciosa

Los rotavirus utilizados como donadores de genes para crear las cepas de la vacuna contra el rotavirus se aislaron de muestras fecales humanas de bebés, así como de muestras fecales de terneros recién nacidos. Los virus de la progenie que resultaron de la redistribución natural de padres humanos y bovinos fueron aislados y utilizados como base para la vacuna contra el rotavirus fabricada por Merck Sharp & Dohme Corp. (Merck).

Ingredientes inactivos:

Excipientes c.s.p.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

RotaTeq® está indicado para la prevención de la gastroenteritis por rotavirus en infantes y niños causada por los tipos G1, G2, G3, G4 y G9 al ser administrado como una serie de 3 dosis a infantes entre 6 a 32 semanas de edad. La primera dosis de RotaTeq debe ser administrada entre las 6 y 12 semanas de edad [ver Dosis y Vía de Administración (3.2)].

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

EXCLUSIVAMENTE PARA USO ORAL. NO PARA INYECCIÓN.

El esquema de vacunación comprende tres dosis líquidas de RotaTeq listas para su administración por vía oral a partir de las 6 a 12 semanas de edad, las dosis subsiguientes se administran en intervalos de 4 a 10 semanas. La tercera dosis no debe ser administrada después de las 32 semanas de edad [ver Información Preclínica sobre Seguridad o Estudios Clínicos (4.1)].

No existen restricciones sobre el consumo de alimentos o líquidos por parte de los infantes, incluida la leche materna, ya sea antes de la vacunación con RotaTeq o después de ésta.

No mezclar la vacuna RotaTeq con ninguna otra vacuna o solución. No reconstituir ni diluir [ver Dosis y Vía de Administración (3.2.2)].

Para obtener las instrucciones de almacenamiento [ver Condiciones de Almacenamiento (5.4) y Precauciones Especiales para la Eliminación Final (5.6)].

PI-[ROT][WPC-062013][USPI-V260-OS-2008R024][RCN-000019559-PE]V2

Cada dosis se suministra en un envase que comprende un tubo dosificador exprimible de plástico con una tapa desenroscable tipo *twist-off*, el cual permite la administración oral directa. El tubo dosificador viene dentro de un sobre [ver *Dosis y Vía de Administración (3.2.2)*].

3.2.1 Uso con Otras Vacunas

En los estudios clínicos, RotaTaq se administró de manera concomitante con otras vacunas pediátricas autorizadas [ver *Reacciones Adversas (3.8.1)*, *Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción (3.5.1)*, e *Información Preclínica sobre Seguridad o Estudios Clínicos (4.1)*].

3.2.2 Instrucciones de Uso

Para administrar la vacuna:

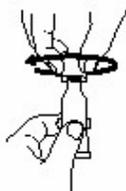


Rasgar el sobre para abrirlo y retirar el tubo dosificador.

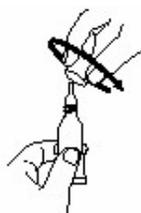


Sostener el tubo verticalmente y golpear la tapa suavemente con los dedos para retirar el líquido de la punta dispensadora.

Abrir el tubo dosificador con 2 movimientos simples:



1. Perforar la punta dispensadora girando la tapa en **sentido horario** hasta que quede ajustada.



2. Retirar la tapa girándola en **sentido antihorario**.

Colocar el tubo dosificador en la boca del infante y administrar la dosis apretando el tubo suavemente para que el líquido salga, dirigirlo hacia el interior de la mejilla, hasta que el tubo quede vacío. (Puede quedar una gota en la punta del tubo).



Si por alguna razón se administra una dosis incompleta (por ejemplo, el infante escupe o regurgita la vacuna), no se recomienda reemplazar la dosis, dado que dicha situación no ha sido evaluada en los estudios clínicos. El infante debe continuar recibiendo todas las dosis restantes en la serie recomendada.

Eliminar el tubo vacío y la tapa en un envase aprobado para residuos biológicos, de acuerdo con las regulaciones locales.

3.3 CONTRAINDICACIONES

3.3.1 Hipersensibilidad

Historia demostrada de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna.

Los infantes que presentan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de RotaTeq no deben recibir dosis adicionales.

3.3.2 Enfermedad de Inmunodeficiencia Combinada Severa

Los infantes con Enfermedad de Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID, por sus siglas en inglés) no deben recibir RotaTeq. Se han presentado informes posteriores a la comercialización sobre gastroenteritis, incluida la diarrea severa y la diseminación prolongada del virus de la vacuna, en infantes que recibieron RotaTeq y en los que posteriormente se observó que tenían SCID [ver *Reacciones Adversas* (3.8.2)].

3.3.3 Historia de Intususcepción Intestinal

Los infantes con antecedentes de intususcepción intestinal no deben recibir RotaTeq.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

3.4.1 Tratamiento de las Reacciones Alérgicas

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

3.4.2 Poblaciones Inmunocomprometidas

No se cuenta con información de seguridad o eficacia de estudios clínicos respecto a la administración de RotaTeq a infantes que estén potencialmente inmunocomprometidos, incluyendo:

- Infantes con discrasia sanguínea, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o el sistema linfático.
- Infantes con terapia inmunosupresora (incluido los corticosteroides sistémicos en altas dosis). RotaTeq puede ser administrado a infantes que reciben tratamiento con corticosteroides tópicos o esteroides inhalados.
- Infantes con estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluido el virus de inmunodeficiencia humana (HIV, por sus siglas en inglés)/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (AIDS, por sus siglas en inglés) u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana; deficiencias inmuno celulares, y estados hipogammaglobulinémicos y disgammaglobulinémicos. Existe insuficiente información de estudios clínicos para respaldar la administración de RotaTeq a infantes con estado indeterminado de HIV que nacieron de madres con HIV/AIDS.
- Infantes que hayan recibido una transfusión de sangre o hemo derivados, incluidos inmunoglobulinas, dentro de los 42 días.

Se ha informado sobre la transmisión del virus de la vacuna del receptor de la vacuna, a los contactos no vacunados [ver *Advertencias y Precauciones* (3.4.5)].

3.4.3 Intususcepción

Tras la administración de una vacuna reasortante de rotavirus rhesus vivo, previamente autorizada, se observó un aumento en el riesgo de intususcepción.

En un estudio observacional posterior a la comercialización realizado en EE. UU., se observaron casos de intususcepción en asociación temporal dentro de los 21 días posteriores a la primera dosis de RotaTeq, con una acumulación de casos en los primeros 7 días. [Ver *Reacciones Adversas* (3.8.2)].

En una vigilancia pasiva posterior a la comercialización realizada globalmente, se informaron casos de intususcepción en asociación temporal con RotaTeq. [Ver Reacciones Adversas (3.8.2)]

3.4.4 Enfermedad Gastrointestinal

No se cuenta con información de seguridad o eficacia respecto a la administración de RotaTeq en infantes con antecedentes de trastornos gastrointestinales, incluido los infantes con enfermedad gastrointestinal aguda activa, infantes con diarrea crónica y retraso en el crecimiento, y los infantes con antecedentes de trastornos abdominales congénitos, y cirugía abdominal. Se recomienda tener precaución si se considera la administración de RotaTeq a estos infantes.

3.4.5 Diseminación y Transmisión

Se evaluó la diseminación del virus de la vacuna entre un subconjunto de participantes en el Estudio de Seguridad y Eficacia contra el Rotavirus (Estudio 006, también conocido como REST, por sus siglas en inglés) 4 a 6 días después de cada dosis y entre todos los participantes que enviaron una muestra de heces positiva al antígeno del rotavirus en cualquier momento. RotaTeq se diseminó en las heces de 32 de 360 [8.9%, IC de 95% (6.2%, 12.3%)] receptores de la vacuna evaluados después de la dosis 1; 0 de 249 [0.0%, IC de 95% (0.0%, 1.5%)] receptores de la vacuna evaluados después de la dosis 2; y en 1 de 385 [0.3%, IC de 95% (<0.1%, 1.4%)] receptores de la vacuna después de la dosis 3. En los estudios de fase 3, la diseminación se observó desde el día 1 y hasta 15 días después de una dosis. No se evaluó la transmisión del virus de la vacuna en los estudios de fase 3.

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

Se debe sopesar el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna y el riesgo de adquirir y transmitir el rotavirus natural.

Se recomienda tener precaución cuando se considere administrar RotaTeq a personas con contactos cercanos inmunodeficientes, como en los siguientes casos:

- Personas con neoplasias o quienes estén inmunocomprometidos de otro modo;
- Personas con inmunodeficiencia primaria; o
- Personas que reciben terapia inmunosupresora.

3.4.6 Enfermedad Febril

La enfermedad febril puede ser motivo para retrasar el uso de RotaTeq, excepto cuando, en opinión del médico, retirar la vacuna supone un mayor riesgo. Una fiebre de bajo grado (<100.5°F[38.1°C]) en sí y la infección leve de las vías respiratorias superiores no impiden la vacunación con RotaTeq.

3.4.7 Régimen Incompleto

Los estudios clínicos no fueron diseñados para evaluar el nivel de protección proporcionado por una sola o dos dosis de RotaTeq.

3.4.8 Limitaciones de la Eficacia de la Vacuna

RotaTeq puede que no proteja a todos los receptores de la vacuna contra el rotavirus.

3.4.9 Profilaxis Posterior a la Exposición

No existe información clínica para RotaTeq cuando se administra después de la exposición al rotavirus.

3.4.10 Uso Pediátrico

No se ha determinado la seguridad ni la efectividad de RotaTeq en infantes menores de 6 semanas o mayores de 32 semanas.

PI-[ROT][WPC-062013][USPI-V260-OS-2008R024][RCN-000019559-PE]V2

Existe información disponible de estudios clínicos para respaldar el uso de RotaTeq en infantes prematuros de acuerdo a su edad en semanas desde el nacimiento [ver *Reacciones Adversas (3.8.1)*].

Existe información disponible de estudios clínicos para respaldar el uso de RotaTeq en infantes con enfermedad por reflujo gastroesofágico controlada.

3.4.11 Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

RotaTeq no ha sido evaluado respecto a su potencial carcinogénico o mutagénico, o su potencial para alterar la fertilidad.

3.4.12 Información de Asesoría para el Paciente

Recomendar a los pacientes leer la Información para el Paciente.

Los padres o los tutores deben recibir una copia de la información de la vacuna requerida y deben recibir la "Información para el Paciente" adjunta al producto. Se debe animar a los padres y/o tutores a que lean la información del paciente que describe los beneficios y riesgos asociados con la vacuna, y para que hagan cualquier pregunta durante la visita [ver *Advertencias y Precauciones (3.4) e Información para el Paciente*].

En caso se omita una dosis o no sea posible seguir el esquema de vacunación, se recomienda consultar con su profesional de la salud.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Las terapias inmunosupresoras, incluida la irradiación, los antimetabolitos, los agentes alquilantes, los medicamentos citotóxicos y los corticoesteroides (utilizados en dosis mayores que las fisiológicas), pueden disminuir la respuesta inmunitaria a las vacunas.

3.5.1 Administración Concomitante de Vacunas

En los estudios clínicos, RotaTeq se administró de manera concomitante con la vacuna contra la tos ferina acelular con toxoides diftéricos y tetánicos (DTaP, por sus siglas en inglés), la vacuna inactivada contra el poliovirus (IPV, por sus siglas en inglés), la vacuna conjugada contra el H. influenzae tipo b (Hib), la vacuna contra la hepatitis B, y la vacuna conjugada contra el pneumococo [ver *Información Preclínica sobre Seguridad o Estudios Clínicos (4.1)*]. La información de seguridad disponible se encuentra en la sección REACCIONES ADVERSAS [ver *Reacciones Adversas (3.8.1)*]. No hubo evidencia de disminución en las respuestas de los anticuerpos a las vacunas que se administraron concomitantemente con RotaTeq.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

3.6.1 Embarazo

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

3.6.2 Lactancia

No se cuenta con datos en seres humanos o animales para evaluar el impacto de RotaTeq en la producción de leche, su presencia en la leche materna o su efecto en el infante lactante.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No conocido.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

3.8.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Se evaluó a 71,725 infantes en 3 estudios clínicos controlados con placebo que incluyeron 36,165 infantes en el grupo que recibió RotaTeq y 35,560 infantes en el grupo que recibió placebo. Los padres/tutores fueron contactados en los días 7, 14 y 42 después de cada dosis respecto a la intususcepción y cualquier otro evento adverso serio. La distribución racial fue la siguiente: blanca (69% en ambos grupos); hispanoamericana (14% en ambos grupos); negra (8% en ambos grupos); multirracial (5% en ambos grupos); asiática (2% en ambos grupos); nativa americana (RotaTeq 2%, placebo 1%); y otros (<1% en ambos grupos). La distribución por sexo fue 51% de sexo masculino y 49% de sexo femenino en ambos grupos de vacunación.

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones que pueden ser no habituales respecto a las observadas en la práctica clínica, las tasas de reacciones adversas que se presentan a continuación quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Eventos Adversos Serios

Los eventos adversos serios ocurrieron en 2.4% de los receptores de RotaTeq cuando se compararon con 2.6% de los receptores de placebo dentro del periodo de los 42 días de una dosis en los estudios clínicos de fase 3 de RotaTeq. Los eventos adversos serios informados con mayor frecuencia para RotaTeq en comparación con el placebo fueron:

Bronquiolitis	(0.6% RotaTeq frente a 0.7% Placebo),
Gastroenteritis	(0.2% RotaTeq frente a 0.3% Placebo),
Neumonía	(0.2% RotaTeq frente a 0.2% Placebo),
Fiebre	(0.1% RotaTeq frente a 0.1% Placebo), e
Infección de las vías urinarias	(0.1% RotaTeq frente a 0.1% Placebo).

Muertes

En los estudios clínicos, se informaron 52 muertes. Hubo 25 muertes en los receptores de RotaTeq en comparación con 27 muertes en los receptores de placebo. La causa de muerte informada con mayor frecuencia fue el síndrome de muerte súbita infantil, el cual se observó en 8 receptores de RotaTeq y en 9 receptores del placebo.

Intususcepción

En el Estudio 006, 34,837 receptores de la vacuna y 34,788 receptores del placebo fueron monitoreados a través de la vigilancia activa para identificar los casos potenciales de intususcepción a los 7, 14 y 42 días después de cada dosis, y cada 6 semanas posteriormente por 1 año después de la primera dosis.

Para el criterio de valoración primaria de seguridad, los casos de intususcepción que ocurrieron dentro de 42 días después de cualquier dosis, hubo 6 casos entre los receptores de RotaTeq y 5 casos entre los receptores de placebo (ver Cuadro 1). La información no sugirió un aumento en el riesgo de intususcepción en relación con el placebo.

Cuadro 1: Casos confirmados de intususcepción en los receptores de RotaTeq en comparación con los receptores del placebo durante el Estudio 006

	RotaTeq (n=34,837)	Placebo (n=34,788)
Casos confirmados de intususcepción dentro de 42 días después de cualquier dosis	6	5
Riesgo relativo (IC de 95%)*		1.6 (0.4, 6.4)
Casos confirmados de intususcepción dentro de 365 días después de la dosis 1	13	15
Riesgo relativo (IC de 95%)		0.9 (0.4, 1.9)

* Riesgo relativo e intervalo de confianza de 95% basado en los criterios de detención secuencial del diseño del grupo empleados en el Estudio 006.

PI-[ROT][WPC-062013][USPI-V260-OS-2008R024][RCN-000019559-PE]V2

Entre los receptores de la vacuna, no hubo casos confirmados de intususcepción dentro del periodo de 42 días después de la primera dosis, que fue el periodo de más alto riesgo para el producto a base de rotavirus rhesus (ver Cuadro 2).

Cuadro 2: Casos de intususcepción por rango de días en relación con la dosis en el Estudio 006

Rango de días	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Cualquier Dosis	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
1-7	0	0	1	0	0	0	1	0
1-14	0	0	1	0	0	1	1	1
1-21	0	0	3	0	0	1	3	1
1-42	0	1	4	1	2	3	6	5

Todos los niños que desarrollaron intususcepción se recuperaron sin secuelas con excepción de un varón de 9 meses de edad que desarrolló intususcepción 98 días después de la dosis 3 y falleció de sepsis postoperatoria. Hubo un único caso de intususcepción entre 2,470 receptores de RotaTeq en un varón de 7 meses de edad en los estudios de fase 1 y 2 (716 receptores de placebo).

Hematoquecia

La hematoquecia informada como un evento adverso ocurrió en 0.6% (39/6,130) de los receptores de la vacuna y en 0.6% (34/5,560) de los receptores de placebo dentro de 42 días después de cualquier dosis. La hematoquecia informada como un evento adverso serio ocurrieron <0.1% (4/36,150) de los receptores de la vacuna y <0.1% (7/35,536) de los receptores del placebo dentro de 42 días después de cualquier dosis.

Convulsiones

Todas las convulsiones informadas en los estudios de fase 3 de RotaTeq (por grupo de vacunación e intervalo después de la dosis) se muestran en el Cuadro 3.

Cuadro 3: Convulsiones informadas por rango de días en relación con cualquier dosis en los estudios de fase 3 de RotaTeq

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

Las convulsiones informadas como eventos adversos serios ocurrieron en <0.1% (27/36,150) de los receptores de la vacuna y <0.1% (18/35,536) de los receptores del placebo (no significativas). Se informaron diez convulsiones febriles como eventos adversos serios, se observaron 5 en los receptores de la vacuna y 5 en los receptores del placebo.

Enfermedad de Kawasaki

En los estudios clínicos de fase 3, se hizo el seguimiento de los infantes hasta por 42 días de la dosis de la vacuna. Se informó la enfermedad de Kawasaki en 5 de 36,150 receptores de la vacuna y en 1 de 35,536 receptores del placebo con riesgo relativo no ajustado de 4.9 (IC de95% 0.6, 239.1).

Eventos Adversos Más Frecuentes

Eventos Adversos Solicitados

Se obtuvo información de seguridad detallada de 11,711 infantes (6,138 receptores de RotaTeq) los cuales incluyeron un subconjunto de participantes en el Estudio 006 y todos los participantes de los Estudios 007 y 009 (Cohorte de Seguridad Detallada). Los padres/tutores utilizaron una

Tarjeta de Informe de Vacunación para registrar la temperatura de los niños y cualquier episodio de diarrea y vómitos de manera diaria durante la primera semana después de cada vacunación. El Cuadro 4 presenta un resumen de las frecuencias de dichos eventos adversos y de la irritabilidad.

Cuadro 4: Eventos adversos solicitados dentro de la primera semana después de las dosis 1, 2 y 3 (Cohorte de Seguridad Detallada)

Evento adverso	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	RotaTeq n=5,616	Placebo n=5,077	RotaTeq n=5,215	Placebo n=4,725	RotaTeq n=4,865	Placebo n=4,382
Temperatura elevada*	17.1%	16.2%	20.0%	19.4%	18.2%	17.6%
	n=6,130	n=5,560	n=5,703	n=5,173	n=5,496	n=4,989
Vómitos	6.7%	5.4%	5.0%	4.4%	3.6%	3.2%
Diarrea	10.4%	9.1%	8.6%	6.4%	6.1%	5.4%
Irritabilidad	7.1%	7.1%	6.0%	6.5%	4.3%	4.5%

* Temperatura $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$ [38.1°C] rectal equivalente obtenida añadiendo 1 grado F a las temperaturas ótica y oral y 2 grados F a las temperaturas axilares

Otros eventos adversos

A los padres/tutores de los 11,711 infantes también se les pidió que informen sobre la presencia de otros eventos en la Tarjeta de Informe de Vacunación durante 42 días después de cada dosis. Se observó fiebre en tasas similares en los receptores de la vacuna (N=6,138) y del placebo (N=5,573) (42.6% frente a 42.8%). Los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia estadísticamente mayor (es decir, valor p de 2 caras < 0.05) dentro de los 42 días de cualquier dosis entre los receptores de RotaTeq en comparación con los receptores del placebo se muestran en el Cuadro 5.

Cuadro 5: Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia estadísticamente mayor dentro de 42 días de cualquier dosis entre los receptores de RotaTeq en comparación con los receptores del placebo

Evento adverso	RotaTeq N=6,138 n (%)	Placebo N=5,573 n (%)
Diarrea	1,479 (24.1%)	1,186 (21.3%)
Vómitos	929 (15.2%)	758 (13.6%)
Otitis media	887 (14.5%)	724 (13.0%)
Nasofaringitis	422 (6.9%)	325 (5.8%)
Broncoespasmo	66 (1.1%)	40(0.7%)

Seguridad en Infantes Prematuros

Se administró RotaTeq o placebo a 2,070 infantes prematuros (25 a 36 semanas de edad gestacional, mediana de 34 semanas) de acuerdo con su edad en semanas desde su nacimiento en el Estudio 006. Todos los infantes prematuros recibieron seguimiento respecto a eventos adversos serios; un subconjunto de 308 infantes fue monitoreado respecto a todos los eventos adversos. Hubo 4 muertes en todo el estudio, 2 entre los receptores de la vacuna (1 SIDS y 1 por accidente con vehículo motorizado) y 2 entre los receptores del placebo (1 por SIDS y 1 por causa desconocida). No se informaron casos de intususcepción. Ocurrieron eventos adversos serios en 5.5% de los receptores de la vacuna y 5.8% de los receptores del placebo. El evento adverso serio más frecuente fue bronquiolitis, que ocurrió en 1.4% de los receptores de la vacuna y 2.0% de los receptores del placebo. Se pidió a los padres/tutores que registraran la temperatura de los niños y cualquier episodio de vómito y diarrea diariamente durante la primera semana

PI-[ROT][WPC-062013][USPI-V260-OS-2008R024][RCN-000019559-PE]V2

después de la vacunación. Las frecuencias de dichos eventos adversos y de la irritabilidad dentro de la semana después de la dosis 1 se resumen en el Cuadro 6.

Cuadro 6: Eventos adversos solicitados dentro de la primera semana después de las dosis 1, 2 y 3 entre los infantes prematuros

Evento adverso	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo	RotaTeq	Placebo
Temperatura elevada*	N=127 18.1%	N=133 17.3%	N=124 25.0%	N=121 28.1%	N=115 14.8%	N=108 20.4%
Vómitos	N=154 5.8%	N=154 7.8%	N=137 2.9%	N=137 2.2%	N=135 4.4%	N=129 4.7%
Diarrea	6.5%	5.8%	7.3%	7.3%	3.7%	3.9%
Irritabilidad	3.9%	5.2%	2.9%	4.4%	8.1%	5.4%

* Temperatura $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$ [38.1°C] rectal equivalente obtenida añadiendo 1 grado F a las temperaturas ótica y oral y 2 grados F a las temperaturas axilares.

3.8.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado los siguientes eventos adversos durante el uso posterior a la aprobación de RotaTeq a partir de los reportes al Sistema de Información de Eventos Adversos debido a Vacunas (VAERS, por sus siglas en inglés).

El reporte de los eventos adversos después de la vacunación a VAERS es voluntario, y no se conoce el número de dosis de la vacuna administrada; por lo tanto, no siempre es posible estimar con confiabilidad la frecuencia de los eventos adversos o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna utilizando la información de VAERS.

En la experiencia posterior a la comercialización, se han informado los siguientes eventos adversos después del uso de RotaTeq:

Trastornos del sistema inmunitario:

Reacción anafiláctica

Trastornos gastrointestinales:

Intususcepción (incluida la muerte)

Hematoquecia

Gastroenteritis con diseminación viral de la vacuna en infantes con Enfermedad por Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Urticaria

Angioedema

Infecciones e infestaciones:

Enfermedad de Kawasaki

Transmisión de las cepas del virus de la vacuna a partir del receptor de la vacuna a contactos no vacunados.

Estudios Observacionales de Vigilancia de Seguridad Posteriores a la Comercialización

Se evaluó la asociación temporal entre la vacunación con RotaTeq y la intususcepción en el programa de Monitoreo de la Seguridad en la Inmunización Rápida Posterior a la Autorización (PRISM, por sus siglas en inglés), un programa de vigilancia activa electrónica compuesto de 3 planes de seguro de salud de EE. UU.

Se evaluaron más de 1.2 millones de vacunaciones con RotaTeq (507,000 de las cuales fueron primeras dosis) administradas a infantes de 5 a 36 semanas de edad. Desde el 2004 hasta el 2011, se identificaron casos potenciales de intususcepción en el entorno de pacientes hospitalizados o en el departamento de emergencia, y las exposiciones a la vacuna se identificaron a través de un procedimiento electrónico y códigos de diagnóstico. Se revisaron los registros médicos para confirmar la intususcepción y el estado de la vacunación contra el rotavirus.

PI-[ROT][WPC-062013][USPI-V260-OS-2008R024][RCN-000019559-PE]V2

Se evaluó el riesgo de intususcepción utilizando un intervalo de riesgo de autocontrol y diseños de cohorte, con ajuste para la edad. Se evaluaron ventanas de riesgo de 1-7 y 1-21 días. Se observaron casos de intususcepción en asociación temporal dentro de 21 días después de la primera dosis de RotaTeq, con una acumulación de casos en los primeros 7 días. Basado en los resultados, aproximadamente 1 a 1.5 casos en exceso de intususcepción ocurren cada 100,000 infantes vacunados en EE. UU. dentro de los 21 días después de la primera dosis de RotaTeq. En el primer año de vida, la tasa de fondo de hospitalizaciones por intususcepción en EE. UU. se ha estimado en aproximadamente 34 por 100,000 infantes.

En un estudio observacional de cohortes, prospectivo y anterior que se realizó después de la comercialización utilizando una amplia base de datos de reclamaciones médicas de los EE. UU., se analizaron los riesgos de intususcepción o de enfermedad de Kawasaki, que resultaron en visitas al departamento de emergencias u hospitalizaciones durante los 30 días después de cualquier dosis de la vacuna, entre 85,150 infantes que recibieron una o más dosis de RotaTeq desde Febrero de 2006 a Marzo de 2009.

Se revisaron las historias médicas para confirmar dichos diagnósticos. La evaluación incluyó grupos de control concurrentes (n = 62,617) e históricos (n=100,000 de 2001-2005) de infantes que recibieron la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (DTaP) pero no RotaTeq.

Se compararon casos confirmados de intususcepción en el grupo de RotaTeq con los casos en el grupo de control concurrente de DTaP y en el grupo de control histórico. Los datos se analizaron después de la dosis 1 y después de cualquier dosis, en ventanas de riesgo de 7 días y 30 días. No se observó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de intususcepción después de la vacunación con RotaTeq.

Se identificó un caso confirmado de enfermedad de Kawasaki (23 días después de la dosis 3) entre los infantes vacunados con RotaTeq y un caso confirmado de enfermedad de Kawasaki (22 días después de la dosis 2) entre los controles concurrentes de DTaP (riesgo relativo = 0.7; IC de 95%: 0.01-55.56).

Además, se monitoreó la seguridad general mediante una investigación electrónica de la base de datos automatizada de registros para todas las visitas al departamento de emergencias y las hospitalizaciones en el periodo de 30 días después de cada dosis de RotaTeq en comparación con: 1) días 31-60 después de cada dosis de RotaTeq (controles autoemparejados) y 2) el periodo de 30 días después de cada dosis de la vacuna DTaP (subconjunto de control histórico del 2004-2005, n=40,000). En los análisis de seguridad que evaluaron múltiples ventanas de seguimiento después de la vacunación (días: 0-7, 1-7, 8-14 y 0-30), no se identificaron problemas de seguridad para los infantes vacunados con RotaTeq cuando se comparó con los controles autoemparejados y el subconjunto de control histórico.

Información de Eventos Adversos

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

Los profesionales de la salud deben informar todos los eventos adversos a Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L. al 411-5100.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

3.9 SOBREDOSIS

Hubo informes posteriores a la comercialización de infantes que recibieron más de una dosis o una dosis de reemplazo de RotaTeq después de la regurgitación [ver Dosis y Vía de Administración (3.2.2)]. En la experiencia limitada posterior a la comercialización de la sobredosis informada, los eventos adversos informados después de la administración incorrecta de dosis mayores a las recomendadas de RotaTeq fueron similares a los eventos observados con la dosis y el esquema aprobado.

PI-[ROT][WPC-062013][USPI-V260-OS-2008R024][RCN-000019559-PE]V2

Antes de prescribir ROTATEQ, consulte la información para prescribir completa

ROTATEQ® Solución oral R.S. N°: BE-01121