

WHO PRODUCT INFORMATION

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rotarix **oral** suspension
Rotavirus vaccine, live

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 dose (1.5 mL) contains:

Human rotavirus RIX4414 strain (live, attenuated)* not less than $10^{6.0}$ CCID₅₀

*Produced on Vero cells

Excipients: Sucrose, Di-sodium Adipate, Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (containing phenylalanine, sodium, glucose, and other substances), sterile water.

Excipients with known effect:

This product contains 1 073 mg of sucrose, 32 mg of sodium, 10 micrograms of glucose and 0.15 microgram of phenylalanine per dose (see section *Special warnings and precautions for use*).

Rotarix is a clear and colourless liquid.

CLINICAL PARTICULARS

Therapeutic indications

Rotarix is indicated for the active immunisation of infants aged 6 to 24 weeks for prevention of gastro-enteritis due to rotavirus infection (see sections *Posology and method of administration*, *Special warnings and precautions for use* and *Pharmacodynamic properties*).

The use of Rotarix should be based on official recommendations.

Posology and method of administration

Posology

The vaccination course consists of two doses. The first dose may be administered from the age of 6 weeks. There should be an interval of at least 4 weeks between doses. The vaccination course should preferably be given before 16 weeks of age, but must be completed by the age of 24 weeks.

Rotarix may be given with the same posology to preterm infants born after at least 27 weeks of gestational age (see sections *Undesirable effects* and *Pharmacodynamic properties*).

In clinical trials, spitting or regurgitation of the vaccine has rarely been observed and, under such circumstances, a replacement dose was not given. However, in the unlikely event that an infant spits out or regurgitates most of the vaccine dose, a single replacement dose may be given at the same vaccination visit.

It is recommended that infants who receive a first dose of Rotarix complete the 2-dose regimen with Rotarix. There are no data on safety, immunogenicity or efficacy when Rotarix is administered for the first dose and another rotavirus vaccine is administered for the second dose or vice versa.

Paediatric population

Rotarix should not be used in children over 24 weeks of age.

Method of administration

Rotarix is for **oral** use only.

ROTARIX SHOULD UNDER NO CIRCUMSTANCES BE INJECTED.

For information on instructions for administration, see section *Special precautions for disposal and other handling*.

Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section *Qualitative and quantitative composition*.

Hypersensitivity after previous administration of rotavirus vaccines.

History of intussusception.

Subjects with uncorrected congenital malformation of the gastrointestinal tract that would predispose for intussusception.

Subjects with Severe Combined Immunodeficiency (SCID) disorder (see section *Undesirable effects*).

Administration of Rotarix should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness.

The presence of a minor infection is not a contra-indication for immunisation.

The administration of Rotarix should be postponed in subjects suffering from diarrhoea or vomiting.

Special warnings and precautions for use

It is good clinical practice that vaccination should be preceded by a review of the medical history especially with regard to the contraindications and by a clinical examination.

There are no data on the safety and efficacy of Rotarix in infants with gastrointestinal illnesses or growth retardation. Administration of Rotarix may be considered with caution in such infants when, in the opinion of the physician, withholding the vaccine entails a greater risk.

As a precaution, healthcare professionals should follow-up on any symptoms indicative of intussusception (severe abdominal pain, persistent vomiting, bloody stools, abdominal bloating and/or high fever) since data from observational safety studies indicate an increased risk of intussusception, mostly within 7 days after rotavirus vaccination (see section *Undesirable effects*). Parents/guardians should be advised to promptly report such symptoms to their healthcare provider.

For subjects with a predisposition for intussusception, see section *Contraindications*.

Asymptomatic and mildly symptomatic HIV infections are not expected to affect the safety or efficacy of Rotarix. A clinical study in a limited number of asymptomatic or mildly symptomatic HIV positive infants showed no apparent safety problems (see section *Undesirable effects*).

Administration of Rotarix to infants who have known or suspected immunodeficiency, including *in utero* exposure to an immunosuppressive treatment, should be based on careful consideration of potential benefits and risks.

Excretion of the vaccine virus in the stools is known to occur after vaccination with peak excretion around the 7th day. Viral antigen particles detected by ELISA were found in 50% of stools after the first dose of Rotarix lyophilised formulation and 4% of stools after the second dose. When these stools were tested for the presence of live vaccine strain, only 17% were positive. In two comparative controlled trials, vaccine shedding after vaccination with Rotarix liquid formulation was comparable to that observed after vaccination with Rotarix lyophilised formulation.

Cases of transmission of this excreted vaccine virus to seronegative contacts of vaccinees have been observed without causing any clinical symptom.

Rotarix should be administered with caution to individuals with immunodeficient close contacts, such as individuals with malignancies, or who are otherwise immunocompromised or individuals receiving immunosuppressive therapy.

Contacts of recent vaccinees should observe personal hygiene (e.g. wash their hands after changing child's nappies).

The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunisation series to very premature infants (born $\leq$ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity.

As the benefit of the vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.

A protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see section *Pharmacodynamic properties*).

The extent of protection that Rotarix might provide against other rotavirus strains that have not been circulating in clinical trials is currently unknown. Clinical studies from which efficacy data were derived were conducted in Europe, Central, South America, Africa and Asia (see section *Pharmacodynamic properties*).

Rotarix does not protect against gastro-enteritis due to other pathogens than rotavirus. No data are available on the use of Rotarix for post-exposure prophylaxis.

ROTARIX SHOULD UNDER NO CIRCUMSTANCES BE INJECTED.

This vaccine contains sucrose and glucose as excipients. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this vaccine.

This vaccine contains 0.15 microgram phenylalanine in each dose. Phenylalanine may be harmful for patients with phenylketonuria (PKU).

This vaccine contains 32 mg sodium in each dose.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Rotarix can be given concomitantly with any of the following monovalent or combination vaccines [including hexavalent vaccines (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine (DTPw), diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (DTPa), *Haemophilus influenzae* type b vaccine (Hib), inactivated polio vaccine (IPV), hepatitis B vaccine (HBV), pneumococcal conjugate vaccine and meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Clinical studies demonstrated that the immune responses and the safety profiles of the administered vaccines were unaffected.

Concomitant administration of Rotarix and oral polio vaccine (OPV) does not affect the immune response to the polio antigens. Although concomitant administration of OPV may slightly reduce the immune response to rotavirus vaccine, clinical protection against severe rotavirus gastro-enteritis was shown to be maintained in a clinical trial involving more than 4 200 subjects who received Rotarix concomitantly with OPV.

There are no restrictions on the infant's consumption of food or liquid, either before or after vaccination.

Pregnancy and lactation

Rotarix is not intended for use in adults. There are no data on the use of Rotarix during pregnancy and lactation.

Based on evidence generated in clinical trials, breast-feeding does not reduce the protection against rotavirus gastro-enteritis afforded by Rotarix. Therefore, breast-feeding may be continued during the vaccination schedule.

Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile presented below is based on data from clinical trials conducted with either the lyophilised or the liquid formulation of Rotarix.

In a total of four clinical trials, approximately 3 800 doses of Rotarix liquid formulation were administered to approximately 1 900 infants. Those trials have shown that the safety profile of the liquid formulation is comparable to the lyophilised formulation.

In a total of twenty-three clinical trials, approximately 106 000 doses of Rotarix (lyophilised or liquid formulation) were administered to approximately 51 000 infants.

In three placebo-controlled clinical trials (Finland, India and Bangladesh), in which Rotarix was administered alone (administration of routine paediatric vaccines was staggered) the incidence and severity of the solicited events (collected 8 days post-vaccination), diarrhoea, vomiting, loss of

appetite, fever, irritability and cough/runny nose were not significantly different in the group receiving Rotarix when compared to the group receiving placebo. No increase in the incidence or severity of these events was seen with the second dose.

In a pooled analysis from seventeen placebo-controlled clinical trials (Europe, North America, Latin America, Asia, Africa) including trials in which Rotarix was co-administered with routine paediatric vaccines (see section *Interaction with other medicinal products and other forms of interaction*), the following adverse reactions (collected 31 days post-vaccination) were considered as possibly related to vaccination.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported are listed according to the following frequency:

Frequencies are reported as:

Very common (≥ 1/10)

Common (≥ 1/100 to < 1/10)

Uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)

Very rare (< 1/10 000)

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea
	Uncommon	Abdominal pain, flatulence
	Very rare	Intussusception (see section <i>Special warnings and precautions for use</i>)
	Not known*	Haematochezia
	Not known*	Gastroenteritis with vaccine viral shedding in infants with Severe Combined Immunodeficiency (SCID) disorder
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Dermatitis
	Very rare	Urticaria
General disorders and administration site conditions	Common	Irritability
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Not known*	Apnoea in very premature infants (≤ 28 weeks of gestation) (see section <i>Special warnings and precautions for use</i>)

* Because these events were reported spontaneously, it is not possible to reliably estimate their frequency.

Description of selected adverse reactions

Intussusception

Data from observational safety studies performed in several countries indicate that rotavirus vaccines carry an increased risk of intussusception, mostly within 7 days of vaccination. Up to 6 additional cases per 100 000 infants have been observed in these countries against a background incidence of 25 to 101 per 100 000 infants (less than one year of age) per year, respectively.

There is limited evidence of a smaller increased risk following the second dose.

It remains unclear whether rotavirus vaccines affect the overall incidence of intussusception based on longer periods of follow-up (see section *Special warnings and precautions for use*).

Other special populations

Safety in preterm infants

In a clinical study, 670 pre-term infants from 27 to 36 weeks of gestational age were administered Rotarix lyophilised formulation and 339 received placebo. The first dose was administered from 6 weeks after birth. Serious adverse events were observed in 5.1% of recipients of Rotarix as compared with 6.8% of placebo recipients. Similar rates of other adverse events were observed in Rotarix and placebo recipients. No cases of intussusception were reported.

Safety in infants with human immunodeficiency (HIV) infection

In a clinical study, 100 infants with HIV infection were administered Rotarix lyophilised formulation or placebo. The safety profile was similar between Rotarix and placebo recipients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

Overdose

Some cases of overdose have been reported. In general, the adverse event profile reported in these cases was similar to that observed after administration of the recommended dose of Rotarix.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmaco-therapeutic group: rotavirus diarrhoea vaccines, ATC code: J07BH01

Pharmacodynamic properties

Protective efficacy of the lyophilised formulation

Clinical studies have been conducted in Europe, Latin America, Africa and Asia to evaluate the protective efficacy of Rotarix against any and severe rotavirus gastro-enteritis (RVGE).

Severity of gastro-enteritis was defined according to two different criteria:

- the Vesikari 20-point scale, which evaluates the full clinical picture of rotavirus gastro-enteritis by taking into account the severity and duration of diarrhoea and vomiting, the severity of fever and dehydration as well as the need for treatment

or

- the clinical case definition based on World Health Organization (WHO) criteria

Protective efficacy in Europe and Latin America

After two doses of Rotarix, the protective vaccine efficacy observed during the first and second year of life combined is presented in table 1 and table 2.

Table 1: Study conducted in Europe: 1st and 2nd year of life combined (Rotarix N=2 572; Placebo N=1 302 (§))

Vaccine efficacy (%) against any and severe rotavirus gastro-enteritis [95% CI]		
Strain	Any severity	Severe [†]
G1P[8]	89.5 [82.5;94.1]	96.4 [90.4;99.1]
G2P[4]	58.3 [10.1;81.0]	85.5 [24.0;98.5]
G3P[8]	84.8 [41.0;97.3]	93.7 [52.8;99.9]
G4P[8]	83.1 [55.6;94.5]	95.4 [68.3;99.9]
G9P[8]	72.5 [58.6;82.0]	84.7 [71.0;92.4]
Strains with P[8] genotype	81.8 [75.8; 86.5]	91.9 [86.8;95.3]
Circulating rotavirus strains	78.9 [72.7;83.8]	90.4 [85.1;94.1]
Vaccine efficacy (%) against rotavirus gastro-enteritis (RVGE) requiring medical attention [95% CI]		
Circulating rotavirus strains	83.8 [76.8;88.9]	
Vaccine efficacy (%) against hospitalisation due to rotavirus gastro-enteritis [95% CI]		
Circulating rotavirus strains	96.0 [83.8;99.5]	

[†] Severe gastro-enteritis was defined as a score ≥ 11 on the Vesikari scale

(§) ATP cohort for efficacy. This includes all subjects from the ATP cohort for safety who have entered into the concerned efficacy follow-up period

Table 2: Study conducted in Latin America: 1st and 2nd year of life combined (Rotarix N=7 205; Placebo N=7 081 (§))

Strain	Vaccine efficacy (%) against severe rotavirus gastro-enteritis [95% CI]
All RVGE	80.5 [71.3; 87.1]
G1P[8]	82.1 [64.6;91.9]
G3P[8]	78.9 [24.5;96.1]
G4P[8]	61.8 [4.1;86.5]
G9P[8]	86.6 [73.0;94.1]
Strains with P[8] genotype	82.2 [73.0;88.6]

[†] Severe rotavirus gastro-enteritis was defined as an episode of diarrhoea with or without vomiting that required hospitalisation and/or re-hydration therapy in a medical facility (WHO criteria)

(§) ATP cohort for efficacy. This includes all subjects from the ATP cohort for safety who have entered into the concerned efficacy follow-up period

The vaccine efficacy against severe rotavirus gastro-enteritis was 38.6% (95% CI: <0.0;84.2) for G2P[4] strain. The number of cases, on which the estimates of efficacy against G2P[4] were based, were very small.

A pooled analysis of five efficacy studies, showed a 71.4% (95% CI:20.1;91.1) efficacy against severe rotavirus gastro-enteritis caused by rotavirus G2P[4] strain during the first year of life.

Protective efficacy in Africa

A clinical study performed in Africa in more than 4 900 subjects evaluated Rotarix given at approximately 10 and 14 weeks of age (2 doses) or 6, 10 and 14 weeks of age (3 doses). The vaccine efficacy against severe rotavirus gastro-enteritis during the first year of life was 61.2% (95% CI: 44.0;73.2). The study was not powered to evaluate a difference in vaccine efficacy between the 2- and 3-dose regimens.

The protective vaccine efficacy observed against any and severe rotavirus gastro-enteritis is presented in Table 3.

Table 3: Study conducted in Africa: 1st year of life – pooled results (Rotarix N=2 974; Placebo N = 1 443 (§))

Vaccine efficacy (%) against any and severe rotavirus gastro-enteritis [95% CI]		
Strain	Any severity	Severe [†]
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)
Strains with P[4] genotype	39.3 (7.7;59.9)	70.9 (37.5;87.0)
Strains with P[6] genotype	46.6 (9.4;68.4)	55.2* (<0.0;81.3)
Strains with P[8] genotype	61.0 (47.3;71.2)	59.1 (32.8;75.3)

[†] Severe gastro-enteritis was defined as a score ≥ 11 on the Vesikari scale
 (§) ATP cohort for efficacy. This includes all subjects from the ATP cohort for safety who have entered into the concerned efficacy follow-up period
 * Not statistically significant ($p \geq 0.05$). These data should be interpreted with caution

Sustained efficacy up to 3 years of age in Asia

A clinical study conducted in Asia (Hong Kong, Singapore and Taiwan) in more than 10 000 subjects evaluated Rotarix given according to different schedules (2, 4 months of age; 3, 4 months of age).

After two doses of Rotarix, the protective vaccine efficacy observed up to 3 years of age is presented in table 4.

Table 4: Study conducted in Asia: Efficacy up to 2 and 3 years of age (Rotarix N=5 263; Placebo N = 5 256 (§))

	Efficacy up to 2 years of age	Efficacy up to 3 years of age
Vaccine efficacy (%) against severe rotavirus gastro-enteritis (95% CI)		
Strain	Severe [†]	Severe [†]
G1P[8]	100 (80.8;100)	100 (84.8;100)
G2P[4]	100* (<0.0;100)	100* (<0.0;100)
G3P[8]	94.5 (64.9;99.9)	95.2 (70.4;99.9)
G9P[8]	91.7 (43.8;99.8)	91.7 (43.8;99.8)
Strains with P[8] genotype	95.8 (83.8;99.5)	96.6 (87.0;99.6)
Circulating rotavirus strains	96.1 (85.1;99.5)	96.9 (88.3;99.6)
Vaccine efficacy (%) against rotavirus gastro-enteritis requiring hospitalisation and/or rehydration therapy in a medical facility (95% CI)		
Circulating rotavirus strains	94.2 (82.2;98.8)	95.5 (86.4;99.1)

[†] Severe gastro-enteritis was defined as a score ≥ 11 on the Vesikari scale

(§) ATP cohort for efficacy. This includes all subjects from the ATP cohort for safety who have entered into the concerned efficacy follow-up period

* Not statistically significant ($p \geq 0.05$). These data should be interpreted with caution

Protective efficacy of the liquid formulation

Since the immune response observed after 2 doses of Rotarix liquid formulation was comparable to the immune response observed after 2 doses of Rotarix lyophilised formulation, the levels of vaccine efficacy observed with the lyophilised formulation can be extrapolated to the liquid formulation.

Immune response

In different clinical studies conducted in Europe, Latin America and Asia, 1 957 infants received Rotarix lyophilised formulation and 1 006 infants received a placebo according to different vaccination schedules. The percentage of subjects initially seronegative for rotavirus (IgA antibody

titres <20 U/mL (by ELISA)) with serum anti-rotavirus IgA antibody titers ≥ 20 U/mL one to two months after the second dose of vaccine or placebo ranges from 77.9% to 100% and from 0.0% to 17.1% respectively. In three comparative controlled trials, the immune response elicited by Rotarix liquid formulation was comparable to the one elicited by Rotarix lyophilised formulation. In a clinical study conducted in Africa, the immune response was evaluated in 332 infants who received Rotarix (N=221) or placebo (N=111) according to a 10 and 14 weeks schedule (2 doses) or 6, 10 and 14 weeks schedule (3 doses). The percentage of subjects initially seronegative for rotavirus (IgA antibody titers < 20 U/mL (by ELISA)) with serum anti-rotavirus IGA antibody titers ≥ 20 U/mL one month after the last dose of vaccine or placebo was 58.4% (pooled regimens) and 22.5%, respectively.

Immune response in preterm infants

In a clinical study conducted in preterm infants, born after at least 27 weeks of gestational age, the immunogenicity of Rotarix was assessed in a subset of 147 subjects and showed that Rotarix is immunogenic in this population; 85.7% (95% CI: 79.0;90.9) of subjects achieved serum anti-rotavirus IgA antibody titers ≥ 20 U/mL (by ELISA) one month after the second dose of vaccine.

Effectiveness

In observational studies, vaccine effectiveness was demonstrated against severe gastro-enteritis leading to hospitalisation due to rotavirus of common genotypes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] and G9P[8] as well as the less common rotavirus genotypes G9P[4] and G9P[6]. All of these strains are circulating worldwide.

Table 5: Effectiveness after 2 doses in preventing RVGE leading to hospitalisation

Countries Period	Age range	N ⁽¹⁾ (cases/controls)	Strains	Effectiveness % [95% CI]
High Income countries				
Belgium 2008-2010 ⁽²⁾	< 4 yrs 3-11 m	160/198	All	90 [81; 95] 91 [75; 97]
	< 4 yrs	41/53	G1P[8]	95 [78; 99]
	< 4 yrs 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64; 94] 83 [22; 96] ⁽³⁾
	< 4 yrs	12/13	G3P[8]	87* [<0 ;98] ⁽³⁾
	< 4 yrs	16/17	G4P[8]	90 [19;99] ⁽³⁾
	Singapore 2008-2010 ⁽²⁾	< 5 yrs	136/272 89/89	All G1P[8]
Taiwan 2009-2011	< 3 yrs	184/1 623 ⁽⁴⁾	All G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
US 2010-2011	< 2 yrs	85/1 062 ⁽⁵⁾	All G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]
	8-11 m		All	89 [48;98]
US 2009-2011	< 5 yrs	74/255 ⁽⁴⁾	All	68 [34;85]
Middle Income Countries				
Bolivia 2010-2011	< 3 yrs 6-11 m	300/974	All	77 [65;84] ⁽⁶⁾ 77 [51;89]
	< 3 yrs 6-11 m		G9P[8]	85 [69;93] 90 [65;97]
	< 3 yrs		G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
			G9P[6]	87 [19;98]

Brazil 2008-2011	< 2 yrs	115/1 481	All	72 [44;85] ⁽⁶⁾
			G1P[8]	89 [78;95]
			G2P[4]	76 [64;84]
Brazil 2008-2009 ⁽²⁾	< 3 yrs 3-11 m	249/249 ⁽⁵⁾	All	76 [58; 86] 96 [68; 99]
	< 3 yrs 3-11 m	222/222 ⁽⁵⁾	G2P[4]	75 [57; 86] 95 [66; 99] ⁽³⁾
El Salvador 2007-2009	< 2 yrs 6-11 m	251/770 ⁽⁵⁾	All	76 [64; 84] ⁽⁶⁾ 83 [68; 91]
Guatemala 2012-2013	< 4 yrs	NA ⁽⁷⁾	All	63 [23;82]
Mexico 2010	< 2 yrs	9/17 ⁽⁵⁾	G9P[4]	94 [16;100]
Low Income Countries				
Malawi 2012-2014	< 2 yrs	81/286 ⁽⁵⁾	All	63 [23;83]

m: months

yrs: years

*Not statistically significant ($P \geq 0.05$). These data should be interpreted with caution.

(1) The number of fully vaccinated (2 doses) and unvaccinated cases and controls is given

(2) GSK sponsored studies

(3) Data from a post-hoc analysis

(4) Vaccine effectiveness was calculated using rotavirus-negative hospital control participants (estimates from Taiwan were calculated using combined rotavirus-negative hospital control and non-diarrhoea hospital control participants).

(5) Vaccine effectiveness was calculated using neighbourhood controls.

(6) In subjects who did not receive the full course of vaccination, the effectiveness after one dose ranged from 51% (95% CI: 26;67, El Salvador) to 60% (95% CI: 37; 75, Brazil).

(7) NA: Not available. Vaccine effectiveness estimate is based on 41 fully vaccinated cases and 175 fully vaccinated controls.

Impact on mortality[§]

Impact studies with Rotarix conducted in Panama, Brazil and Mexico showed a decrease in all-cause diarrhoea mortality ranging from 17% to 73% in children less than 5 years of age, within 2 to 4 years after vaccine introduction.

Impact on hospitalisation[§]

In a retrospective database study in Belgium conducted in children 5 years of age and younger, the direct and indirect impact of Rotarix vaccination on rotavirus-related hospitalisation ranged from 64% (95% CI: 49;76) to 80% (95% CI: 77;83) two years after vaccine introduction. Similar studies in Armenia, Australia, Brazil, Canada, El Salvador and Zambia showed a reduction of 45 to 93% between 2 and 4 years after vaccine introduction.

In addition, nine impact studies on all-cause diarrhoea hospitalisation conducted in Africa and Latin America showed a reduction of 14% to 57% between 2 and 5 years after vaccine introduction.

[§]NOTE : Impact studies are meant to establish a temporal relationship but not a causal relationship between the disease and vaccination. Natural fluctuations of the incidence of the disease may also influence the observed temporal effect.

Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Shelf life

The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging.

The vaccine should be used immediately after opening.

Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Freezing is not recommended for storage. Nevertheless if the vaccine has been accidentally stored for a maximum of 12 hours at -20°C, stability data generated indicate that the vaccine retains its potency.

Store in the original package, in order to protect from light.

Nature and contents of container

1.5 mL of **oral** suspension in a squeezable tube (polyethylene) fitted with a membrane and a tube cap (polypropylene) in pack sizes of 1, 10 or 50. Not all pack sizes may be marketed.

Special precautions for disposal and other handling

The vaccine is presented as a clear, colourless liquid, free of visible particles, for **oral** administration.

The vaccine is ready to use (no reconstitution or dilution is required).

The vaccine is to be administered **orally** without mixing with any other vaccines or solutions.

The vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance. In the event of either being observed, discard the vaccine.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for administration of the vaccine:

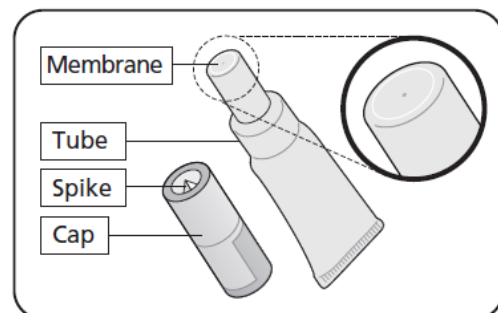
Please read the instructions for use all the way through before starting to give the vaccine.

A What you need to do before giving Rotarix

- Check the expiry date.
- Check the tube has not been damaged nor is already open.
- Check the liquid is clear and colourless, without any particles in it.

If you notice anything abnormal, do not use the vaccine.

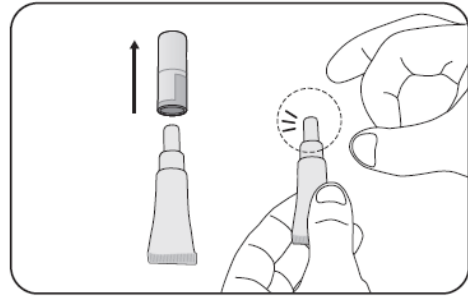
- This vaccine is given orally - straight from the tube.
- It is ready to use - you do not need to mix it with anything.



B Get the tube ready

1. Pull off the cap

- Keep the cap – you need this to pierce the membrane.
- Hold the tube upright.

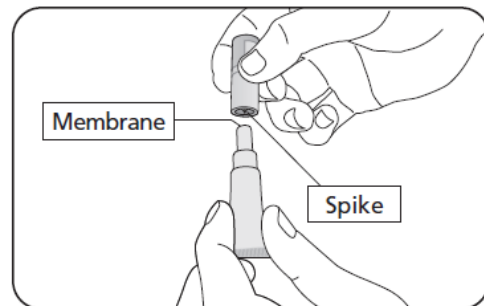


2. Repeatedly flick the top of the tube until it is clear of any liquid

- Clear any liquid from the thinnest section of the tube by flicking just below the membrane.

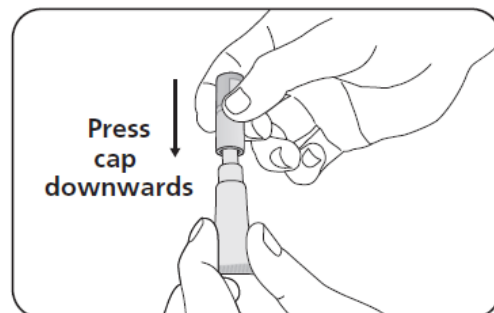
3. Position the cap to open the tube

- Keep the tube held upright.
- Hold the side of tube
- There is a small spike inside the top of the cap - in the centre.
- Turn the cap upside down (180°).



4. To open the tube

- You do not need to twist. Press the cap down to pierce the membrane.
- Then lift off the cap.



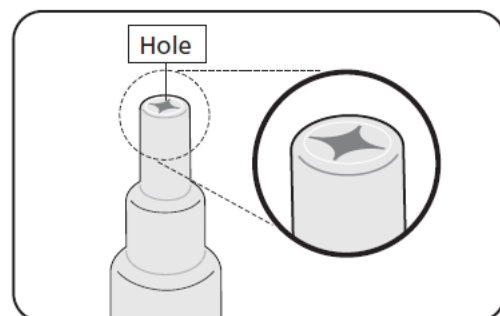
C Check the tube has opened correctly

1. Check the membrane has been pierced

- There should be a hole at the top of the tube.

2. What to do if the membrane has not been pierced

- If the membrane has not been pierced return to section B and repeat steps 2, 3 and 4.



D Give the vaccine

- Once the tube is open check the liquid is clear, without any particles in it.

If you notice anything abnormal, do not use the vaccine.

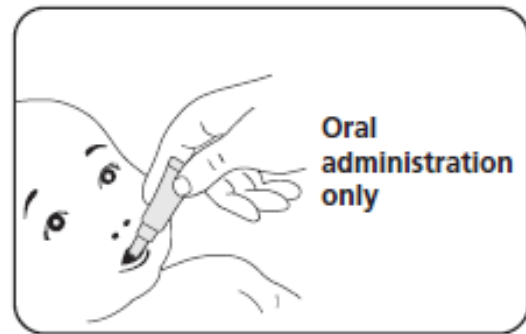
- Give the vaccine straight away.

1. Position the child to give the vaccine

- Seat the child leaning slightly backwards.

2. Administer the vaccine

- Squeeze the liquid gently into the side of the child's mouth - towards the inside of their cheek.
- You may need to squeeze the tube a few times to get all of the vaccine out - it is okay if a drop remains in the tip of the tube.



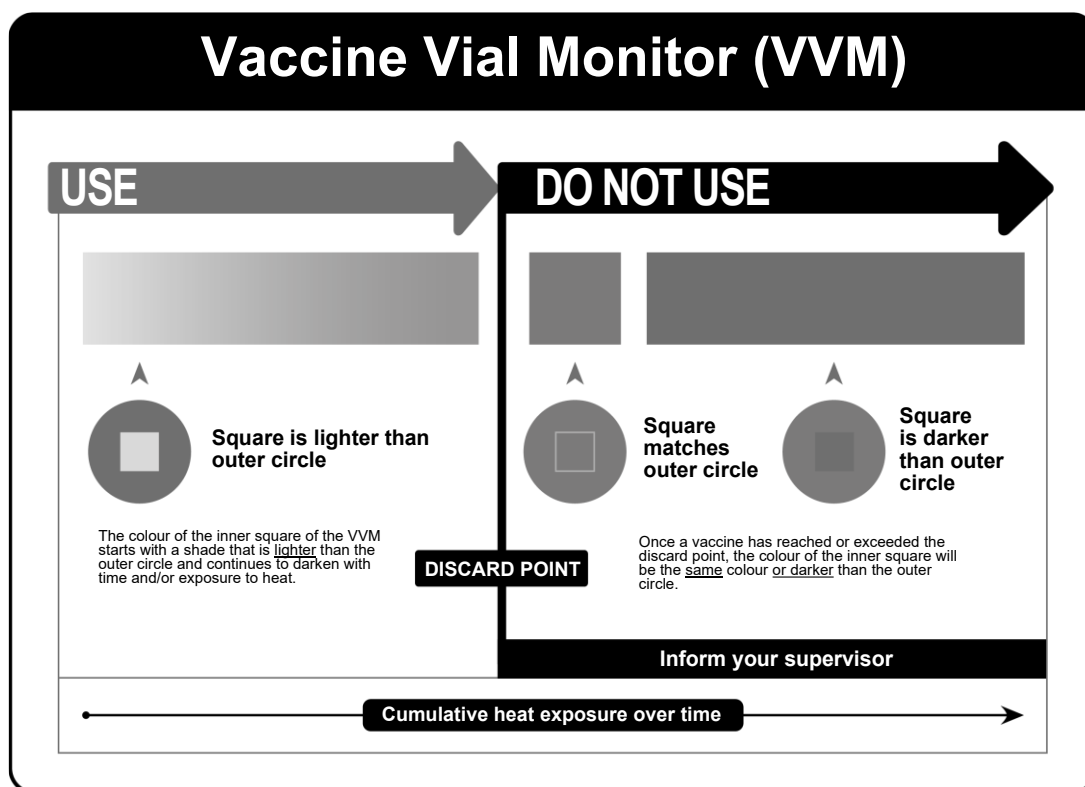
Discard the empty tube and cap in approved biological waste containers according to local regulations.

Vaccine Vial Monitor (see VVM infographic at the end of the leaflet)

The Vaccine Vial Monitor (VVM) is part of the label used for all Rotarix batches supplied by GlaxoSmithKline Biologicals. The colour dot that appears on the label of the tube is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the tube has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the inner square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the outer circle, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the inner square is the same colour as the outer circle or of a darker colour than the outer circle, then the tube should be discarded.

It is absolutely critical to ensure that the storage conditions specified above (in particular the cold chain) are complied with. GlaxoSmithKline Biologicals will assume no liability in the event Rotarix has not been stored in compliance with the storage instructions.



For further information, please contact the manufacturer.

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

WHO Product Information

Version number: GDS18 / WHO PI 11 / Date: 21/01/2024

©2024 GSK group of companies or its licensor

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.

Tel : (32) 2 656 81 11

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO DE LA OMS

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rotarix suspensión **oral**
Vacuna antirrotavirus, viva

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (1,5 ml) contiene:

Rotavirus vivos atenuados humanos, cepa RIX4414*

no menos de $10^{6.0}$ DICC₅₀

*Producida en células Vero

Excipientes: sacarosa, adipato disódico, medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (contiene fenilalanina, sodio, glucosa y otras sustancias), agua estéril.

Excipientes con efecto conocido:

Este producto contiene 1073 mg de sacarosa, 32 mg de sodio, 10 microgramos de glucosa y 0,15 microgramos de fenilalanina por dosis (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Rotarix es un líquido transparente e incoloro.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Rotarix está indicado para la inmunización activa de lactantes de 6 a 24 semanas de edad para la prevención de gastroenteritis causada por la infección por rotavirus (véanse las secciones *Posología y forma de administración*, *Advertencias y precauciones especiales de empleo* y *Propiedades farmacodinámicas*).

El uso de Rotarix deberá basarse en las recomendaciones oficiales.

Posología y forma de administración

Posología

El esquema de vacunación consiste en dos dosis. La primera dosis podrá administrarse desde 6 semanas de edad. Deberá haber un intervalo entre las dosis de al menos 4 semanas. De preferencia el tratamiento de vacunación deberá administrarse antes de 16 semanas de edad, pero debe estar completo a la edad de 24 semanas.

Rotarix puede administrarse siguiendo la misma pauta posológica a lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de edad gestacional (véanse las secciones *Reacciones adversas* y *Propiedades farmacodinámicas*).

En estudios clínicos, rara vez se ha observado que se escupa o regurgite la vacuna y, en estas circunstancias, no se administró una dosis de reemplazo. Sin embargo, en el caso muy poco probable de que el lactante escupa o regurgite la mayor parte de la dosis de la vacuna, podrá administrarse una sola dosis de reemplazo en la misma visita de vacunación.

Se recomienda que los lactantes que reciban la primera dosis de Rotarix completen el régimen de 2 dosis con Rotarix. No existen datos sobre la seguridad, inmunogenicidad o eficacia cuando se administra Rotarix para la primera dosis y, para la segunda dosis, se administra otra vacuna antirrotavirus, o viceversa.

Población pediátrica

No debe utilizarse Rotarix en niños mayores de 24 semanas de edad.

Forma de administración

Rotarix se usa por vía **oral** solamente.

ROTARIX NO DEBERÁ INYECTARSE BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA.

Para obtener información sobre las instrucciones para la administración, véase la sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección *Composición cualitativa y cuantitativa*.

Hipersensibilidad tras la administración previa de vacunas antirrotavirus.

Antecedentes de invaginación intestinal.

Sujetos con malformaciones congénitas no corregidas del tracto gastrointestinal que podrían predisponer a invaginación intestinal.

Sujetos con trastorno de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) (véase la sección *Reacciones adversas*).

La administración de Rotarix deberá posponerse en sujetos que padezcan de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor no supone una contraindicación para la inmunización.

La administración de Rotarix deberá posponerse en los sujetos que padezcan de diarrea o vómito.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida de una revisión de la historia clínica, especialmente en lo que respecta a las contraindicaciones, y de un examen médico.

No se cuenta con datos sobre la seguridad y la eficacia de Rotarix en lactantes con enfermedades gastrointestinales o retardo del crecimiento. Podrá considerarse con precaución la administración de Rotarix en aquellos lactantes en los que, según la opinión del médico, represente un riesgo mayor que no se les administre la vacuna.

A modo de precaución, los profesionales de la salud deben hacer el seguimiento de los síntomas que indiquen invaginación intestinal (dolor abdominal intenso vómitos persistentes, heces sanguinolentas, distensión abdominal o fiebre alta), esto se debe a que los estudios de seguridad de observación indican un aumento del riesgo de invaginación, principalmente dentro de los 7 días posteriores a la vacunación contra el rotavirus (véase la sección *Reacciones adversas*). Se debe aconsejar a los padres o tutores que avisen de inmediato a su proveedor de atención médica si se presenta cualquiera de estos síntomas.

Para los sujetos con propensión a la invaginación intestinal, véase la sección *Contraindicaciones*.

No se prevé que las infecciones asintomáticas y levemente sintomáticas por el VIH afecten la seguridad o eficacia de Rotarix. En un estudio clínico realizado en un número limitado de lactantes infectados por el VIH asintomáticos o levemente sintomáticos no se observó ningún problema de seguridad evidente (véase la sección *Reacciones adversas*).

La administración de Rotarix a lactantes que tienen o se presume que tienen inmunodeficiencia, incluyendo la exposición en el útero a un tratamiento inmunosupresor, debe basarse en una cuidadosa ponderación de los posibles riesgos y beneficios.

Se sabe que el virus de la vacuna se excreta en las heces después de la vacunación con una excreción pico alrededor del 7.º día. Se detectaron partículas del antígeno viral por ELISA en un 50% de las heces después de la primera dosis de una formulación liofilizada de Rotarix y en un 4% de las heces después de la segunda dosis. Cuando se comprobó si estas heces contenían cepa vacunal viva, sólo un 17% dieron resultados positivos. En dos estudios comparativos controlados, la eliminación de la cepa vacunal después de la vacunación con la formulación líquida de Rotarix fue comparable con la que se observó después de la vacunación con la formulación liofilizada de Rotarix.

Se han observado casos de transmisión de este virus vacunal excretado a contactos seronegativos de los vacunados sin que hayan causado ningún síntoma clínico.

Rotarix deberá administrarse con prudencia a individuos con contactos cercanos inmunodeficientes,

tales como personas con enfermedades cancerosas, o que estén de otra forma inmunocomprometidas o individuos que estén recibiendo terapia inmunosupresora.

Los contactos de vacunados recientes deberán observar una buena higiene personal (por ejemplo, lavarse las manos después de cambiar los pañales del bebé).

Deberá considerarse un riesgo potencial de apnea y la necesidad de supervisión respiratoria durante 48-72 h al administrarse la serie de inmunización primaria a neonatos muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y, especialmente, para los que presenten antecedentes previos de inmadurez respiratoria.

Debido a que el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no deberá omitirse o retrasarse.

Puede ser que no se induzca una respuesta inmunológica protectora en todos los vacunados (véase la sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Actualmente, se desconoce el nivel de protección que Rotarix podría proporcionar frente a otras cepas de rotavirus que no se han evaluado en estudios clínicos. Los estudios clínicos de los que se derivaron los datos de eficacia clínica fueron realizados en Europa, América Central, América del Sur, África y Asia (véase la sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Rotarix no protege contra la gastroenteritis causada por otros patógenos que no sean rotavirus. No se dispone de datos sobre el uso de Rotarix para la profilaxis de postexposición.

ROTARIX NO DEBERÁ INYECTARSE BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA.

Esta vacuna contiene sacarosa y glucosa como excipientes. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrasa-isomaltasa no deberán tomar esta vacuna.

Cada dosis de esta vacuna contiene 0,15 microgramos de fenilalanina. La fenilalanina puede resultar nociva en los pacientes con fenilcetonuria (FCU).

Cada dosis de esta vacuna contiene 32 mg de sodio.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Rotarix puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo vacunas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina de células completas (DTPw), vacuna contra la difteria-tétanos-tosferina acelular (DTPa), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antipoliomielítica de virus inactivados (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna anti-neumocócica conjugada y vacuna anti-meningocócica conjugada del serogrupo C. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunológicas a las vacunas administradas y los perfiles de seguridad de las mismas no se vieron afectados.

La administración concomitante de Rotarix y la vacuna antipoliomielítica oral (OPV) no afecta la respuesta inmunológica frente a los antígenos de polio. Aunque la administración concomitante de la vacuna antipoliomielítica oral (OPV) puede reducir ligeramente la respuesta inmunológica a la vacuna antirrotavirus, se demostró que se mantiene la protección clínica frente a la gastroenteritis severa por rotavirus en un estudio clínico en el que participaron más de 4200 sujetos que recibieron el Rotarix concomitantemente con la OPV.

No hay restricciones en cuanto al consumo de alimento o líquido por parte del lactante, ya sea antes o después de la vacunación.

Embarazo y lactancia

Rotarix no está destinado para uso en adultos. No se dispone de datos sobre el uso de Rotarix durante el embarazo y la lactancia.

En base a la evidencia generada en los ensayos clínicos, la lactancia materna no reduce la protección frente a la gastroenteritis por rotavirus conferida por Rotarix. Por consiguiente, podrá continuarse la lactancia durante el esquema de vacunación.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos de estudios clínicos realizados con la formulación liofilizada o la formulación líquida de Rotarix.

En un total de cuatro estudios clínicos, se administraron aproximadamente 3800 dosis de la formulación líquida de Rotarix a alrededor de 1900 lactantes. En estos estudios, se demostró que el perfil de seguridad de la formulación líquida es similar al de la formulación liofilizada.

En un total de veintitrés estudios clínicos, se administraron aproximadamente 106 000 dosis de Rotarix (formulación liofilizada o líquida) a aproximadamente 51 000 lactantes.

En tres estudios clínicos controlados con placebo (Finlandia, India y Bangladesh), en los cuales Rotarix se administró sola (la administración de vacunas pediátricas rutinarias se escalonó), la incidencia y la gravedad de los eventos en cuestión (que se obtuvieron 8 días después de la vacunación) de diarrea, vómito, pérdida de apetito, fiebre, irritabilidad y tos/secreción nasal fluida no fueron significativamente diferentes en el grupo tratado con Rotarix con respecto al grupo tratado con placebo. No se observó ningún aumento en la incidencia o severidad de estos eventos con la segunda dosis.

En un análisis combinado de diecisiete estudios clínicos controlados con placebo (Europa, América del Norte, Latinoamérica, Asia y África), incluidos estudios en los cuales Rotarix se coadministró con vacunas pediátricas rutinarias (véase la sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*), las reacciones adversas a continuación (obtenidas 31 días después de la vacunación) se consideraron posiblemente relacionadas con la vacunación.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Las frecuencias se notifican como:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea
	Poco frecuente	Dolor abdominal, flatulencia
	Muy raras	Invaginación intestinal (véase la sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>)
	Frecuencia no conocida *	Rectorragia
	Frecuencia no conocida *	Gastroenteritis con eliminación del virus vacunal en lactantes con trastorno de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatitis
	Muy raras	Urticaria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente	Irritabilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida *	Apnea en neonatos muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación) (véase la sección <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i>)

*Debido a que estos eventos se notificaron espontáneamente, no es posible estimar en forma confiable su frecuencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Invaginación

Los datos provenientes de estudios de seguridad de observación realizados en diversos países indican que las vacunas antirrotavirus conllevan un aumento de riesgo de invaginación, principalmente en los 7 días posteriores a la vacunación. Se han observado hasta 6 casos adicionales cada 100 000 lactantes en estos países, en comparación con una incidencia de referencia de 25 a 101 cada 100 000 lactantes (menores de un año de edad) por año, respectivamente.

Existe evidencia limitada acerca de un aumento del riesgo menor después de la segunda dosis.

No se ha podido establecer con certeza si las vacunas antirrotavirus afectan la incidencia general de la invaginación en función de períodos más prolongados de seguimiento (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Otras poblaciones especiales

Seguridad en lactantes prematuros

En un estudio clínico, se administró la formulación liofilizada de Rotarix a 670 lactantes prematuros de 27 a 36 semanas de edad gestacional; 339 lactantes recibieron placebo. La primera dosis se administró a partir de las 6 semanas de haber nacido. Se observaron eventos adversos graves en el 5,1% de los lactantes tratados con Rotarix, en comparación con el 6,8% de los que recibieron placebo. Se evidenciaron índices similares de otros eventos adversos en los lactantes que recibieron Rotarix y los que recibieron placebo. No se notificaron casos de invaginación intestinal.

Seguridad en lactantes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

En un estudio clínico, se administró la formulación liofilizada de Rotarix o placebo a 100 lactantes infectados por el VIH. El perfil de seguridad fue similar entre el grupo tratado con Rotarix y el grupo

que recibió placebo.

Notificación de presuntas reacciones adversas

Es importante notificar las presuntas reacciones adversas luego de la autorización del medicamento. Permite supervisar de manera continua el equilibrio del riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier presunta reacción adversa.

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas antirrotavirus antidiarreicas, código ATC: J07BH01

Propiedades farmacodinámicas

Eficacia protectora de la formulación liofilizada

Se han hecho investigaciones clínicas en Europa, Latinoamérica, África y Asia con el fin de evaluar la eficacia protectora de Rotarix contra cualquier gastroenteritis, incluyendo la severa, causada por rotavirus (RVGE).

Se definió la severidad de la gastroenteritis en función de dos criterios distintos:

- la escala de 20 puntos de Vesikari, que evalúa el cuadro clínico completo de la gastroenteritis por rotavirus teniendo en cuenta la gravedad y la duración de la diarrea y los vómitos, la gravedad de la fiebre y la deshidratación, y también la necesidad de tratamiento;

o

- la definición de caso clínico según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Eficacia protectora en Europa y Latinoamérica

Después de dos dosis de Rotarix, la eficacia protectora de la vacuna que se observa durante el primer y el segundo año de vida combinados se presenta en las siguientes tablas 1 y 2.

Tabla 1: Estudio clínico realizado en Europa: 1.º y 2.º año de vida combinados (Rotarix N=2572; Placebo N=1302 (§))

Eficacia de la vacuna (%) frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a gastroenteritis severa por rotavirus		
[IC del 95%]		
Cepa	Cualquier severidad	Severa [†]
G1P[8]	89,5 [82,5;94,1]	96,4 [90,4;99,1]
G2P[4]	58,3 [10,1;81,0]	85,5 [24,0;98,5]
G3P[8]	84,8 [41,0;97,3]	93,7 [52,8;99,9]
G4P[8]	83,1 [55,6;94,5]	95,4 [68,3;99,9]
G9P[8]	72,5 [58,6;82,0]	84,7 [71,0;92,4]
Cepas con genotipo P[8]	81,8 [75,8;86,5]	91,9 [86,8;95,3]
Cepas circulantes de rotavirus	78,9 [72,7;83,8]	90,4 [85,1;94,1]
Eficacia de la vacuna (%) frente a la gastroenteritis por rotavirus (RVGE) que requiera de atención médica		
[IC del 95%]		
Cepas circulantes de rotavirus	83,8 [76,8;88,9]	
Eficacia de la vacuna (%) frente a la hospitalización debida a gastroenteritis por rotavirus		
[IC del 95%]		
Cepas circulantes de rotavirus	96,0 [83,8;99,5]	

[†] Se definió la gastroenteritis severa como una puntuación ≥ 11 en la escala de Vesikari

(§) Cohorte ATP (conforme a protocolo) para la eficacia. Incluye a todos los sujetos de la cohorte ATP para la seguridad que ingresaron en el período de seguimiento de la eficacia de interés.

Tabla 2: Estudio clínico realizado en Latinoamérica: 1.º y 2.º año de vida combinados (Rotarix N=7205; Placebo N=7081 (§))

Cepa	Eficacia de la vacuna (%) frente a gastroenteritis severa por rotavirus
	[IC del 95%]
Todas las GE por RV	80,5 [71,3;87,1]
G1P[8]	82,1 [64,6;91,9]
G3P[8]	78,9 [24,5;96,1]
G4P[8]	61,8 [4,1;86,5]
G9P[8]	86,6 [73,0;94,1]
Cepas con genotipo P[8]	82,2 [73,0;88,6]

[†] La gastroenteritis severa por rotavirus se definió como un episodio de diarrea con o sin vómitos que requirió hospitalización o un tratamiento de rehidratación en un centro médico (criterios de la OMS).

(§) Cohorte ATP (conforme a protocolo) para la eficacia. Incluye a todos los sujetos de la cohorte ATP para la seguridad que ingresaron en el período de seguimiento de la eficacia de interés.

La eficacia de la vacuna frente a gastroenteritis severa por rotavirus era 38,6% (IC del 95%: <0,0;84,2) por la cepa G2P[4]. El número de casos, sobre los que se basaban los estimados de eficacia frente a G2P[4], era muy pequeño.

En un análisis combinado de cinco estudios de eficacia, se demostró una eficacia de 71,4% (IC del 95%: 20,1;91,1) contra la gastroenteritis severa por la cepa G2P[4] del rotavirus durante el primer año de vida.

Eficacia protectora en África

En un estudio clínico realizado en África, en el que participaron más de 4900 sujetos, se evaluó Rotarix administrada 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 contra la gastroenteritis severa por rotavirus durante el primer año de vida fue del 61,2% (IC del 95%: 44,0;73,2). El estudio no tuvo la potencia para evaluar si había diferencias en la eficacia de la vacuna entre los esquemas de 2 y 3 dosis. En la tabla 3 se presenta la eficacia protectora de la vacuna observada frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a la gastroenteritis severa por rotavirus.

Tabla 3: Estudio realizado en África: 1.º año de vida; resultados combinados [Rotarix N=2974; placebo N=1443 (§)]

Eficacia de la vacuna (%) frente a cualquier forma de gastroenteritis por rotavirus y frente a la gastroenteritis severa por rotavirus		
[IC del 95%]		
Cepa	Cualquier severidad	Severa[†]
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)

[†] Se definió la gastroenteritis severa como una puntuación ≥ 11 en la escala de Vesikari.

(§) Cohorte ATP (conforme a protocolo) para la eficacia. Incluye a todos los sujetos de la cohorte ATP para la seguridad que ingresaron en el período de seguimiento de la eficacia de interés.

*No es estadísticamente significativo ($p \geq 0,05$). Estos datos deben interpretarse con precaución.

Eficacia sostenida hasta los 3 años de edad en Asia

En un estudio clínico realizado en Asia (Hong Kong, Singapur y Taiwán), en el que participaron más de 10 000 sujetos, se evaluó Rotarix administrada según distintos esquemas (2, 4 meses de edad; 3, 4 meses de edad).

Después de dos dosis de Rotarix, la eficacia protectora de la vacuna que se observa hasta los 3 años de edad se presenta en la tabla 4.

Tabla 4: Estudio realizado en Asia: eficacia hasta los 2 y 3 años de edad [Rotarix N=5263; placebo N = 5256 (§)]

	Eficacia hasta los 2 años de edad	Eficacia hasta los 3 años de edad
Eficacia de la vacuna (%) frente a la gastroenteritis severa por rotavirus (IC del 95%)		
Cepa	Severa[†]	Severa[†]
G1P[8]	100 (80,8;100)	100 (84,8;100)
G2P[4]	100* (<0,0;100)	100* (<0,0;100)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)	95,2 (70,4;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)	91,7 (43,8;99,8)
Cepas con genotipo P[8]	95,8 (83,8;99,5)	96,6 (87,0;99,6)
Cepas circulantes de rotavirus	96,1 (85,1;99,5)	96,9 (88,3;99,6)
Eficacia de la vacuna (%) contra la gastroenteritis por rotavirus que requirió hospitalización o un tratamiento de rehidratación en un centro médico (IC del 95%)		
Cepas circulantes de rotavirus	94,2 (82,2;98,8)	95,5 (86,4;99,1)

[†] Se definió la gastroenteritis severa como una puntuación ≥ 11 en la escala de Vesikari.

(§) Cohorte ATP (conforme a protocolo) para la eficacia. Incluye a todos los sujetos de la cohorte ATP para la seguridad que ingresaron en el período de seguimiento de la eficacia de interés.

*No es estadísticamente significativo ($p \geq 0,05$). Estos datos deben interpretarse con precaución.

Eficacia protectora de la formulación líquida

Debido a que la respuesta inmunológica observada tras 2 dosis de Rotarix formulación líquida fue comparable a la respuesta inmunológica observada tras 2 dosis de Rotarix formulación liofilizada, los niveles de eficacia de la vacuna observados con la formulación liofilizada pueden extrapolarse a la formulación líquida.

Respuesta inmunológica

En diferentes estudios clínicos realizados en Europa, Latinoamérica y Asia, 1957 lactantes recibieron Rotarix formulación liofilizada y 1006 lactantes recibieron un placebo, conforme a diferentes esquemas de vacunación. El porcentaje de sujetos que inicialmente eran seronegativos para el rotavirus [títulos de anticuerpos IgA < 20 U/ml (por ELISA)] con títulos de anticuerpos séricos IgA antirrotavirus $\geq$ 20 U/ml de uno a dos meses tras la segunda dosis de vacuna o placebo oscila entre 77,9% y 100% y entre 0,0% y 17,1%, respectivamente. En tres estudios controlados comparativos, la respuesta inmunológica conferida por Rotarix formulación líquida fue comparable con la conferida por Rotarix formulación liofilizada.

En un estudio clínico realizado en África, se evaluó la respuesta inmunológica en 332 lactantes que recibieron Rotarix (N=221) o placebo (N=111) según un esquema de 10 y 14 semanas (2 dosis) o un esquema de 6, 10 y 14 semanas (3 dosis). El porcentaje de sujetos que inicialmente eran seronegativos para el rotavirus [títulos de anticuerpos IgA < 20 U/ml (por ELISA)] con títulos de anticuerpos séricos IgA antirrotavirus $\geq$ 20 U/ml un mes después de la última dosis de vacuna o placebo fue del 58,4% (régimen combinado) y 22,5%, respectivamente.

Respuesta inmunológica en lactantes prematuros

En un estudio clínico en el que participaron lactantes prematuros, nacidos después de al menos 27 semanas de edad gestacional, se evaluó la inmunogenicidad de Rotarix en un subgrupo de 147 sujetos y se demostró que Rotarix es inmunógena en esta población; el 85,7% (IC del 95%: 79,0; 90,9) de los sujetos alcanzó títulos de anticuerpos séricos IgA antirrotavirus $\geq$ 20 U/ml (por ELISA) un mes después de la segunda dosis de la vacuna.

Eficacia

En estudios de observación, se demostró la eficacia de la vacuna contra la gastroenteritis severa que lleva a la hospitalización debido al rotavirus de genotipos comunes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y G9P[8] así como los genotipos de rotavirus menos comunes G9P[4] y G9P[6]. Todas estas cepas están circulando por todo el mundo.

Tabla 5: Eficacia después de 2 dosis en la prevención de las GE por RV que requieren hospitalización

Países Período	Intervalo etario	N⁽¹⁾ (casos/controles)	Cepas	Eficacia % [IC del 95%]
Países de ingresos altos				
Bélgica 2008-2010 ⁽²⁾	< 4 años 3-11 m	160/198	Todas	90 [81;95] 91 [75;97]
	< 4 años	41/53	G1P[8]	95 [78;99]
	< 4 años 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64;94] 83 [22;96] ⁽³⁾
	< 4 años	12/13	G3P[8]	87* [<0;98] ⁽³⁾
	< 4 años	16/17	G4P[8]	90 [19;99] ⁽³⁾
Singapur 2008-2010 ⁽²⁾	< 5 años	136/272	Todas	84 [32;96]
		89/89	G1P[8]	91 [30;99]
Taiwán 2009-2011	< 3 años	184/1623 ⁽⁴⁾	Todas G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
EE. UU. 2010-2011	< 2 años	85/1062 ⁽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 años	74/255 ⁽⁴⁾	Todas	68 [34;85]
Países de ingresos medios				
Bolivia 2010-2011	< 3 años	300/974	Todas	77 [65;84] ⁽⁶⁾
	6-11 m			77 [51;89]
	< 3 años		G9P[8]	85 [69;93]
	6-11 m			90 [65;97]
	< 3 años		G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
			G9P[6]	87 [19;98]
Brasil 2008-2011	< 2 años	115/1481	Todas	72 [44;85] ⁽⁶⁾
			G1P[8]	89 [78;95]
			G2P[4]	76 [64;84]
Brasil 2008-2009 ⁽²⁾	< 3 años	249/249 ⁽⁵⁾	Todas	76 [58;86]
	3-11 m			96 [68;99]
	< 3 años	222/222 ⁽⁵⁾	G2P[4]	75 [57;86]
	3-11 m			95 [66;99] ⁽³⁾
El Salvador 2007-2009	<2 años	251/770 ⁽⁵⁾	Todas	76 [64;84] ⁽⁶⁾
	6-11 m			83 [68;91]
Guatemala 2012-2013	< 4 años	ND ⁽⁷⁾	Todas	63 [23;82]
México 2010	< 2 años	9/17 ⁽⁵⁾	G9P[4]	94 [16;100]
Países de ingresos bajos				
Malawi 2012-2014	< 2 años	81/286 ⁽⁵⁾	Todas	63 [23;83]

m: meses.

*Estadísticamente insignificante ($p \geq 0,05$). Estos datos se deben interpretar con cuidado.

(1) Se presenta la cantidad de casos y controles con esquema de vacunación completo (2 dosis) y no vacunados.

(2) Estudios patrocinados por GSK.

(3) Datos de análisis post hoc.

(4) La eficacia vacunal se calculó empleando participantes de control hospitalario negativos para el rotavirus (estimativas de Taiwán se calcularon usando participantes combinados de control hospitalario negativos para el rotavirus y sin diarrea).

(5) La eficacia vacunal se calculó empleando controles de vecindario.

(6) En los sujetos que no recibieron el esquema de vacunación completo, la eficacia después de una dosis fue desde el 51% (IC del 95%: 26;67, El Salvador) al 60% (95% CI: 37;75, Brasil).

(7) ND: No disponible. La estimativa de la eficacia vacunal se basa en los 41 casos con esquema de vacunación completo y en los 175 controles con esquema de vacunación completo.

Efecto en la mortalidad[§]

Los estudios de impacto con Rotarix realizados en Panamá, Brasil y México mostraron una disminución en la mortalidad por diarrea de cualquier origen que varió del 17% al 73% en los niños menores de 5 años de edad, dentro del plazo de 2 a 4 años después de introducir la vacuna.

Efecto en la hospitalización[§]

En un estudio retrospectivo de bases de datos en Bélgica realizado en niños de 5 años de edad o menos, el impacto directo e indirecto de la vacunación con Rotarix en la hospitalización relacionada con el rotavirus varió del 64% (IC del 95%: 49;76) al 80% (IC del 95%: 77;83) dos años después de introducir la vacuna. Estudios similares en Armenia, Australia, Brasil, Canadá, El Salvador y Zambia mostraron una reducción del 45% al 93% entre los 2 y 4 años después de introducir la vacuna.

Además, nueve estudios de impacto sobre la hospitalización por diarrea de cualquier origen realizados en África y América Latina mostraron una reducción del 14% al 57% entre los 2 y 5 años después de introducir la vacuna.

§NOTA: Los estudios de impacto tienen por objeto establecer una relación temporal entre la enfermedad y la vacunación, pero no una relación causal. Las fluctuaciones naturales de la incidencia de la enfermedad también pueden influir en el efecto temporal observado.

Datos de seguridad preclínica En base a los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetida, los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Periodo de validez

La fecha de caducidad está indicada en la etiqueta y en el envase.

Deberá usarse la vacuna inmediatamente después de su abertura.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigerador (2 °C – 8 °C).

No se recomienda la congelación para el almacenamiento. No obstante si la vacuna se ha almacenado accidentalmente durante un máximo de 12 horas a -20 °C, los datos de estabilidad generados indican que la vacuna mantiene su potencia después de la reconstitución.

Almacenar en el empaque original para proteger de la luz.

Naturaleza y contenido del envase

1,5 ml de suspensión **oral** en un tubo exprimible (polietileno), con membrana y tapón para el tubo (polipropileno). Tamaños de empaque de 1, 10 o 50. Es posible que no se vendan todos los tamaños de envase.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La vacuna se presenta como un líquido transparente, incoloro, sin partículas visibles, para administración **oral**.

La vacuna está lista para uso (no se requiere reconstitución o dilución).

La vacuna debe administrarse por **vía oral** sin mezclar con ninguna otra vacuna o soluciones.

La vacuna deberá examinarse visualmente para determinar la ausencia de partículas extrañas y/o un aspecto físico anormal. En caso de que se observe cualquiera de estas anomalías, deseche la vacuna.

Cualquier medicamento no usado o material residual deberá eliminarse de conformidad con los requerimientos locales.

Instrucciones para la administración de la vacuna:

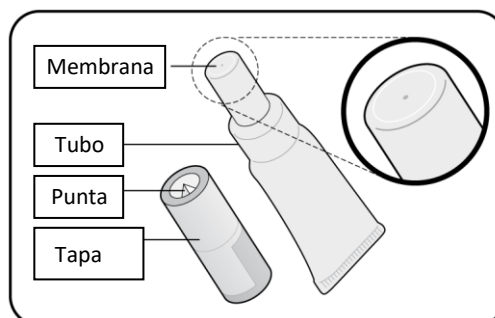
Lea las instrucciones de uso hasta el final antes de aplicar la vacuna.

A Lo que debe hacer antes de administrar Rotarix

- Compruebe la fecha de vencimiento.
- Compruebe que el tubo no esté dañado ni abierto.
- Compruebe que el líquido sea transparente e incoloro y que no tenga partículas.

Si nota algo extraño, no utilice la vacuna.

- Esta vacuna se administra de forma oral, directamente desde el tubo.
- Está lista para usar; no es necesario mezclarla con nada.



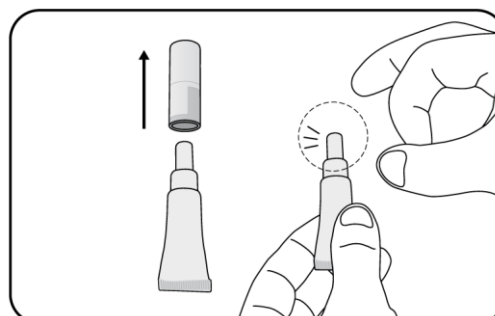
B Prepare el tubo

1. Retire la tapa

- Guarde la tapa; la necesitará para perforar la membrana.
- Sostenga el tubo en posición vertical.

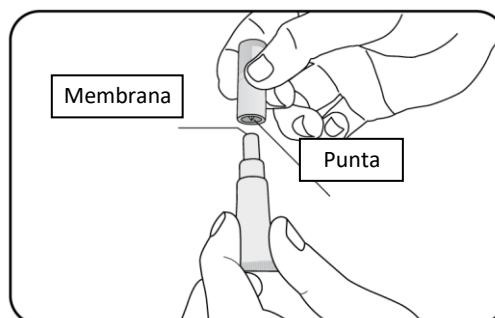
2. Dé golpecitos en la parte superior del tubo hasta que no haya líquido

- Retire el líquido de la sección más fina del tubo con pequeños golpes justo debajo de la membrana.



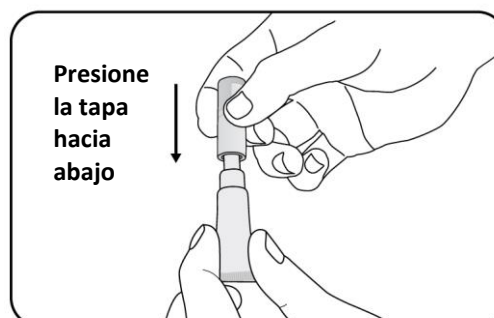
3. Ubique la tapa para abrir el tubo

- Mantenga el tubo en posición vertical.
- Sostenga el lateral del tubo.
- Hay una pequeña punta dentro de la parte superior de la tapa, en el centro.
- Gire la tapa hacia abajo (180°).



4. Para abrir el tubo

- No necesita girarla. Presione la tapa hacia abajo para perforar la membrana.
- Luego levante la tapa.



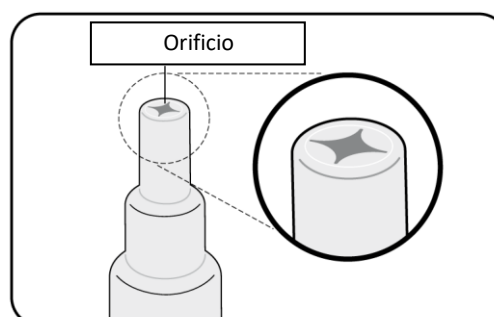
C Compruebe que el tubo se haya abierto correctamente

1. Compruebe que se haya perforado la membrana

- Debería haber un orificio en la parte superior del tubo.

2. Qué hacer si la membrana no se perforó

- Si la membrana no se perforó, regrese a la sección B y



repita los pasos 2, 3 y 4.

D Administre la vacuna

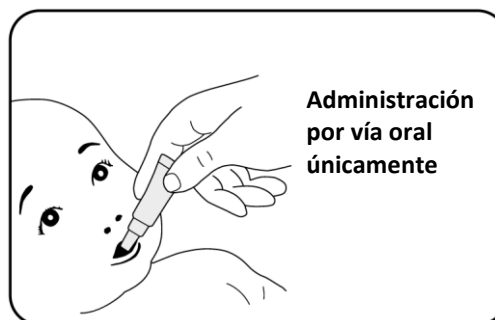
- Una vez que el tubo está abierto, compruebe que el líquido sea transparente y que no tenga partículas. Si nota algo extraño, no use la vacuna.
- Administre la vacuna de inmediato.

1. Posicione al niño para administra la vacuna

- Siente al niño levemente inclinado hacia atrás.

2. Administre la vacuna

- Presione con delicadeza para que el líquido salga sobre el lateral de la boca del niño, hacia el interior de la mejilla.
- Es posible que deba presionar el tubo varias veces para que salga todo el contenido; está bien si queda una gota en la punta del tubo.



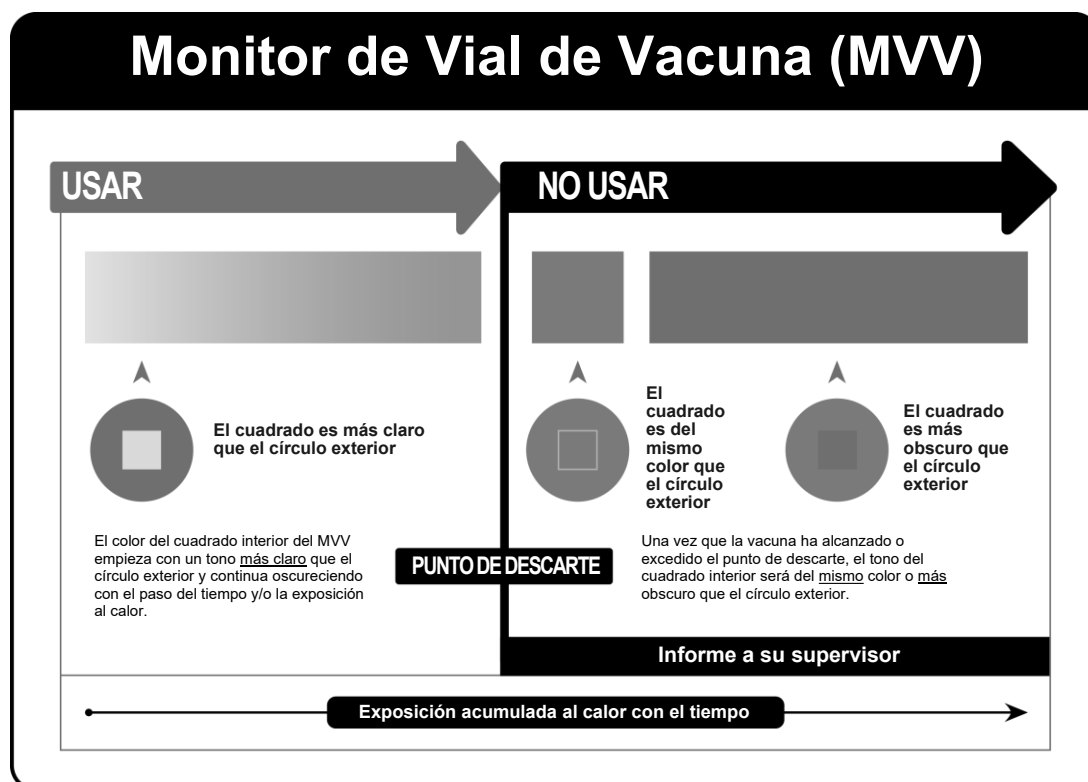
Deseche el tubo vacío y la tapa en contenedores para desechos biológicos aprobados según indique la normativa local.

Monitor del Vial de Vacuna (véase la infografía del MVV al final del prospecto)

El Monitor del Vial de Vacuna (MVV) forma parte de la etiqueta usada para todos los lotes de Rotarix suministrados por GlaxoSmithKline Biologicals. El punto de color que aparece en la etiqueta del tubo es un MVV. Se trata de un punto sensible al tiempo y a la temperatura que ofrece una indicación del calor acumulado al que se ha visto expuesto el tubo. Advierte al usuario final cuando sea probable que la exposición al calor haya degradado la vacuna en exceso de un nivel aceptable.

La interpretación del MVV es sencilla. Fíjese en el cuadrado interior. Su color cambiará progresivamente. Siempre y cuando el color de este cuadrado sea más claro que el color del círculo exterior, podrá usarse la vacuna. En cuanto el color del cuadrado interior sea el mismo, o más oscuro, que el del círculo exterior, deberá desecharse el tubo.

Es absolutamente crítico asegurar que se cumplan las condiciones de conservación especificadas anteriormente (en particular la cadena fría). GlaxoSmithKline Biologicals no asumirá ninguna responsabilidad en el caso de que Rotarix no se haya conservado de conformidad con las instrucciones de conservación.



Para información adicional, refiérase al fabricante.

Las marcas comerciales son propiedad o tienen licencia del grupo de empresas GSK.

WHO Product Information

Version number: GDS18 / WHO PI 11 / Date: 21/01/2024

©2024 GSK group of companies or its licensor

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.

Tel : (32) 2 656 81 11

INFORMATIONS SUR LE PRODUIT OMS

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rotarix, suspension **buvable**

Vaccin à rotavirus, vivant

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (1,5 mL) contient :

Souche RIX4414 de rotavirus humain vivant, atténué*

pas moins de $10^{6,0}$ DICC₅₀

* Produite sur cellules Vero

Excipients : saccharose, adipate de sodium, milieu d'Eagle modifié par Dulbecco (DMEM) (contenant de la phénylalanine, du sodium, du glucose et d'autres substances), eau stérile.

Excipient(s) à effet notoire :

Ce produit contient 1 073 mg de saccharose, 32 mg de sodium, 10 microgrammes de glucose et 0,15 microgrammes de phénylalanine par dose (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Rotarix est un liquide limpide et incolore.

DONNÉES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Rotarix est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (voir rubriques *Posologie et mode d'administration*, *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Propriétés pharmacodynamiques*).

Rotarix doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma vaccinal comporte deux doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. L'intervalle entre les doses doit être d'au moins 4 semaines. De préférence, le protocole vaccinal doit débuter avant l'âge de 16 semaines et il doit être terminé à l'âge de 24 semaines.

Rotarix peut être administré à la même posologie chez les nourrissons prématurés nés à un âge gestationnel d'au moins 27 semaines (voir rubriques *Effets indésirables* et *Propriétés pharmacodynamiques*).

Dans les études cliniques, le vaccin a rarement été recraché ou régurgité et une dose de remplacement n'a pas été administrée dans ces circonstances. Cependant, dans le cas rare où un nourrisson recrache ou régurgite la majeure partie de la dose de vaccin, une dose unique de remplacement peut être administrée lors de la même consultation.

Après administration d'une première dose de Rotarix à un nourrisson, il est recommandé d'administrer la vaccination complète en deux doses. Il n'existe pas de données relatives à la sécurité d'emploi, à l'immunogénicité ou à l'efficacité en cas d'administration de Rotarix en première dose et d'un autre vaccin à rotavirus en seconde dose ou vice-versa.

Population pédiatrique

Rotarix ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de plus de 24 semaines.

Mode d'administration

Rotarix doit être administré par voie **orale** uniquement.

ROTARIX NE DOIT JAMAIS ETRE INJECTE.

Pour des informations sur les instructions concernant l'administration, voir rubrique *Précautions particulières de manipulation et d'élimination*.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Composition qualitative et quantitative*.

Réaction d'hypersensibilité après une administration précédente de vaccins à rotavirus.

Antécédents d'invagination intestinale.

Malformation congénitale non corrigée du tractus gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.

Déficit immunitaire combiné sévère (DICS) (voir rubrique *Effets indésirables*).

L'administration de Rotarix doit être différée chez les sujets présentant un syndrome fébrile aigu sévère. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication à la vaccination.

L'administration de Rotarix doit être différée chez les sujets présentant des diarrhées ou des vomissements.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'un examen des antécédents médicaux, notamment en termes de contre-indications, et d'un examen clinique.

Il n'existe pas de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de Rotarix chez les nourrissons présentant des pathologies gastro-intestinales ou un retard de croissance. L'administration de Rotarix peut être envisagée avec prudence chez ces enfants si le médecin considère que le fait de différer la vaccination entraîne un risque plus important.

A titre de précaution, les professionnels de la santé doivent surveiller la survenue de symptômes évocateurs d'une invagination intestinale (douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, selles sanglantes, ballonnement abdominal et/ou fièvre élevée). En effet, les données issues d'études observationnelles de sécurité indiquent un risque d'invagination intestinale, essentiellement dans les 7 jours qui suivent la vaccination contre le rotavirus (voir rubrique *Effets indésirables*). Les parents/tuteurs doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement ces symptômes à leur prestataire de soins.

Pour les sujets prédisposés aux invaginations intestinales, voir rubrique *Contre-indications*.

Il est peu probable qu'une infection par le VIH asymptomatique ou légèrement symptomatique affecte la tolérance ou l'efficacité de Rotarix. Une étude clinique menée chez un nombre limité de nourrissons présentant une infection par le VIH asymptomatique ou légèrement symptomatique n'a pas montré de signaux de sécurité apparents (voir rubrique *Effets indésirables*).

Rotarix ne doit être administré chez des nourrissons présentant une immunodéficience connue ou suspectée, y compris une exposition *in utero* à un traitement immunosuppresseur, qu'après une évaluation attentive des bénéfices et risques potentiels.

Après la vaccination, le virus vaccinal est excrété dans les selles, avec un pic d'excrétion vers le 7^{ème} jour. Des particules antigéniques virales détectées par ELISA ont été retrouvées dans 50 % des selles après la première dose et 4 % des selles après la seconde dose de la formulation lyophilisée de Rotarix. La recherche d'une souche vaccinale vivante dans les selles n'a été positive que dans 17 % des cas. Dans deux études comparatives contrôlées, l'excrétion du vaccin après la vaccination avec la formulation liquide de Rotarix a été comparable à celle observée après la vaccination avec la formulation lyophilisée.

Des cas de transmission de ce virus vaccinal excrété à des sujets séronégatifs en contact avec l'enfant vacciné, n'entraînant pas de symptômes cliniques, ont été observés.

Rotarix doit être administré avec prudence chez les enfants en contact proche avec des sujets immunodéprimés, par exemple les sujets atteints d'un cancer ou présentant un déficit immunitaire, ou les sujets sous traitement immunosuppresseur.

Les personnes en contact avec des enfants récemment vaccinés doivent observer des règles d'hygiène personnelle (par exemple se laver les mains après avoir changé les couches de l'enfant).

Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent être pris en compte lors de l'administration de la primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et en particulier chez les enfants ayant des antécédents d'immaturité respiratoire.

En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*).

Le niveau de protection que Rotarix pourrait conférer contre d'autres souches du rotavirus qui n'étaient pas en circulation lors des études cliniques est inconnu actuellement. Les données d'efficacité sont issues d'études cliniques menées en Europe, en Amérique Centrale et du Sud, en Afrique et en Asie (voir rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*).

Rotarix ne protège pas contre les gastro-entérites causées par des pathogènes autres que les rotavirus.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Rotarix en prophylaxie post-exposition.

ROTARIX NE DOIT JAMAIS ETRE INJECTE.

Ce vaccin contient du saccharose et du glucose comme excipients. Le vaccin ne doit pas être administré aux enfants atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en saccharase-isomaltase.

Ce vaccin contient 0,15 microgramme de phénylalanine par dose. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU).

Ce vaccin contient 32 mg de sodium par dose.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Rotarix peut être administré de manière concomitante avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants [y compris les vaccins hexavalents (DTCa-HépB-VPI/Hib)] : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche à germes entiers (DTCe), vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), vaccin *Haemophilus influenzae* de type B (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (VPI), vaccin hépatite B (HépB), vaccin pneumococcique conjugué et vaccin méningocoque C conjugué. Les études cliniques ont montré que les réponses immunitaires et les profils de sécurité d'emploi des vaccins administrés n'étaient pas modifiés.

L'administration concomitante de Rotarix et du vaccin poliomyélitique oral (VPO) n'affecte pas la réponse immunitaire aux antigènes du poliovirus. Bien que l'administration concomitante du VPO puisse réduire légèrement la réponse immunitaire au vaccin contre le rotavirus, une étude clinique menée chez plus de 4 200 enfants recevant de façon concomitante Rotarix et le VPO a montré que la protection clinique contre les gastro-entérites à rotavirus sévères était maintenue.

Il n'y a pas de restrictions concernant la consommation par le nourrisson d'aliments ou de liquide avant ou après la vaccination.

Grossesse et allaitement

Rotarix n'est pas indiqué chez l'adulte. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Rotarix pendant la grossesse et l'allaitement.

Selon les données issues des études cliniques, l'allaitement ne diminue pas la protection contre les gastro-entérites à rotavirus conférée par Rotarix. L'allaitement peut donc être poursuivi pendant le schéma de vaccination.

Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est issu des données d'études cliniques menées avec la formulation lyophilisée ou la formulation liquide de Rotarix.

Dans quatre études cliniques au total, environ 3 800 doses de la formulation liquide de Rotarix ont été administrées à environ 1 900 nourrissons. Ces études ont montré que le profil de tolérance de la formulation liquide est comparable à celui de la formulation lyophilisée.

Au cours de 23 études cliniques au total, près de 106 000 doses de Rotarix (formulation lyophilisée ou liquide) ont été administrées à environ 51 000 nourrissons.

Dans trois études cliniques contrôlées contre placebo (menées en Finlande, en Inde et au Bangladesh), au cours desquelles Rotarix a été administré seul (l'administration des vaccins pédiatriques habituels a été décalée), l'incidence et la sévérité des événements sollicités (recueillis 8 jours après la vaccination), à savoir diarrhées, vomissements, perte d'appétit, fièvre, irritabilité et toux/rhinorrhée n'ont pas été significativement différentes entre le groupe recevant Rotarix et le groupe recevant le placebo. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence ou de la sévérité de ces événements après la seconde dose.

Dans une analyse combinée de dix-sept études cliniques contrôlées contre placebo (menées en Europe, Amérique du Nord, Amérique latine, Asie, Afrique) incluant des études au cours desquelles Rotarix a été co-administré avec les vaccins pédiatriques de routine (voir rubrique *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*), les effets indésirables suivants (recueillis 31 jours après la vaccination) ont été considérés comme ayant une relation possible avec la vaccination.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés sont présentés selon les catégories de fréquence ci-dessous :

Les fréquences ont été notifiées comme suit :

Très fréquent	($\geq 1/10$)
Fréquent	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Peu fréquent	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Rare	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Très rare	($< 1/10\ 000$)

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Douleurs abdominales, flatulences
	Très rare	Invagination intestinale (voir rubrique <i>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i>)
	Fréquence indéterminée*	Hématochésie
	Fréquence indéterminée*	Gastro-entérite avec excrétion du virus vaccinal chez des nourrissons présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite
	Très rare	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Irritabilité

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée*	Apnée chez les grands prématurés (≤ 28 semaines de grossesse) (voir rubrique <i>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i>).
--	-------------------------	---

* Ces effets indésirables ayant fait l'objet de déclarations spontanées, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Invagination intestinale

Les données issues d'études observationnelles de sécurité menées dans différents pays indiquent que les vaccins anti-rotavirus induisent un risque accru d'invagination intestinale, essentiellement dans les 7 jours qui suivent la vaccination. Jusqu'à 6 cas supplémentaires par 100 000 nourrissons ont été observés dans ces pays, par rapport à une incidence de référence de 25 à 101 cas pour 100 000 nourrissons (âgés de moins d'un an) par an, respectivement.

Des données limitées semblent suggérer un risque accru plus faible après l'administration de la seconde dose.

L'influence des vaccins anti-rotavirus sur l'incidence globale de l'invagination intestinale reste incertaine sur la base de plus longues périodes de suivi (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Autres populations particulières

Tolérance chez les nourrissons prématurés

Dans une étude clinique, 670 nourrissons prématurés nés à 27 à 36 semaines d'âge gestationnel ont reçu la formulation lyophilisée de Rotarix et 339 ont reçu le placebo. La première dose a été administrée à partir de l'âge de 6 semaines. Des événements indésirables graves ont été observés chez 5,1 % des nourrissons ayant reçu Rotarix *versus* 6,8 % des nourrissons ayant reçu le placebo. Les autres événements indésirables ont été similaires chez les nourrissons ayant reçu Rotarix et le placebo. Aucun cas d'invagination intestinale n'a été rapporté.

Tolérance chez les nourrissons présentant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Dans une étude clinique, 100 nourrissons infectés par le VIH ont reçu la formulation lyophilisée de Rotarix ou le placebo. Le profil de tolérance a été comparable chez les nourrissons ayant reçu Rotarix et le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté.

Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été rapportés. En général, les événements indésirables rapportés dans ces cas étaient similaires à ceux observés après l'administration de la dose recommandée de Rotarix.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Vaccins contre les diarrhées à rotavirus, code ATC : J07BH01

Propriétés pharmacodynamiques

Efficacité protectrice de la formulation lyophilisée

Des études cliniques ont été réalisées en Europe, en Amérique latine, en Afrique et en Asie afin d'évaluer la protection conférée par Rotarix contre les gastro-entérites de tout grade et contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (GE à RV).

La sévérité de la gastro-entérite était définie selon deux critères différents :

- l'échelle de Vesikari en 20 points, qui évalue le tableau clinique complet de la gastro-entérite à rotavirus en prenant en compte la sévérité et la durée de la diarrhée et des vomissements, la sévérité de la fièvre et de la déshydratation et la nécessité d'un traitement,

Ou

- la définition du cas clinique selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Efficacité protectrice en Europe et en Amérique latine

Après deux doses de Rotarix, l'efficacité protectrice du vaccin observée pendant la première et la deuxième année combinées est présentée dans le tableau 1 et le tableau 2:

**Tableau 1 : Etude conduite en Europe : 1^{re} et 2^e années combinées
(Rotarix N = 2 572 ; Placebo N = 1 302 (§))**

Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères et de tout grade		
[IC à 95 %]		
Souche	Tout grade	Sévère†
G1P[8]	89,5 [82,5 ; 94,1]	96,4 [90,4 ; 99,1]
G2P[4]	58,3 [10,1 ; 81,0]	85,5 [24,0 ; 98,5]
G3P[8]	84,8 [41,0 ; 97,3]	93,7 [52,8 ; 99,9]
G4P[8]	83,1 [55,6 ; 94,5]	95,4 [68,3 ; 99,9]
G9P[8]	72,5 [58,6 ; 82,0]	84,7 [71,0 ; 92,4]
Souches contenant le génotype P[8]	81,8 [75,8 ; 86,5]	91,9 [86,8 ; 95,3]
Souches de rotavirus circulantes	78,9 [72,7 ; 83,8]	90,4 [85,1 ; 94,1]
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus (GE à RV) nécessitant une prise en charge médicale		
[IC à 95 %]		
Souches de rotavirus circulantes	83,8 [76,8 ; 88,9]	
Efficacité du vaccin (%) contre les hospitalisations causées par une gastro-entérite à rotavirus		
[IC à 95 %]		
Souches de rotavirus circulantes	96,0 [83,8 ; 99,5]	

[†] Une gastro-entérite sévère était définie par un score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari.

(§) Cohorte per protocole pour l'efficacité. Elle inclut tous les sujets de la cohorte per protocole pour la tolérance qui sont entrés dans la période de suivi de l'efficacité concernée.

**Tableau 2 : Etude conduite en Amérique Latine : 1^{re} et 2^e années combinées
(Rotarix N = 7 205 ; Placebo N = 7 081 (§))**

Souche	Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères
	[IC à 95 %]
Toute gastro-entérite à rotavirus	80,5 [71,3 ; 87,1]
G1P[8]	82,1 [64,6 ; 91,9]
G3P[8]	78,9 [24,5 ; 96,1]
G4P[8]	61,8 [4,1 ; 86,5]
G9P[8]	86,6 [73,0 ; 94,1]
Souches contenant le génotype P[8]	82,2 [73,0 ; 88,6]

[†] Une gastro-entérite à rotavirus sévère était définie comme un épisode de diarrhée avec ou sans vomissements nécessitant une hospitalisation et/ou une réhydratation en milieu médical (critères OMS).

(§) Cohorte per protocole pour l'efficacité. Elle inclut tous les sujets de la cohorte per protocole pour la tolérance qui sont entrés dans la période de suivi de l'efficacité concernée.

L'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus sévères était de 38,6 % (IC à 95 % : < 0,0 ; 84,2) pour la souche G2P[4]. Le nombre de cas sur lequel repose l'estimation de l'efficacité contre le sérotype G2P[4] était très faible.

Une analyse groupée de cinq études d'efficacité a montré une efficacité de 71,4 % (IC à 95 % : 20,1 ; 91,11) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères causées par la souche G2P[4] du rotavirus pendant la première année de vie.

Efficacité protectrice en Afrique

Une étude clinique a été menée en Afrique chez plus de 4 900 sujets pour évaluer Rotarix administré à l'âge de 10 et 14 semaines (2 doses) ou 6, 10 et 14 semaines (3 doses) environ. L'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus sévères au cours de la première année de vie a été de 61,2 % (IC à 95 % : 44,0 ; 73,2). L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour évaluer une différence dans l'efficacité du vaccin entre les schémas en 2 et 3 doses.

L'efficacité protectrice du vaccin observée contre les gastro-entérites à rotavirus de tout grade et les gastro-entérites à rotavirus sévères est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Etude conduite en Afrique : 1^{re} année de vie – résultats combinés (Rotarix N = 2 974 ; Placebo N = 1 443 (§))

Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères et de tout grade [IC à 95%]		
Souche	Tout grade	Sévère[†]
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)
Souches contenant le génotype P[4]	39,3 (7,7 ; 59,9)	70,9 (37,5 ; 87,0)
Souches contenant le génotype P[6]	46,6 (9,4 ; 68,4)	55,2* (< 0,0 ; 81,3)
Souches contenant le génotype P[8]	61,0 (47,3 ; 71,2)	59,1 (32,8 ; 75,3)

[†] Une gastro-entérite sévère était définie par un score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari.

(§) Cohorte per protocole pour l'efficacité. Elle inclut tous les sujets de la cohorte per protocole pour la tolérance qui sont entrés dans la période de suivi de l'efficacité concernée.

* Non statistiquement significatif ($p \geq 0,05$). Ces données doivent être interprétées avec prudence.

Efficacité maintenue jusqu'à l'âge de 3 ans en Asie

Une étude clinique a été menée en Asie (Hong Kong, Singapour et Taïwan) chez plus de 10 000 sujets pour évaluer Rotarix administré selon différents schémas (à l'âge de 2 et 4 mois et de 3 et 4 mois).

L'efficacité protectrice du vaccin observée jusqu'à l'âge de 3 ans après deux doses de Rotarix est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Etude menée en Asie : efficacité jusqu'à l'âge de 2 et 3 ans (Rotarix N = 5 263 ; Placebo N = 5 256 (§))

	Efficacité jusqu'à l'âge de 2 ans	Efficacité jusqu'à l'âge de 3 ans
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères (IC à 95 %)		
Souche	Sévère[†]	Sévère[†]
G1P[8]	100 (80,8 ; 100)	100 (84,8 ; 100)
G2P[4]	100* (< 0,0 ; 100)	100* (< 0,0 ; 100)
G3P[8]	94,5 (64,9 ; 99,9)	95,2 (70,4 ; 99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8 ; 99,8)	91,7 (43,8 ; 99,8)
Souches contenant le génotype P[8]	95,8 (83,8 ; 99,5)	96,6 (87,0 ; 99,6)

Souches de rotavirus circulantes	96,1 (85,1 ; 99,5)	96,9 (88,3 ; 99,6)
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus nécessitant une hospitalisation et/ou une réhydratation en milieu médical (IC à 95 %)		
Souches de rotavirus circulantes	94,2 (82,2 ; 98,8)	95,5 (86,4 ; 99,1)

† Une gastro-entérite sévère était définie par un score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari.

(§) Cohorte per protocole pour l'efficacité. Elle inclut tous les sujets de la cohorte per protocole pour la tolérance qui sont entrés dans la période de suivi de l'efficacité concernée.

* Non statistiquement significatif ($p \geq 0,05$). Ces données doivent être interprétées avec prudence.

Efficacité protectrice de la formulation liquide

La réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix sous forme liquide ayant été comparable à celle observée après 2 doses de Rotarix sous forme lyophilisée, les taux d'efficacité vaccinale observés avec la formulation lyophilisée peuvent être extrapolés à la formulation liquide.

Réponse immunitaire

Dans différentes études cliniques conduites en Europe, en Amérique latine et en Asie, 1 957 nourrissons ont reçu Rotarix en formulation lyophilisée et 1 006 nourrissons ont reçu un placebo selon différents schémas de vaccination. Les pourcentages de sujets initialement séronégatifs pour le rotavirus (titre d'anticorps IgA < 20 U/mL [par méthode ELISA]) ayant un titre sérique d'anticorps IgA contre le rotavirus ≥ 20 U/mL un à deux mois après la seconde dose de vaccin ou de placebo sont respectivement de 77,9 % à 100 % et de 0,0 % à 17,1 %. Dans trois études comparatives contrôlées, la réponse immunitaire induite par Rotarix sous forme liquide a été comparable à celle induite par Rotarix sous forme lyophilisée.

Dans une étude clinique menée en Afrique, la réponse immunitaire a été évaluée chez 332 nourrissons qui ont reçu Rotarix (N = 221) ou un placebo (N = 111) selon un schéma d'administration en 2 doses (à l'âge de 10 et 14 semaines) ou en 3 doses (à l'âge de 6, 10 et 14 semaines). Les pourcentages de sujets qui étaient initialement séronégatifs pour le rotavirus (titre d'anticorps IgA < 20 U/mL [par méthode ELISA]) ayant un titre sérique d'anticorps IgA contre le rotavirus ≥ 20 U/mL un mois après la dernière dose de vaccin ou de placebo ont été respectivement de 58,4 % (schémas combinés) et 22,5 %.

Réponse immunitaire chez les nourrissons prématurés

Dans une étude clinique menée chez des nourrissons prématurés nés à un âge gestationnel d'au moins 27 semaines, l'immunogénicité de Rotarix a été évaluée dans un sous-ensemble de 147 sujets et les données ont montré que Rotarix est immunogène dans cette population : 85,7 % (IC à 95 % : 79,0 ; 90,9) des sujets avaient un titre sérique d'anticorps IgA contre le rotavirus ≥ 20 U/mL (par méthode ELISA) un mois après la seconde dose de vaccin.

Efficacité

Dans des études observationnelles, l'efficacité du vaccin a été démontrée contre les gastro-entérites sévères nécessitant une hospitalisation causées par les génotypes de rotavirus fréquents G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8], ainsi que par les génotypes de rotavirus moins fréquents G9P[4] et G9P[6]. Toutes ces souches sont circulantes à l'échelle planétaire.

Tableau 5 : Efficacité après deux doses du vaccin pour prévenir les GE à RV nécessitant une hospitalisation

Pays Période		Tranche d'âge	N ⁽¹⁾ (cas/témoins)	Souche	Efficacité (%) [IC à 95 %]
Pays à revenu élevé					
Belgique 2008-2010 ⁽²⁾		< 4 ans 3-11 mois	160/198	Toutes	90 [81 ; 95] 91 [75 ; 97]
		< 4 ans	41/53	G1P[8]	95 [78 ; 99]
		< 4 ans 3-11 mois	80/103	G2P[4]	85 [64 ; 94] 83 [22 ; 96] ⁽³⁾
		< 4 ans	12/13	G3P[8]	87* [< 0 ; 98] ⁽³⁾
		< 4 ans	16/17	G4P[8]	90 [19 ; 99] ⁽³⁾
Singapour 2008-2010 ⁽²⁾		< 5 ans	136/272	Toutes	84 [32 ; 96]
			89/89	G1P[8]	91 [30 ; 99]
Taïwan 2009-2011		< 3 ans	184/1 623 ⁽⁴⁾	Toutes G1P[8]	92 [75 ; 98] 95 [69 ; 100]
Etats-Unis 2010-2011		< 2 ans	85/1 062 ⁽⁵⁾	Toutes	85 [73 ; 92]
				G1P[8]	88 [68 ; 95]
				G2P[4]	88 [68 ; 95]
		8-11 m		Toutes	89 [48 ; 98]
Etats-Unis 2009-2011		< 5 ans	74/255 ⁽⁴⁾	Toutes	68 [34 ; 85]
Pays à revenu intermédiaire					
Bolivie 2010-2011		< 3 ans	300/974	Toutes	77 [65 ; 84] ⁽⁶⁾
		6-11 m			77 [51 ; 89]
		< 3 ans		G9P[8]	85 [69 ; 93]
		6-11 m			90 [65 ; 97]
		< 3 ans		G3P[8]	93 [70 ; 98]
				G2P[4]	69 [14 ; 89]
				G9P[6]	87 [19 ; 98]
Brésil 2008-2011		< 2 ans	115/1 481	Toutes	72 [44 ; 85] ⁽⁶⁾
				G1P[8]	89 [78 ; 95]
				G2P[4]	76 [64 ; 84]
Brésil 2008-2009 ⁽²⁾		< 3 ans 3-11 mois	249/249 ⁽⁵⁾	Toutes	76 [58 ; 86] 96 [68 ; 99]
		< 3 ans 3-11 mois	222/222 ⁽⁵⁾	G2P[4]	75 [57 ; 86] 95 [66 ; 99] ⁽³⁾
Salvador 2007-2009		< 2 ans 6-11 mois	251/770 ⁽⁵⁾	Toutes	76 [64 ; 84] ⁽⁶⁾ 83 [68 ; 91]
Guatemala 2012-2013		< 4 ans	ND ⁽⁷⁾	Toutes	63 [23 ; 82]
Mexique 2010		< 2 ans	9/17 ⁽⁵⁾	G9P[4]	94 [16 ; 100]
Pays à faible revenu					
Malawi 2012-2014		< 2 ans	81/286 ⁽⁵⁾	Toutes	63 [23 ; 83]

* Non statistiquement significatif ($p \geq 0,05$). Ces données doivent être interprétées avec prudence.

(1) Le nombre de cas ayant reçu le schéma de vaccination complet (2 doses) et de cas et de témoins non vaccinés est indiqué.

(2) Etudes menées par GSK

(3) Données d'une analyse post hoc

(4) L'efficacité du vaccin a été calculée en utilisant des témoins hospitalisés négatifs pour le rotavirus (les estimations pour Taïwan ont été calculées en utilisant des témoins hospitalisés négatifs pour le rotavirus et des témoins hospitalisés ne présentant pas de diarrhée).

(5) L'efficacité du vaccin a été calculée en utilisant des témoins recrutés dans le voisinage.

- (6) Chez les sujets n'ayant pas reçu le schéma de vaccination complet, l'efficacité après une dose a été comprise entre 51 % (IC à 95 % : 26 ; 67, Salvador) et 60 % (IC à 95 % : 37 ; 75, Brésil).
- (7) ND : non disponible. L'efficacité du vaccin a été estimée sur la base de 41 cas ayant reçu le schéma de vaccination complet et 175 témoins ayant reçu le schéma de vaccination complet.

Impact sur la mortalité[§]

Les études d'impact de Rotarix menées au Panama, au Brésil et au Mexique ont montré une diminution de la mortalité par diarrhée de toute cause allant de 17 % à 73 % chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans les 2 à 4 ans suivant l'introduction du vaccin.

Impact sur les hospitalisations[§]

Dans l'étude rétrospective d'une base de données belge réalisée chez des enfants âgés de 5 ans ou moins, l'impact direct et indirect de la vaccination avec Rotarix sur les hospitalisations liées à une infection par le rotavirus a été de 64 % (IC à 95 % : 49 ; 76) à 80 % (IC à 95 % : 77 ; 83) deux ans après l'introduction du vaccin. Des études similaires menées en Arménie, en Australie, au Brésil, au Canada, au Salvador et en Zambie ont montré une réduction des hospitalisations de 45 à 93 % entre 2 et 4 ans après l'introduction du vaccin.

De plus, neuf études d'impact sur les hospitalisations pour diarrhée de toute cause menées en Afrique et en Amérique latine ont montré une réduction de 14 à 57 % entre 2 et 5 ans après l'introduction du vaccin.

§REMARQUE : les études d'impact visent à établir une relation temporelle, mais non une relation causale, entre la maladie et la vaccination. Les fluctuations naturelles de l'incidence de la maladie peuvent également influencer sur l'effet temporel observé.

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.
Après ouverture, le vaccin doit être utilisé immédiatement.

Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

La congélation n'est pas recommandée pour la conservation. Néanmoins, si le vaccin a été conservé par inadvertance à -20°C pendant 12 heures au maximum, les données de stabilité générées indiquent que le vaccin conserve son efficacité.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Suspension **buvable** (1,5 mL) dans un tube souple (polyéthylène) avec une membrane et un capuchon (polypropylène). Boîtes de 1, 10 ou 50. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières de manipulation et d'élimination

Le vaccin se présente sous forme d'un liquide limpide et incolore, exempt de particules visibles, pour administration **orale**.

Le vaccin est prêt à l'emploi (aucune reconstitution ou dilution n'est requise).

Le vaccin doit être administré **par voie orale** et ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou solutions.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. En cas de non-conformité, jeter le vaccin.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Instructions pour l'administration du vaccin :

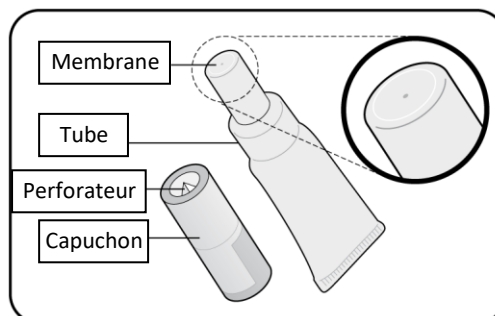
Veillez lire intégralement ces instructions avant d'administrer le vaccin.

A Ce que vous devez faire avant d'administrer Rotarix

- Vérifiez la date de péremption.
- Vérifiez que le tube n'est pas endommagé et qu'il n'a pas déjà été ouvert.
- Vérifiez que le liquide est limpide et incolore et qu'il ne contient pas de particules.

Si vous remarquez la moindre anomalie, n'utilisez pas le vaccin.

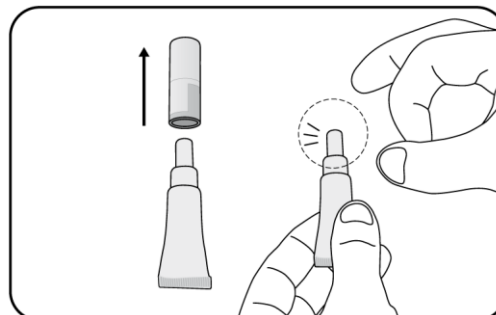
- Ce vaccin est administré par voie orale, directement à partir du tube.
- Il est prêt à l'emploi - vous n'avez pas besoin de le mélanger avec un autre produit.



B Préparation du tube

1. Retirez le capuchon

- Gardez le capuchon - vous en avez besoin pour percer la membrane.
- Tenez le tube en position verticale.

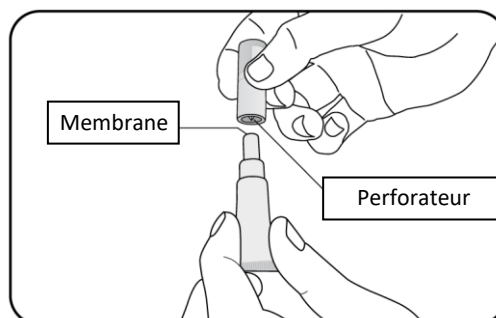


2. Tapotez la partie supérieure du tube à plusieurs reprises afin d'éliminer tout liquide pouvant y être présent

- Éliminez tout liquide éventuellement présent dans la partie la plus fine du tube en tapotant juste en dessous de la membrane.

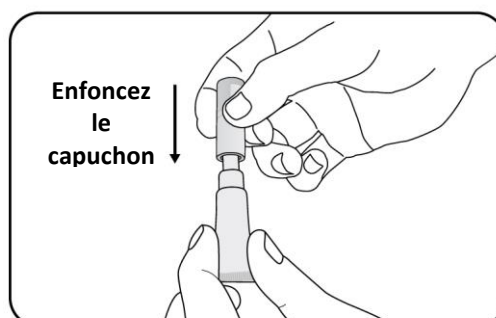
3. Positionnez le capuchon pour ouvrir le tube

- Gardez le tube en position verticale.
- Saisissez le tube par les côtés.
- Il y a un petit perforateur au centre de la partie supérieure du capuchon.
- Retournez le capuchon à l'envers (180°).



4. Ouvrez le tube

- Vous ne devez pas faire tourner le capuchon, mais juste l'enfoncer dans la membrane pour la perforer.
- Ensuite, relevez le capuchon.



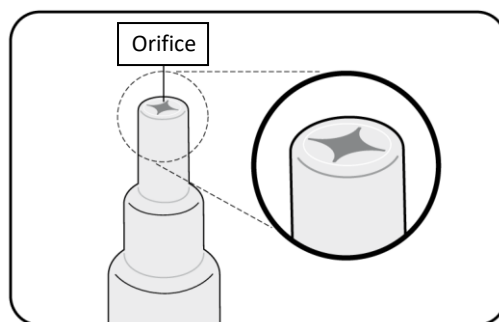
C Vérification de l'ouverture correcte du tube

1. Vérifiez que la membrane est perforée

- Il doit y avoir un orifice à l'extrémité supérieure du tube.

2. Que faire si la membrane n'est pas perforée

- Si la membrane n'est pas perforée, retournez à la section B et répétez les étapes 2, 3 et 4.

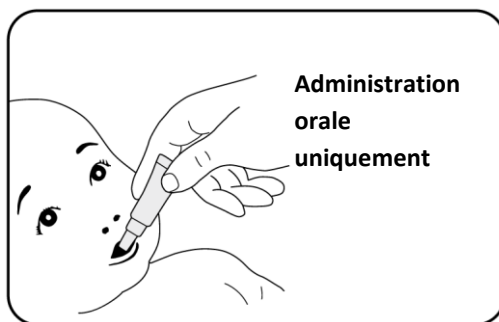


D Administration du vaccin

- Une fois le tube ouvert, vérifiez que le liquide est limpide et incolore et qu'il ne contient pas de particules. Si vous remarquez la moindre anomalie, n'utilisez pas le vaccin.
- Administrez le vaccin immédiatement.

1. Positionnez l'enfant pour lui donner le vaccin

- Faites asseoir l'enfant en l'inclinant légèrement vers l'arrière.



2. Administrez le vaccin

- Administrez le liquide dans la bouche de l'enfant, vers la face interne de la joue, en pressant délicatement le tube.
- Il se peut que vous ayez à presser le tube plusieurs fois afin de faire sortir la totalité du liquide - ce n'est pas grave si une goutte reste dans l'embout du tube.

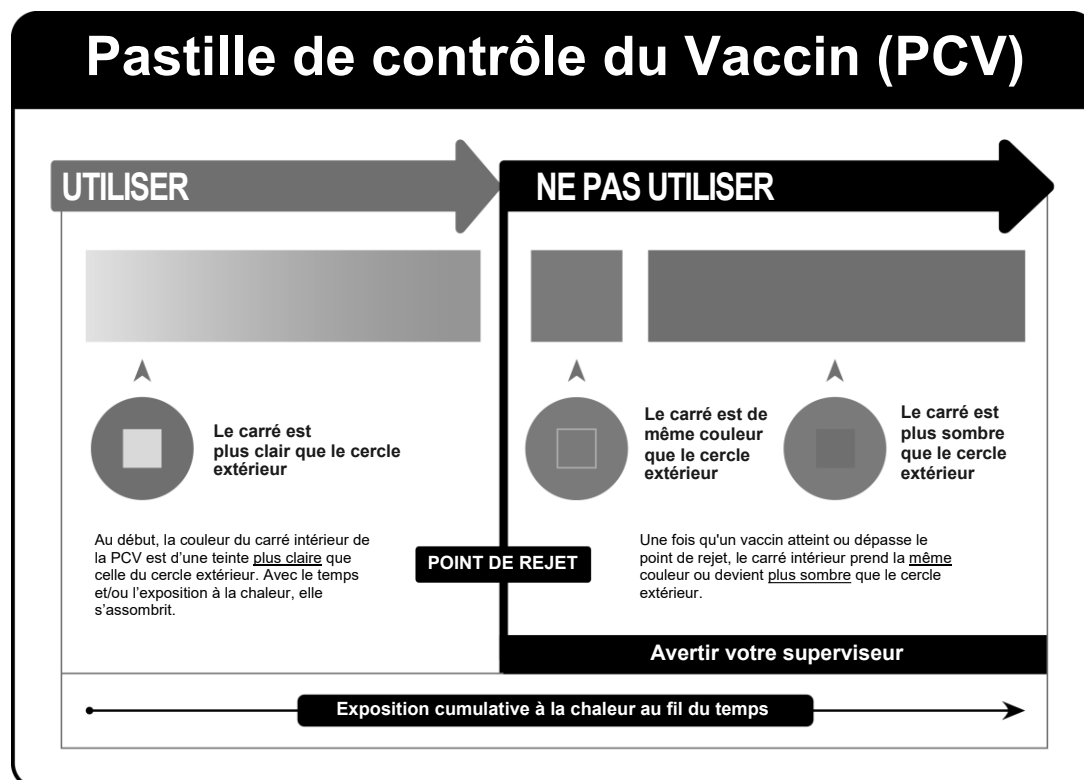
Jetez le tube vide et le capuchon dans un récipient pour déchets biologiques approuvé conformément à la réglementation locale.

Pastille de contrôle du vaccin (voir l'infographie de la PCV à la fin de la notice)

La Pastille de Contrôle du Vaccin (PCV) fait partie de l'étiquette utilisée pour tous les lots de Rotarix fournis par GlaxoSmithKline Biologicals. Le point de couleur qui figure sur l'étiquette du tube est une « PCV ». C'est une pastille sensible à la température au cours du temps qui donne une indication de l'exposition cumulée à la chaleur par le tube et qui avertit l'utilisateur lorsque l'exposition à la chaleur peut avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

L'interprétation de la PCV est simple. Contrôler le carré intérieur : la couleur change progressivement. Tant que la couleur du carré intérieur est plus claire que celle du cercle extérieur, le vaccin peut être utilisé. Lorsque le carré intérieur est de la même couleur ou plus foncé que le cercle extérieur, le tube doit être éliminé.

Il est absolument essentiel de veiller à ce que les conditions de conservation indiquées ci-dessus (notamment la chaîne du froid) soient respectées. GlaxoSmithKline Biologicals n'assumera aucune responsabilité si Rotarix n'a pas été conservé conformément à ces instructions de conservation.



Pour des renseignements supplémentaires, veuillez vous adresser au fabricant.

Les marques déposées sont détenues, en pleine propriété ou sous licence, par le groupe GSK.

WHO Product Information

Version number: GDS18 / WHO PI 11 / Date: 21/01/2024

©2024 GSK group of companies or its licensor

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.

Tel : (32) 2 656 81 11

INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO - OMS

NOME DO MEDICAMENTO

Rotarix suspensão **oral**

Vacina viva contra rotavírus

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1,5 mL) contém:

Cepa RIX4414 do rotavírus humano (vivo, atenuado)*

não menos de $10^{6,0}$ CCID₅₀

* Produzida em células Vero

Excipientes: sacarose, adipato dissódico, meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (contendo fenilalanina, sódio, glicose e outras substâncias), água estéril.

Excipientes com efeito conhecido:

Este medicamento contém 1 073 mg de sacarose, 32 mg de sódio, 10 µg de glicose e 0,15 µg de fenilalanina por dose (ver seção *Advertências e precauções especiais de utilização*).

Rotarix é uma solução límpida e incolor.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Indicações terapêuticas

Rotarix é indicada para a imunização ativa de lactentes com idade entre 6 e 24 semanas para prevenção da gastroenterite devida à infecção por rotavírus (ver seções *Posologia e modo de administração*, *Advertências e precauções especiais de utilização* e *Propriedades farmacodinâmicas*). A utilização de Rotarix deve basear-se nas recomendações oficiais.

Posologia e modo de administração

Posologia

O esquema de vacinação consiste em duas doses. A primeira dose pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade. O intervalo entre as doses deve ser de, pelo menos, 4 semanas. O esquema de vacinação deve ser administrado de preferência antes das 16 semanas, mas tem de estar completo antes das 24 semanas de idade.

Rotarix pode ser administrada com a mesma posologia a recém-nascidos prematuros, nascidos após pelo menos 27 semanas de gestação (ver seções *Efeitos indesejáveis* e *Propriedades farmacodinâmicas*).

Em ensaios clínicos, a vacina raramente foi cuspidada ou regurgitada e, nestas circunstâncias, não foi administrada uma dose de substituição. Contudo, no caso improvável de um lactente cuspir ou regurgitar a maior parte da dose da vacina, pode-se administrar uma dose única de substituição na mesma consulta de vacinação.

Recomenda-se que os lactentes que recebam uma primeira dose de Rotarix completem o esquema de 2 doses com Rotarix. Não existem dados sobre a segurança, imunogenicidade ou eficácia quando Rotarix é administrada na primeira dose e outra vacina contra o rotavírus é administrada na segunda dose ou vice-versa.

População pediátrica

Rotarix não deve ser usada em lactentes com mais de 24 semanas de idade.

Modo de administração

Rotarix destina-se apenas a administração por via **oral**.

ROTARIX NÃO DEVE SER INJETADA EM CIRCUNSTÂNCIA ALGUMA.

Para obter instruções para administração, veja a seção *Precauções especiais de eliminação e manuseamento*.

Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes listados na seção *Composição qualitativa e quantitativa*.

Hipersensibilidade após administração prévia de vacinas contra o rotavírus.

Histórico de intussuscepção.

Indivíduos com malformações congênitas não corrigidas do trato gastrointestinal que possam predispor a uma intussuscepção.

Indivíduos com imunodeficiência combinada grave (IDCG) (ver seção *Efeitos indesejáveis*).

A administração de Rotarix deve ser adiada em indivíduos com uma doença febril aguda grave. A presença de uma infecção de menor importância não constitui contraindicação para a imunização.

A administração de Rotarix deve ser adiada em indivíduos com diarreia ou vômitos.

Advertências e precauções especiais de utilização

Constitui uma boa prática clínica preceder a vacinação por uma revisão da história clínica, especialmente no que diz respeito às contraindicações, e por um exame físico.

Não existem dados relativos à segurança e eficácia de Rotarix em lactentes com doenças gastrointestinais ou com atraso de crescimento. A administração de Rotarix pode ser considerada com precaução nestes lactentes quando, segundo a opinião do médico, a não administração da vacina implica um maior risco.

Como medida de precaução, os profissionais de saúde devem acompanhar quaisquer sintomas indicativos de intussuscepção (dor abdominal grave, vômitos persistentes, sangue nas fezes, distensão abdominal e/ou febre alta), visto que os dados de estudos de segurança observados indicam um risco aumentado de intussuscepção, mais comumente dentro do período de 7 dias após a vacinação contra o rotavírus (ver seção *Efeitos indesejáveis*). Os pais/responsáveis devem ser aconselhados a comunicar estes sintomas imediatamente a um médico.

Para indivíduos com predisposição para a intussuscepção, ver seção *Contraindicações*.

Não se espera que infecções por HIV assintomáticas ou com leves sintomas afetem a segurança ou a eficácia da Rotarix. Um estudo clínico realizado com um número limitado de lactentes HIV positivos assintomáticos ou com leves sintomas não mostrou problemas aparentes de segurança (ver seção *Efeitos indesejáveis*).

A administração de Rotarix em lactentes com suspeita ou confirmação de imunodeficiência, incluindo a exposição *in utero* a um tratamento imunossupressor, deve ser baseada em uma análise cuidadosa dos potenciais riscos e benefícios.

Sabe-se que a excreção do vírus da vacina nas fezes ocorre após a vacinação, sendo atingida a excreção máxima por volta do 7.º dia. Partículas antigénicas virais, detectadas por ELISA, foram encontradas em 50% das fezes após a primeira dose da formulação liofilizada de Rotarix e em 4% das fezes após a segunda dose. Quando estas fezes foram analisadas para detectar a presença da cepa da vacina viva, apenas 17% foram positivas. Em dois ensaios controlados comparativos, a eliminação da vacina após a vacinação com a formulação líquida de Rotarix foi comparável à observada após a vacinação com a formulação liofilizada de Rotarix.

Foram observados casos de transmissão deste vírus da vacina excretado em contatos soronegativos de vacinados sem causar sintomas clínicos.

Rotarix deve ser administrada com precaução a indivíduos que tenham contatos próximos com imunodeficientes, tais como indivíduos com neoplasias malignas ou com qualquer outro tipo de imunodeficiência ou que estejam sendo submetidos a terapêutica imunossupressora.

As pessoas em contato com crianças vacinadas recentemente devem ter cuidados de higiene pessoal (p. ex., lavar as mãos depois de trocar as fraldas da criança).

Deve levar em consideração o risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório durante 48-72 horas quando se administra a primo-imunização a lactentes muito prematuros (nascidos com ≤ 28 semanas de gestação) e, especialmente, nos que apresentam antecedentes de imaturidade respiratória.

Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Uma resposta imunológica protetora pode não ser obtida em todos os vacinados (ver seção *Propriedades farmacodinâmicas*).

Não se conhece atualmente o grau de proteção que Rotarix pode conferir contra outras cepas de rotavírus que não estavam previamente incluídas nos estudos clínicos. Os estudos clínicos, nos quais foram obtidos os dados de eficácia, foram realizados na Europa, América Central e do Sul, África e Ásia (ver seção *Propriedades farmacodinâmicas*).

Rotarix não protege contra a gastroenterite causada por outros agentes patogênicos diferentes do rotavírus.

Não existem dados sobre a utilização de Rotarix para profilaxia pós-exposição.

ROTARIX NÃO DEVE SER INJETADA EM CIRCUNSTÂNCIA ALGUMA.

Esta vacina contém sacarose e glicose como excipientes. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, com malabsorção de glucose-galactose ou com insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar esta vacina.

Esta vacina contém 0,15 µg de fenilalanina em cada dose. A fenilalanina pode ser prejudicial para pacientes com fenilcetonúria (FCN).

Esta vacina contém 32 mg de sódio em cada dose.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Rotarix pode ser administrada simultaneamente com as seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo vacinas hexavalentes (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vacina contra a difteria-tétano-coqueluche de célula completa (DTPw), vacina contra a difteria-tétano-coqueluche acelular (DTPa), vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina inativada contra a poliomielite (IPV), vacina contra a hepatite B (HBV), vacina conjugada anti-pneumocócica e vacina conjugada anti-meningocócica do sorogrupo C. Os estudos clínicos demonstraram que as respostas imunológicas e os perfis de segurança das vacinas administradas não foram afetados.

A administração concomitante de Rotarix e da vacina contra a poliomielite oral (OPV) não afeta a resposta imunológica aos antígenos da poliomielite. Embora a administração concomitante da OPV possa diminuir ligeiramente a resposta imunológica à vacina do rotavírus demonstrou-se, em um ensaio clínico que envolveu mais de 4 200 indivíduos que receberam Rotarix concomitantemente com a OPV, que a proteção clínica contra a gastroenterite grave por rotavírus se mantém.

Não existem restrições no consumo de alimentos ou líquidos pelos lactentes, antes ou depois da vacinação.

Gravidez e aleitamento

Rotarix não se destina a ser administrada em adultos. Portanto, não estão disponíveis dados sobre a utilização de Rotarix durante a gravidez e o aleitamento.

Com base na evidência obtida em ensaios clínicos, a amamentação não diminui a proteção proporcionada por Rotarix contra gastroenterites por rotavírus. Por conseguinte, a amamentação pode continuar durante o esquema de imunização.

Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança apresentado a seguir baseia-se em dados de ensaios clínicos realizados com a formulação liofilizada ou líquida de Rotarix.

Em um total de quatro ensaios clínicos, cerca de 3 800 doses da formulação líquida de Rotarix foram administradas a aproximadamente 1 900 lactentes. Esses ensaios demonstraram que o perfil de segurança da formulação líquida é comparável ao da formulação liofilizada.

Em um total de vinte e três ensaios clínicos, foram administradas aproximadamente 106 000 doses de Rotarix (formulação liofilizada ou líquida) a aproximadamente 51 000 lactentes.

Em três ensaios clínicos controlados com placebo (Finlândia, Índia e Bangladesh), nos quais Rotarix foi administrada isoladamente (foi efetuada a administração escalonada das vacinas pediátricas de rotina), a incidência e a gravidade dos eventos solicitados (registrados 8 dias após a vacinação) diarreia, vômitos, perda de apetite, febre, irritabilidade e tosse/coriza não foram significativamente diferentes no grupo que recebeu Rotarix quando comparada com a do grupo que recebeu placebo. Não se observou qualquer aumento da incidência ou gravidade desses eventos com a segunda dose.

Em uma análise agregada de vários grupos de dezessete ensaios clínicos controlados com placebo (Europa, América do Norte, América Latina, Ásia, África), incluindo ensaios nos quais Rotarix foi administrado concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina (ver seção *Interações medicamentosas e outras formas de interação*), as seguintes reações adversas (coletadas 31 dias pós-vacinação) foram consideradas como sendo possivelmente relacionadas à vacinação.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas notificadas estão listadas de acordo com a frequência a seguir:

As frequências são relatadas como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$)

Muito raras ($< 1/10\,000$)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia
	Pouco frequentes	Dor abdominal, flatulência
	Muito raras	Intussuscepção (ver seção <i>Advertências e precauções especiais de utilização</i>)
	Não conhecida *	Hematoquezia
	Não conhecida *	Gastroenterite com eliminação da vacina viral em lactentes com imunodeficiência combinada grave (IDCG)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Dermatite
	Muito raras	Urticária
Perturbações gerais e condições do local de administração	Frequentes	Irritabilidade
Doenças respiratórias, torácicas e mediastinais	Não conhecida *	Apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) (ver seção <i>Advertências e precauções especiais de utilização</i>)

*Devido ao fato de esses eventos terem sido relatados espontaneamente, não é possível estimar suas frequências com confiança.

Descrição de reações adversas selecionadas

Intussuscepção

Dados de estudos de segurança observados realizados em vários países indicam que as vacinas contra o rotavírus carregam um risco aumentado de intussuscepção, mais comumente dentro do período de 7 dias da vacinação. Até 6 casos adicionais em cada 100 000 lactentes foram observados nesses países contra uma incidência de base de 25 a 101 em cada 100 000 lactentes (menos de um ano de idade) por ano, respectivamente.

Há evidência limitada de um risco aumentado menor após a segunda dose.

Permanece duvidoso se as vacinas contra o rotavírus afetam a incidência geral de intussuscepção baseado em períodos mais longos de acompanhamento (ver seção *Advertências e precauções especiais de utilização*).

Outras populações especiais

Segurança em lactentes prematuros

Em um estudo clínico, 670 lactentes prematuros com 27 a 36 semanas de gestação receberam a formulação liofilizada de Rotarix e 339 lactentes prematuros receberam placebo. A primeira dose foi administrada a partir de 6 semanas após o nascimento. Eventos adversos graves foram observados em 5,1% dos indivíduos que receberam Rotarix, em comparação com 6,8% dos indivíduos que receberam placebo. Foram observadas taxas semelhantes de outros eventos adversos em indivíduos que receberam Rotarix e placebo. Não foram registrados casos de intussuscepção.

Segurança em lactentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Em um estudo clínico, 100 lactentes com infecção pelo HIV receberam formulação liofilizada de Rotarix ou placebo. O perfil de segurança foi semelhante entre os indivíduos que receberam Rotarix e placebo.

Notificação de reações adversas suspeitas

A notificação de reações adversas suspeitas após a autorização do medicamento é importante. Ela permite o monitoramento continuado do equilíbrio benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer reações adversas suspeitas.

Sobredosagem

Foram notificados alguns casos de sobredosagem. No geral, o perfil de eventos adversos notificados nestes casos foi semelhante ao observado após a administração da dose recomendada de Rotarix.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: vacinas contra a diarreia por rotavírus, Código ATC: J07BH01

Propriedades farmacodinâmicas

Eficácia protetora da formulação liofilizada

Foram realizados estudos clínicos na Europa, América Latina, África e Ásia para avaliar a eficácia protetora de Rotarix contra qualquer gastroenterite por rotavírus (GERV) e contra gastroenterite por rotavírus grave.

A gravidade da gastroenterite foi definida segundo dois critérios diferentes:

- a escala de Vesikari de 20 pontos, que avalia o quadro clínico completo da gastroenterite por rotavírus, levando em conta a gravidade e a duração da diarreia e do vômito, a gravidade da febre e da desidratação, bem como a necessidade de tratamento,
- ou
- a definição de caso clínico com base nos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Eficácia protetora na Europa e na América Latina

Após duas doses de Rotarix, a eficácia protetora da vacina observada durante o primeiro e o segundo anos de vida combinados é apresentada na tabela 1 e na tabela 2.

Tabela 1: Estudo realizado na Europa: 1.º e 2.º anos de vida combinados (Rotarix N=2 572; Placebo N=1 302 (§))

Eficácia da vacina (%) contra qualquer grau de gastroenterite por rotavírus e contra a gastroenterite grave por rotavírus		
[IC 95%]		
Cepa	Qualquer grau de gravidade	Grave [†]
G1P[8]	89,5 [82,5;94,1]	96,4 [90,4;99,1]
G2P[4]	58,3 [10,1;81,0]	85,5 [24,0;98,5]
G3P[8]	84,8 [41,0;97,3]	93,7 [52,8;99,9]
G4P[8]	83,1 [55,6;94,5]	95,4 [68,3;99,9]
G9P[8]	72,5 [58,6;82,0]	84,7 [71,0;92,4]
Cepas com o genótipo P[8]	81,8 [75,8;86,5]	91,9 [86,8;95,3]
Cepas de rotavírus circulantes	78,9 [72,7;83,8]	90,4 [85,1;94,1]
Eficácia da vacina (%) contra a gastroenterite por rotavírus (RVGE) exigindo cuidados médicos		
[IC 95%]		
Cepas de rotavírus circulantes	83,8 [76,8;88,9]	
Eficácia da vacina (%) contra hospitalização devida a gastroenterites por rotavírus		
[IC 95%]		
Cepas de rotavírus circulantes	96,0 [83,8;99,5]	

[†] Gastroenterite grave foi definida por uma pontuação ≥ 11 na escala de Vesikari

(§) Coorte de eficácia de acordo com o protocolo. Isto inclui todos os indivíduos da coorte de acordo com o protocolo para a segurança que entraram no período de acompanhamento de eficácia em questão

Tabela 2: Estudo realizado na América Latina: 1.º e 2.º anos de vida combinados (Rotarix N=7 205; Placebo N=7 081 (§))

Cepa	Eficácia da vacina (%) contra a gastroenterite grave por rotavírus [IC 95%]
Todas as GE por RV	80,5 [71,3;87,1]
G1P[8]	82,1 [64,6;91,9]
G3P[8]	78,9 [24,5;96,1]
G4P[8]	61,8 [4,1;86,5]
G9P[8]	86,6 [73,0;94,1]
Cepas com o genótipo P[8]	82,2 [73,0;88,6]

† Gastroenterite grave por rotavírus foi definida como um episódio de diarreia com ou sem vômito que exigiu hospitalização e/ou terapia de reidratação em ambiente médico-hospitalar (critérios da OMS).

(§) Coorte de eficácia de acordo com o protocolo. Isto inclui todos os indivíduos da coorte de acordo com o protocolo para a segurança que entraram no período de acompanhamento de eficácia em questão.

A eficácia da vacina contra a gastroenterite grave por rotavírus foi de 38,6% (IC 95%: < 0,0;84,2) para a cepa G2P[4]. O número de casos no qual se baseiam as estimativas da eficácia contra G2P[4] foi muito pequeno.

Uma análise combinada de cinco estudos de eficácia revelou um resultado de 71,4% (IC 95%: 20,1; 91,1) contra a gastroenterite grave por rotavírus causada pelo rotavírus da cepa G2P[4] durante o primeiro ano de vida.

Eficácia protetora na África

Um ensaio clínico realizado na África em mais de 4 900 indivíduos avaliou a administração do Rotarix em sujeitos com aproximadamente 10 e 14 semanas de idade (2 doses) ou 6, 10 e 14 semanas de idade (3 doses). A eficácia da vacina contra a gastroenterite grave por rotavírus durante o primeiro ano de vida foi de 61,2% (IC 95%: 44,0;73,2). O ensaio não foi programado para avaliar a diferença da eficácia da vacina entre os esquemas de imunização de 2 e 3 doses.

A eficácia protetora da vacina observada contra qualquer gastroenterite e gastroenterite grave por rotavírus é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3: Ensaio clínico realizado na África: 1. ano de vida – resultados agregados (Rotarix N=2 974; Placebo N = 1 443 (§))

Eficácia da vacina (%) contra qualquer gastroenterite e gastroenterite grave por rotavírus [IC 95%]		
Cepa	Qualquer gravidade	Grave†
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 com genótipo P[4]	39,3 (7,7;59,9)	70,9 (37,5;87,0)
Cepas com genótipo P[6]	46,6 (9,4;68,4)	55,2* (<0,0;81,3)
Cepas com genótipo P[8]	61,0 (47,3;71,2)	59,1 (32,8;75,3)

† Gastroenterite grave foi definida por uma pontuação ≥ 11 na escala de Vesikari

(§) Coorte de eficácia de acordo com o protocolo. Isto inclui todos os indivíduos da coorte de acordo com o protocolo para a segurança que entraram no período de acompanhamento de eficácia em questão.

* Sem significância estatística ($p \geq 0,05$). Estes dados devem ser interpretados com cuidado.

Eficácia sustentada na Ásia até os 3 anos de idade

Um ensaio clínico realizado na Ásia (Hong Kong, Singapura e Taiwan) com mais de 10 000 indivíduos avaliou a administração de Rotarix segundo esquemas de imunização diferentes (2, 4 meses de idade; 3, 4 meses de idade).

Após duas doses de Rotarix, a eficácia protetora da vacina observada até os 3 anos de idade é apresentada na tabela 4.

Tabela 4: Ensaio realizado na Ásia: eficácia até os 2 e 3 anos de idade (Rotarix N=5 263; Placebo N = 5 256 (§))

	Eficácia até os 2 anos de idade	Eficácia até os 3 anos de idade
Eficácia da vacina (%) contra gastroenterite grave por rotavírus (IC 95%)		
Cepa	Grave[†]	Grave[†]
G1P[8]	100 (80,8;100)	100 (84,8;100)
G2P[4]	100* (<0,0;100)	100* (<0,0;100)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)	95,2 (70,4;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)	91,7 (43,8;99,8)
Cepas com genótipo P[8]	95,8 (83,8;99,5)	96,6 (87,0;99,6)
Cepas de rotavírus em circulação	96,1 (85,1;99,5)	96,9 (88,3;99,6)
Eficácia da vacina (%) contra gastroenterite por rotavírus exigindo hospitalização e/ou terapia de reidratação em ambiente médico-hospitalar (IC 95%)		
Cepas de rotavírus em circulação	94,2 (82,2;98,8)	95,5 (86,4;99,1)

† Gastroenterite grave foi definida por uma pontuação ≥ 11 na escala de Vesikari

(§) Coorte de eficácia de acordo com o protocolo. Isto inclui todos os indivíduos da coorte de acordo com o protocolo para a segurança que entraram no período de acompanhamento de eficácia em questão.

* Sem significância estatística ($p \geq 0,05$). Estes dados devem ser interpretados com cuidado

Eficácia protetora da formulação líquida

Como a resposta imunológica observada após 2 doses da formulação líquida de Rotarix foi comparável à resposta imunológica observada após 2 doses da formulação liofilizada de Rotarix, os níveis de eficácia da vacina observados com a formulação liofilizada podem ser extrapolados para a formulação líquida.

Resposta imunológica

Em estudos clínicos diferentes conduzidos na Europa, América Latina e Ásia, administrou-se a formulação liofilizada de Rotarix a 1 957 lactentes e placebo a 1 006 lactentes, de acordo com diferentes esquemas de imunização. A porcentagem de indivíduos inicialmente soronegativos para o rotavírus (títulos de anticorpos IgA < 20 U/mL [por ELISA]) com títulos de anticorpos IgA antirotavírus séricos ≥ 20 U/mL um a dois meses após a segunda dose de vacina ou de placebo varia respectivamente entre 77,9% e 100% e entre 0,0% e 17,1%. Em três ensaios controlados comparativos, a resposta imunológica obtida com a formulação líquida de Rotarix foi comparável à resposta obtida com a formulação liofilizada de Rotarix.

Em um estudo clínico realizado na África, foi avaliada a resposta imunológica em 332 lactentes que receberam Rotarix (N=221) ou placebo (N=111) de acordo com um programa de 10 a 14 semanas (2 doses) ou 6, 10 e 14 semanas (3 doses). A porcentagem de indivíduos inicialmente soronegativos para o rotavírus (títulos de anticorpos IgA < 20 U/mL [por ELISA]) com títulos de anticorpos IgA antirotavírus séricos ≥ 20 U/mL um mês após a última dose de vacina ou placebo foi 58,4% (em regimes agregados) e 22,5%, respectivamente.

Resposta imunológica em lactentes prematuros

Em um estudo clínico realizado com lactentes prematuros, nascidos depois de pelo menos 27 semanas de idade gestacional, a imunogenicidade da Rotarix foi avaliada em um subgrupo de 147 indivíduos e demonstrou que Rotarix é imunogênico nesta população; 85,7% (IC 95%:79,0;90,9) dos indivíduos

obtiveram títulos de anticorpos IgA antirotavírus séricos ≥ 20 U/mL (por ELISA) um mês após a segunda dose da vacina.

Eficácia

Em estudos observacionais, a eficácia da vacina foi demonstrada contra gastroenterite grave levando à hospitalização devido ao rotavírus de genótipos comuns G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] bem com os genótipos de rotavírus menos comuns G9P[4] e G9P[6]. Todas estas cepas estão circulando pelo mundo.

Tabela 5: Eficácia após 2 doses na prevenção da RVGE conducente a hospitalização

Países Período	Faixa etária	N ⁽¹⁾ (casos/controles)	Cepas	Eficácia % [95% IC]	
Países com alto rendimento					
Bélgica 2008-2010 ⁽²⁾	< 4 anos 3-11 m	160/198	Todas	90 [81;95] 91 [75;97]	
	< 4 anos	41/53	G1P[8]	95 [78;99]	
	< 4 anos 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64;94] 83 [22;96] ⁽³⁾	
	< 4 anos	12/13	G3P[8]	87* [<0 ;98] ⁽³⁾	
	< 4 anos	16/17	G4P[8]	90 [19;99] ⁽³⁾	
Singapura 2008-2010 ⁽²⁾	< 5 anos	136/272	Todas	84 [32;96]	
		89/89	G1P[8]	91 [30;99]	
Taiwan 2009-2011	< 3 anos	184/1 623 ⁽⁴⁾	Todas G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]	
EUA 2010-2011	< 2 anos	85/1 062 ⁽⁵⁾	Todas G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]	
	8-11 meses		Todas	89 [48;98]	
EUA 2009-2011	< 5 anos	74/255 ⁽⁴⁾	Todas	68 [34;85]	
Países com rendimento médio					
Bolívia 2010-2011	< 3 anos 6-11 meses	300/974	Todas	77 [65;84] ⁽⁶⁾ 77 [51;89]	
			G9P[8]	85 [69;93] 90 [65;97]	
	< 3 anos 6-11 meses		G3P[8]	93 [70;98]	
	< 3 anos		G2P[4]	69 [14;89]	
			G9P[6]	87 [19;98]	
Brasil 2008-2011	< 2 anos	115/1 481	Todas	72 [44;85] ⁽⁶⁾	
			G1P[8]	89 [78;95]	
			G2P[4]	76 [64;84]	
Brasil 2008-2009 ⁽²⁾	< 3 anos 3-11 m	249/249 ⁽⁵⁾	Todas	76 [58;86] 96 [68;99]	
	< 3 anos 3-11 m	222/222 ⁽⁵⁾	G2P[4]	75 [57;86] 95 [66; 99] ⁽³⁾	
El Salvador 2007-2009	< 2 anos 6-11 m	251/770 ⁽⁵⁾	Todas	76 [64;84] ⁽⁶⁾ 83 [68;91]	
Guatemala 2012-2013	< 4 anos	ND ⁽⁷⁾	Todas	63 [23;82]	

México 2010	< 2 anos	9/17 ⁽⁵⁾	G9P[4]	94 [16;100]
Países com baixo rendimento				
Malawi 2012-2014	< 2 anos	81/286 ⁽⁵⁾	Todas	63 [23;83]

m: meses

* Não estatisticamente significativo ($p \geq 0,05$). Esses dados devem ser interpretados com cuidado.

(1) O número de casos totalmente vacinados (2 doses) e de casos não vacinados é fornecido.

(2) Estudos patrocinados pela GSK.

(3) Dados de uma análise pós-hoc.

(4) A eficácia da vacina foi calculada usando participantes de controle rotavírus-negativos do hospital (estimativas de Taiwan foram calculadas usando participantes de controle rotavírus-negativos e sem diarreia combinados do hospital).

(5) A eficácia da vacina foi calculada usando controles de proximidade.

(6) Nos sujeitos que não receberam a vacinação total, a eficácia após uma dose variou de 51% (95% IC: 26;67, El Salvador) a 60% (95% IC: 37; 75, Brasil).

(7) ND: Não disponível. A estimativa de eficácia da vacina é baseada em 41 casos totalmente vacinados e 175 controles totalmente vacinados.

Impacto sobre a mortalidade[§]

Os estudos de impacto com Rotarix realizados no Panamá, Brasil e México mostraram um decréscimo da mortalidade por diarreia por todas as causas, que varia de 17% a 73% em crianças com idade inferior a 5 anos, 2 a 4 anos após a introdução da vacina.

Impacto sobre a hospitalização[§]

Em um estudo retrospectivo de bases de dados na Bélgica, realizado com crianças até 5 anos de idade, o impacto direto e indireto da vacinação com Rotarix sobre a hospitalização relacionada ao rotavírus variou entre 64% (95% IC: 49;76) e 80% (95% IC: 77;83) dois anos após a introdução da vacina. Estudos similares na Armênia, Austrália, Brasil, Canadá, El Salvador e Zâmbia mostraram uma redução de 45 a 93% entre 2 e 4 anos após a introdução da vacina.

Além disso, nove estudos de impacto sobre a hospitalização por diarreia por todas as causas realizados na África e na América Latina mostraram uma redução de 14% a 57% entre 2 e 5 anos após a introdução da vacina.

§NOTA : Estudos de impacto destinam-se a estabelecer uma relação temporal, mas não uma relação causal entre a doença e a vacinação. Flutuações naturais da incidência da doença também podem influenciar o efeito temporal observado.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros.

Prazo de validade

O prazo de validade da vacina está indicado no rótulo e na embalagem.

A vacina deve ser utilizada imediatamente após sua abertura.

Precauções especiais de conservação

Conservar na geladeira (2 °C – 8 °C). O congelamento não é recomendado para a conservação. No entanto, se a vacina tiver sido conservada acidentalmente durante um máximo de 12 horas a -20 °C, os dados de estabilidade obtidos indicam que ela mantém sua potência.

Conserve na embalagem de origem para proteger da luz.

Natureza e conteúdo do recipiente

1,5 mL de suspensão **oral** numa bisnaga (polietileno) com uma membrana e uma tampa da bisnaga (polipropileno) em apresentações de 1, 10 ou 50. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A vacina é apresentada como um líquido incolor e límpido, sem partículas visíveis, para administração **oral**.

A vacina está pronta a utilizar (não é necessária reconstituição ou diluição).

A vacina destina-se a ser administrada por via **oral** sem ser misturada com outras vacinas ou soluções.

A vacina deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas estranhas e/ou de qualquer anomalia do aspecto físico. Caso sejam observadas, descarte a vacina.

O medicamento ou os resíduos não utilizados devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Instruções para administração da vacina:

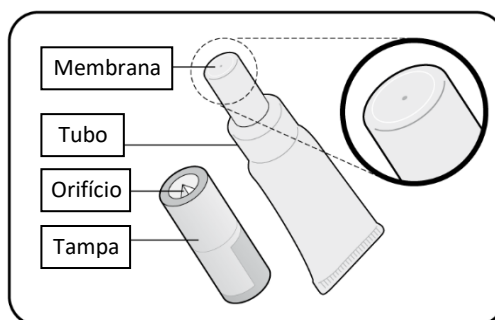
Leia todas as instruções de uso antes de administrar a vacina.

A O que você precisa fazer antes de aplicar o Rotarix

- Verifique a data de validade.
- Verifique se o tubo não foi danificado nem se já está aberto.
- Verifique se o líquido está claro e sem cor, sem nenhuma partícula nele.

Se observar algo anormal, não use a vacina.

- Esta vacina é administrada por via oral, diretamente do tubo.
- Está pronta para uso. Não é preciso misturar com nada.



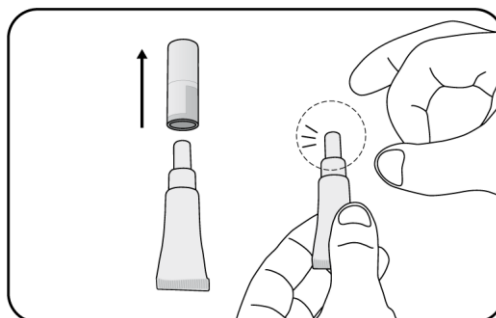
B Preparação do tubo

1. Retire a tampa

- Guarde a tampa. Você precisará dela para furar a membrana.
- Segure o tubo com a abertura para cima.

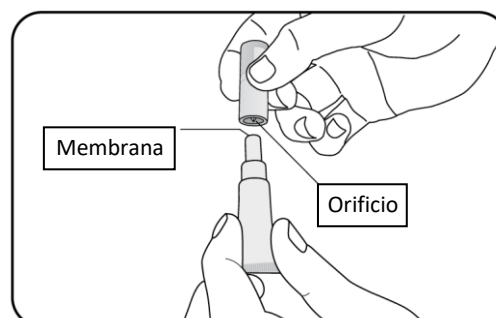
2. Bata levemente na parte de cima do tubo até que não reste nenhum líquido nessa parte

- Limpe qualquer líquido que haja na menor seção do tubo, batendo levemente logo abaixo da membrana.



3. Posicione a tampa para abrir o tubo

- Mantenha o tubo com a abertura para cima.
- Segure nas laterais do tubo
- Há uma pequena ponta dentro da parte de cima da tampa, no centro.
- Gire a tampa para o lado oposto (180°).



4. Para abrir o tubo

- Não é necessário girar. Pressione a tampa para baixo para furar a membrana.
- Em seguida, remova a tampa.



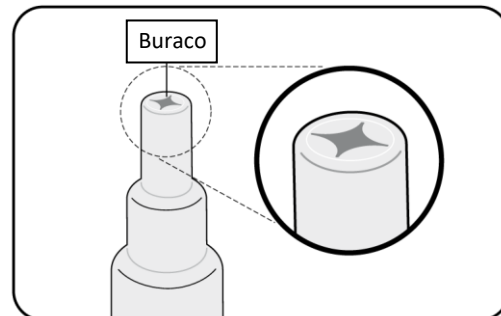
C Verifique se o tubo abriu corretamente

1. Verifique se a membrana foi furada

- Deve haver um buraco na parte de cima do tubo.

2. O que fazer caso a membrana não tenha sido furada

- Se a membrana não foi furada, retorne para a seção B e repita as etapas 2, 3 e 4.



D Administre a vacina

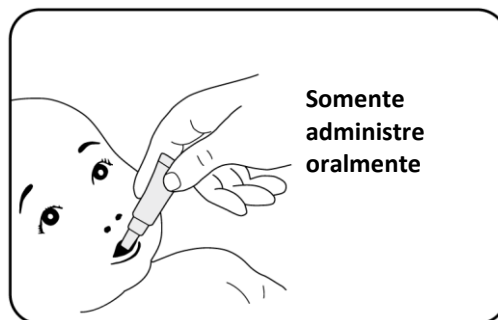
- Assim que o tubo for aberto, verifique se o líquido está claro, sem nenhuma partícula nele.
Se você observar algo anormal, não use a vacina.
- Administre a vacina imediatamente.

1. Posicione a criança para administrar a vacina

- Coloque a criança sentada, levemente inclinada para trás.

2. Administre a vacina

- Aperte a bisnaga com o líquido gentilmente dentro da lateral da boca da criança, em direção à bochecha dela.
- Pode ser que seja necessário apertar o tubo algumas vezes para extrair toda a vacina. Não há problema se uma gota permanecer na ponta do tubo.



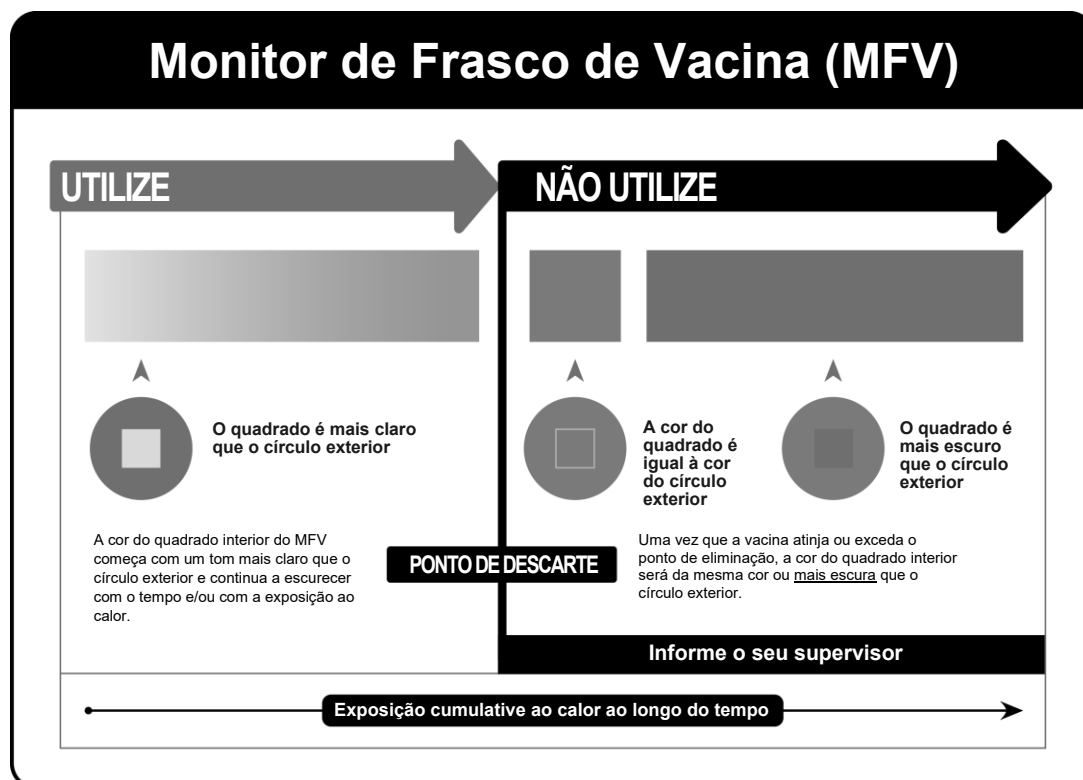
Descarte o tubo vazio e a tampa em recipientes de resíduos biológicos aprovados de acordo com as regulamentações locais.

Monitor de Frasco de Vacina (ver o infográfico do MFV no final do folheto)

O Monitor de frascos de vacina (MFV) faz parte do rótulo utilizado para todos os lotes de Rotarix fornecidos pela GlaxoSmithKline Biologicals. O ponto colorido que aparece no rótulo do tubo é um MFV. Este é um ponto sensível à temperatura-período de tempo que fornece a indicação do calor cumulativo ao qual a bisnaga esteve exposta. Ele informa ao usuário final quando existe a possibilidade de a exposição ao calor ter degradado a vacina para além do nível aceitável.

A interpretação do MFV é simples. Olhe atentamente para o quadrado interior. A cor do quadrado muda progressivamente. Enquanto a cor do quadrado for mais clara do que a cor do círculo exterior, a vacina pode ser utilizada. Logo que a cor do quadrado interior tiver a mesma cor que o círculo exterior ou uma cor mais escura do que o círculo exterior, a bisnaga deve ser eliminada.

É absolutamente essencial assegurar que as condições de conservação acima especificadas (em especial a cadeia de frio) sejam observadas. A GlaxoSmithKline Biologicals não assume qualquer responsabilidade se Rotarix não tiver sido conservada de acordo com as instruções de conservação.



Para mais informações, favor entrar em contato com o fabricante.

Marcas registradas são detidas ou licenciadas pelo grupo de empresas GSK.

WHO Product Information

Version number: GDS18 / WHO PI 11 / Date: 21/01/2024

©2024 GSK group of companies or its licensor

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.

Tel. : (32) 2 656 81 11

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ О ПРЕПАРАТЕ

НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Rotarix суспензия для перорального введения

Живая ротавирусная вакцина

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна доза (1,5 мл) содержит:

Ротавирус человека штамм RIX4414 (живой, ослабленный)*

не менее $10^{6,0}$ CCID₅₀

*Получен с использованием клеток Vero

Вспомогательные вещества: сахароза, динатриевая соль адипиновой кислоты, среда Игла с модификацией по Дулбекко (СИМД) (содержит фенилаланин, натрий, глюкозу и другие вещества), стерильная вода.

Вспомогательные вещества, эффекты которых известны:

Препарат содержит 1073 мг сахарозы, 32 мг натрия, 10 микрограмм глюкозы и 0,15 микрограмм фенилаланина в одной дозе (см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности при применении*»).

Rotarix является прозрачной и бесцветной жидкостью.

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Терапевтические показания

Вакцина Rotarix показана для активной иммунизации детей в возрасте от 6 до 24 недель для профилактики гастроэнтерита, вызванного ротавирусной инфекцией (см. разделы «*Режим дозирования и способ применения*», «*Особые указания и меры предосторожности при применении*» и «*Фармакодинамические свойства*»).

Вакцину Rotarix следует применять в соответствии с официальными рекомендациями.

Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Курс вакцинации состоит из двух доз. Первую дозу можно вводить начиная с 6-недельного возраста. Интервал между дозами должен быть не менее 4 недель. Желательно провести курс вакцинации в возрасте до 16 недель, однако его необходимо завершить до 24-недельного возраста.

Вакцину Rotarix можно давать в тех же дозах недоношенным новорожденным, рожденным при сроках беременности не менее 27 недель (см. разделы «*Нежелательные эффекты*» и «*Фармакодинамические свойства*»).

В клинических испытаниях сплевывание или срыгивание вакцины наблюдали редко; при этих обстоятельствах возмещающую дозу не вводили. Однако в маловероятном случае, если ребенок сплюнет или срыгнет большую часть дозы вакцины, можно ввести однократную возмещающую дозу во время того же визита вакцинации.

Рекомендуется, чтобы ребенок, получивший первую дозу Rotarix, завершил вакцинацию второй дозой Rotarix. Отсутствуют данные по безопасности, иммуногенности или эффективности в случае введения Rotarix в качестве первой дозы, а в качестве второй дозы другой ротавирусной вакцины или наоборот.

Применение у детей

Вакцину Rotarix не следует применять у детей в возрасте более 24 недель.

Способ введения

Вакцина Rotarix предназначена только для перорального введения.

НИ В КОЕМ СЛУЧАЕ НЕЛЬЗЯ ВВОДИТЬ ROTARIX ПУТЕМ ИНЪЕКЦИИ.

Информация и инструкция по применению вакцины даны в разделе «*Особые меры предосторожности при удалении в отходы обращения*».

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному компоненту или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «*Качественный и количественный состав*».

Гиперчувствительность, выявленная при предшествующем введении ротавирусных вакцин.

Инвагинация кишечника в анамнезе.

Наличие некорригированного врожденного порока желудочно-кишечного тракта, предрасполагающего к инвагинации.

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID) (см. раздел «*Нежелательные эффекты*»).

Пациентам с острыми тяжелыми фебрильными заболеваниями введение вакцины Rotarix следует отложить. Наличие незначительной инфекции не является противопоказанием к иммунизации.

Пациентам, страдающим диареей или рвотой, введение вакцины Rotarix следует отложить.

Особые указания и меры предосторожности при применении

Правила надлежащей клинической практики требуют предварительного анализа анамнеза пациента, особенно в отношении противопоказаний, а также клинического обследования перед вакцинацией.

Отсутствуют данные о безопасности и эффективности вакцины Rotarix у детей с желудочно-кишечными заболеваниями и задержкой роста. Следует соблюдать осторожность при введении вакцины Rotarix таким детям в случаях, когда, по мнению врача, отказ от вакцинации представляет больший риск.

Медицинские работники должны соблюдать меры предосторожности и следить за возникновением любых симптомов инвагинации кишечника (сильная боль в животе, непрерывная рвота, кровь в кале, вздутие живота и (или) высокая лихорадка), так как полученные данные наблюдательных исследований безопасности указывают на повышенный риск инвагинации кишечника, особенно в течение 7 дней после приема вакцины для профилактики ротавирусной инфекции (см. раздел «*Нежелательные эффекты*»). Родителей и лиц, оказывающих помощь пациентам, следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о таких симптомах медицинскому работнику.

Инструкции относительно пациентов, предрасположенных к инвагинации кишечника, даны в разделе «*Противопоказания*».

Есть основания полагать, что ВИЧ-инфекция, протекающая без симптомов или с легкими симптомами, не влияет на безопасность или эффективность вакцины Rotarix. Явных проблем безопасности не выявлено в клиническом испытании у ограниченного числа пациентов с ВИЧ-инфекцией, протекающей без симптомов или с легкими симптомами (см. раздел «*Нежелательные эффекты*»).

Назначение вакцины Rotarix детям первого года жизни с диагностированным или подозреваемым иммунодефицитом, в том числе обусловленным внутриутробным воздействием иммунодепрессантов, должно быть основано на тщательном сопоставлении возможных пользы и риска.

Описана экскреция вакцинного вируса с калом после вакцинации; пик экскреции наблюдается примерно на 7-й день. Вирусные антигенные частицы обнаруживаются методом ELISA в 50 % образцов кала после первой дозы лиофилизированной формы Rotarix и в 4 % образцов кала после второй дозы. Исследование этих образцов кала на присутствие живого вакцинного штамма дало положительные результаты лишь в 17 % случаев. В двух сравнительных контролируемых исследованиях обнаружены сравнимые величины выделения вакцины после применения жидкой и лиофилизированной форм Rotarix.

Зарегистрированы случаи передачи этого экскретированного вакцинного вируса серонегативным лицам, контактирующим с вакцинированными пациентами, без возникновения клинических симптомов.

Rotarix нужно вводить с осторожностью детям, тесно контактирующим с лицами, страдающими иммунодефицитными состояниями, например, злокачественными опухолями, а также лицами со сниженным иммунитетом или получающими иммунодепрессивную терапию.

Лица, контактирующие с детьми, недавно получившими вакцинацию, должны соблюдать правила личной гигиены (например, мыть руки после перемены пеленок у ребенка).

Потенциальный риск апноэ и необходимость мониторингирования дыхания в течение 48-72 ч следует учитывать при выполнении серии первичной иммунизации детям со значительной степенью недоношенности (рожденным при сроке ≤ 28 недель) и особенно тем, у которых ранее зарегистрирована незрелость дыхательной системы.

Поскольку в данной группе детей вакцинация дает важный положительный эффект, эту вакцинацию не следует отменять или откладывать.

Защитный иммунный ответ может не быть вызван во всех вакцинах (см. раздел «*Фармакодинамические свойства*»).

В настоящее время неизвестно, в какой степени Rotarix защищает от других штаммов ротавируса, которые не циркулировали при клинических испытаниях. Клинические исследования, в которых получены данные об эффективности, были проведены в Европе, Центральной и Южной Америке, Африке и Азии (см. раздел «*Фармакодинамические свойства*»).

Rotarix не обеспечивает защиту от гастроэнтерита, вызванного патогенными организмами, отличными от ротавирусов.

Отсутствуют данные о применении вакцины Rotarix для профилактики после контакта с вирусом.

НИ В КОЕМ СЛУЧАЕ НЕЛЬЗЯ ВВОДИТЬ ROTARIX ПУТЕМ ИНЪЕКЦИИ.

Вспомогательными компонентами данной вакцины являются сахароза и глюкоза. Эту вакцину не следует давать детям, страдающим редкими наследственными нарушениями, сопровождающимися непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или недостаточностью сахарозы-изомальтазы.

В каждой дозе данной вакцины содержится 0,15 микрограмм фенилаланина. Фенилаланин может быть опасен для пациентов с фенилкетонурией (ФКУ).

В каждой дозе данной вакцины содержится 32 мг натрия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Rotarix можно вводить одновременно с любой из перечисленных ниже моновалентных или комбинированных вакцин [в том числе шестивалентными вакцинами (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: дифтерийно-столбнячно-цельноклеточной коклюшной вакцины (DTPw), дифтерийно-столбнячно-бесклеточной коклюшной вакцины (DTPa), вакцины против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), инактивированной полиомиелитной вакцины (IPV), вакциной против гепатита В (HBV), пневмококковой конъюгированной вакциной и менингококковой конъюгированной вакциной серогруппы C. Клинические исследования показали, что иммунные ответы и профили безопасности вводимых вакцин не изменяются.

Одновременное введение Rotarix и пероральной полиомиелитной вакцины (ППВ) не изменяет иммунный ответ на антигены вируса полиомиелита. Несмотря на то, что одновременное введение ППВ может незначительно снизить иммунный ответ на ротавирусную вакцину, в

клиническом испытании было показано сохранение клинической защиты от ротавирусного гастроэнтерита у более чем 4200 испытуемых, получивших Rotarix одновременно с ППВ.

Отсутствуют ограничения на прием пищи и жидкостей до и после вакцинации.

Беременность и лактация

Вакцина Rotarix не предназначена для введения взрослым. Отсутствуют данные о ее применении в периоде беременности или грудного вскармливания.

Данные клинических испытаний показали, что грудное вскармливание не снижает защиту от ротавирусного гастроэнтерита, обеспечиваемую вакциной Rotarix. Поэтому грудное вскармливание можно продолжать в период вакцинации.

Нежелательные эффекты

Краткое описание профиля безопасности

Представленный ниже профиль безопасности основан на данных клинических исследований, проведенных с лиофилизированной или жидкой формой вакцины Rotarix.

В четырех клинических испытаниях введены примерно 3800 доз жидкой формы вакцины Rotarix примерно 1900 детям первого года жизни. В этих исследованиях показано, что профили безопасности жидкой и лиофилизированной форм сравнимы.

Всего было проведено 23 клинических испытаний, в которых примерно 51 000 детей первого года жизни получили 106 000 доз лиофилизированной или жидкой вакцины Rotarix.

В трех плацебо-контролируемых клинических испытаниях (в Финляндии, Индии и Бангладеш) Rotarix вводили без других вакцин (обычные вакцины детям вводили в разные моменты времени). Частота и тяжесть явлений, о которых собрана информация (на протяжении 8 дней после вакцинации), в том числе диарея, рвота, отсутствие аппетита, лихорадка, раздражимость и кашель или насморк существенно не различались в группе получавшей Rotarix, по сравнению с группой плацебо. После введения второй дозы не было увеличения частоты или тяжести этих явлений.

При обобщенном анализе семнадцати плацебо-контролируемых клинических испытаний (в Европе, Северной Америке, Латинской Америке, Азии и Африке), в том числе исследований, в которых Rotarix вводили вместе с обычными педиатрическими вакцинами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»), указанные ниже нежелательные реакции (зарегистрированные в 31-дневном периоде после введения вакцины) были сочтены возможно связанными с вакцинацией.

Табулированный список нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с их частотами.

Сообщалось о следующих частотах нежелательных реакций:

Очень частые	($\geq 1/10$)
Частые	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Нечастые	($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Редкие	($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)
Очень редкие	($< 1/10\,000$)

Класс системы органов	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частые	Диарея
	Нечастые	Боль в животе, вздутие живота

	Очень редкие	Инвагинации кишечника (см. раздел « <i>Особые указания и меры предосторожности при применении</i> »)
	Неизвестно*	Кровь в кале
	Неизвестно*	Гастроэнтерит с выделением вируса вакцины у детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИ)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечастые	Дерматит
	Очень редкие	Крапивница
Нарушения общего характера и реакции в месте введения	Частые	Раздражительность
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Неизвестно*	Апноэ у глубоко недоношенных детей (≤ 28 недель беременности) (см. раздел « <i>Особые указания и меры предосторожности при применении</i> »)

* В связи с тем, что эти явления подтверждены спонтанными сообщениями, надежная оценка их частоты невозможна.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инвагинация кишечника

Полученные данные наблюдательных исследований безопасности, проведенных в ряде стран, показали, что ротавирусные вакцины несут повышенный риск инвагинации кишечника, особенно в течение 7 дней после вакцинации. В этих странах было отмечено до 6 дополнительных случаев на 100 000 детей на фоне частоты от 25 до 101 на 100 000 детей (в возрасте до года) в год, соответственно.

Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о несколько повышенном риске в связи с введением второй дозы вакцины.

Остается неясным, влияют ли ротавирусные вакцины на общую частоту инвагинации кишечника на основании более длительных периодов наблюдения после вакцинации (см. раздел «*Особые указания и меры предосторожности при применении*»).

Другие возрастные группы

Безопасность у недоношенных новорожденных

В одном клиническом испытании 670 недоношенным новорожденным, рожденным на 27-й – 36-й неделе беременности, вводили лиофилизированную форму вакцины Rotarix и 339 получали плацебо. Первую дозу вводили начиная с 6 недель после рождения. Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 5,1 % детей, получивших Rotarix, и 6,8 % детей, получивших плацебо. В группах, получивших Rotarix и плацебо, зарегистрированы сходные частоты других нежелательных явлений. Случаев инвагинации кишечника не зарегистрировано.

Безопасность у детей первого года жизни, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

В одном клиническом испытании лиофилизированную форму вакцины Rotarix или плацебо вводили 100 ВИЧ-инфицированным детям первого года жизни. В группах, получивших Rotarix и плацебо, профили безопасности были сходными.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства имеют большое значение. Они помогают непрерывно следить за соотношением пользы/риска применения лекарственного средства. Медицинским работникам предлагается сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Передозировка

Сообщалось о нескольких случаях передозировки. В целом, профиль нежелательных явлений, описанных у этих пациентов, был сходен с наблюдавшимися после применения препарата Rotarix в рекомендованной дозе.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: вакцины от ротавирусной диареи. Код АТХ: J07BN01

Фармакодинамические свойства

Эффективность защиты после введения лиофилизированной формы

В Европе, Латинской Америке, Африке и Азии были проведены клинические исследования для оценки защитного эффекта вакцины Rotarix в отношении любого и тяжелого ротавирусного гастроэнтерита (РВГЭ).

Тяжесть гастроэнтерита оценивали по двум различным критериям:

- по 20-балльной шкале Vesikari, которая оценивает общую клиническую картину ротавирусного гастроэнтерита, учитывая тяжесть и продолжительность диареи и рвоты, тяжесть лихорадки и дегидратации, а также необходимость лечения или
- по определению клинических случаев согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Эффективность защиты в Европе и Латинской Америке

Эффективность защиты, обеспечиваемой введением двух доз вакцины Rotarix, на протяжении первого года и второго года жизни представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1: Исследование, проведенное в Европе: 1-й и 2-й годы жизни объединены (Rotarix N=2572; плацебо N=1302 (§))

Эффективность вакцины (%) в отношении любого и тяжелого ротавирусного гастроэнтерита [95 % ДИ]		
Штамм	Любая тяжесть	Тяжелый†
G1P[8]	89,5 [82,5;94,1]	96,4 [90,4;99,1]
G2P[4]	58,3 [10,1;81,0]	85,5 [24,0;98,5]
G3P[8]	84,8 [41,0;97,3]	93,7 [52,8;99,9]
G4P[8]	83,1 [55,6;94,5]	95,4 [68,3;99,9]
G9P[8]	72,5 [58,6;82,0]	84,7 [71,0;92,4]
Штаммы с генотипом P[8]	81,8 [75,8;86,5]	91,9 [86,8;95,3]
Циркулирующие штаммы ротавируса	78,9 [72,7;83,8]	90,4 [85,1;94,1]
Эффективность вакцины (%) в отношении ротавирусного гастроэнтерита (РВГЭ), требующего медицинской помощи [95 % ДИ]		
Циркулирующие штаммы ротавируса	83,8 [76,8;88,9]	
Эффективность вакцины (%) в отношении госпитализации по поводу ротавирусного гастроэнтерита [95 % ДИ]		
Циркулирующие штаммы ротавируса	96,0 [83,8;99,5]	

[†] Тяжелый гастроэнтерит определен как ≥ 11 по шкале Vesikari.

(§) Когорта для определения эффективности по протоколу. Включены все пациенты когорты, получившие лечение по протоколу, наблюдаемые для определения безопасности и включенные в период последующего наблюдения эффективности.

Таблица 2: Исследование, проведенное в Латинской Америке: 1-й и 2-й годы жизни объединены (Rotarix N=7205; плацебо N=7081 (§))

Штамм	Эффективность вакцины (%) в отношении тяжелого ротавирусного гастроэнтерита [95 % ДИ]
Все РВГЭ	80,5 [71,3; 87,1]
G1P[8]	82,1 [64,6;91,9]
G3P[8]	78,9 [24,5;96,1]
G4P[8]	61,8 [4,1;86,5]
G9P[8]	86,6 [73,0;94,1]
Штаммы с генотипом P[8]	82,2 [73,0;88,6]

† Тяжелый ротавирусный гастроэнтерит определяли как эпизод диареи с рвотой или без рвоты, требующий госпитализации и (или) регидратационной терапии в медицинском учреждении (критерии ВОЗ).

(§) Когорта для определения эффективности по протоколу. Включены все пациенты когорты, получившие лечение по протоколу, наблюдаемые для определения безопасности и включенные в период последующего наблюдения эффективности.

Эффективность вакцины в отношении тяжелого ротавирусного гастроэнтерита составляла 38,6 % (95 %-ный ДИ: <0,0;84,2) для штамма G2P[4]. Число случаев, на анализе которых были основаны оценки эффективности в отношении G2P[4], было очень малым.

Объединенный анализ пяти исследований эффективности выявил 71,4 %-ную (95 % ДИ: 20,1;91,1) эффективность в отношении тяжелого ротавирусного гастроэнтерита, вызванного ротавирусом штамма G2P[4] на первом году жизни.

Эффективность защиты в Африке

Проведенное в Африке клиническое исследование с участием более чем 4 900 пациентов оценивало введение вакцины Rotarix в возрасте примерно 10 и 14 недель (2 дозы) или 6, 10 и 14 недель (3 дозы). Эффективность вакцины против тяжелого ротавирусного гастроэнтерита на протяжении первого года жизни составляла 61,2 % (95 % ДИ: 44,0;73,2). В этом исследовании не было возможности оценить различие в эффективности вакцины при двухдозовой и трехдозовой схемах введения.

Эффективность защиты вакциной в отношении любого и тяжелого ротавирусного гастроэнтерита представлена в таблице 3.

Таблица 3. Исследование, проведенное в Африке: первый год жизни – объединенные результаты (Rotarix N=2974; плацебо N=1443 (§))

Эффективность вакцины (%) в отношении любого и тяжелого ротавирусного гастроэнтерита [95 % ДИ]		
Штамм	Любая степень тяжести	Тяжелый†
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)
Штаммы с генотипом P[4]	39,3 (7,7;59,9)	70,9 (37,5;87,0)
Штаммы с генотипом P[6]	46,6 (9,4;68,4)	55,2* (< 0,0;81,3)
Штаммы с генотипом P[8]	61,0 (47,3;71,2)	59,1 (32,8;75,3)

† Тяжелый гастроэнтерит определен как ≥ 11 по шкале Vesikari.

(§) Когорта для определения эффективности по протоколу. Включены все пациенты когорты, получившие лечение по протоколу, наблюдаемые для определения безопасности и включенные в период последующего наблюдения эффективности.

* Статистически недостоверно ($p \geq 0,05$). Эти данные следует интерпретировать с осторожностью.

Долгосрочная эффективность на протяжении до возраста 3 лет в Азии

Клиническое испытание, проведенное в Азии (Гонконг, Сингапур и Тайвань) с участием более чем 10 000 испытуемых, исследовало введение Rotarix по разным схемам (в возрасте 2 и 4 месяца; 3 и 4 месяца).

После введения двух доз Rotarix наблюдали защитную эффективность вакцины до возраста 3 лет. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4: Исследование, проведенное в Азии: Эффективность до возраста 2 и 3 лет (Rotarix N=5263; плацебо N=5256 (§))

	Эффективность до возраста 2 лет	Эффективность до возраста 3 лет
Эффективность вакцины (%) в отношении тяжелого ротавирусного гастроэнтерита (95 % ДИ)		
Штамм	Тяжелый[†]	Тяжелый[†]
G1P[8]	100 (80,8;100)	100 (84,8;100)
G2P[4]	100* (< 0,0;100)	100* (< 0,0;100)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)	95,2 (70,4;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)	91,7 (43,8;99,8)
Штаммы с генотипом P[8]	95,8 (83,8;99,5)	96,6 (87,0;99,6)
Циркулирующие штаммы ротавируса	96,1 (85,1;99,5)	96,9 (88,3;99,6)
Эффективность вакцины (%) в отношении ротавирусного гастроэнтерита, требующего госпитализации и (или) регидратационной терапии в медицинском учреждении (95 % ДИ)		
Циркулирующие штаммы ротавируса	94,2 (82,2;98,8)	95,5 (86,4;99,1)

[†] Тяжелый гастроэнтерит определен как ≥ 11 по шкале Vesikari

(§) Когорта для определения эффективности по протоколу. Включены все пациенты когорты, получившие лечение по протоколу, наблюдаемые для определения безопасности и включенные в период последующего наблюдения эффективности.

* Статистически недостоверно ($p \geq 0,05$). Эти данные следует интерпретировать с осторожностью.

Эффективность защиты после введения жидкой формы

Поскольку иммунный ответ, наблюдаемый после введения 2 доз жидкой вакцины Rotarix, был сходным с ответом на введение 2 доз лиофилизированной вакцины Rotarix, уровни эффективности, полученные при исследовании лиофилизированной формы, можно экстраполировать на жидкую форму.

Иммунный ответ

В различных клинических исследованиях, проведенных в Европе и Латинской Америке и Азии, лиофилизированную вакцину Rotarix вводили 1957 детям первого года жизни, а 1006 детям первого года жизни вводили плацебо в соответствии с различными схемами вакцинации. Процент испытуемых, первоначально серонегативных в отношении ротавируса (титры IgA антител < 20 Ед/мл (методом ELISA)), с титрами антиротавирусных IgA антител сыворотки ≥ 20 Ед/мл через один-два месяца после второй дозы вакцины или плацебо находился в пределах соответственно 77,9 % - 100 % и 0,0 % - 17,1 %. В трех сравнительных контролируемых исследованиях обнаружены сравнимые величины иммунного ответа на введение жидкой и лиофилизированной форм Rotarix.

В одном клиническом исследовании, проведенном в Африке, иммунный ответ оценивали у 332 детей первого года жизни, получивших Rotarix (N=221) или плацебо (N=111) по схеме в 10 и 14 недель (2 дозы) или 6, 10 и 14 недель (3 дозы). Процент испытуемых, первоначально серонегативных в отношении ротавируса (титры IgA антител < 20 Ед/мл (методом ELISA)), с титрами антиротавирусных IgA антител сыворотки ≥ 20 Ед/мл через один месяц после последней дозы вакцины или плацебо был соответственно 58,4 % (объединенные данные двух схем) и 22,5 %.

Иммунный ответ у недоношенных детей первого года жизни

В клиническом испытании, проведенном на недоношенных детях первого года жизни, рожденных при сроке беременности не менее 27 недель, оценивали иммуногенность вакцины Rotarix у 147 испытуемых. Показано, что Rotarix обладает иммуногенностью в этой популяции: 85,7 % (95 % ДИ: 79,0;90,9) пациентов достигли титра антиротавирусных IgA антител сыворотки ≥ 20 Ед/мл (методом ELISA) через один месяц после второй дозы вакцины.

Эффективность

В наблюдательных исследованиях была показана эффективность вакцины в отношении риска развития тяжелого гастроэнтерита, требующего госпитализации, вызванного штаммами G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] и G9P[8], а также менее распространенными штаммами ротавируса G9P[4] и G9P[6]. Все эти штаммы распространены по всему миру.

Таблица 5: Эффективность 2 доз в предотвращении РВГЭ, требующего госпитализации

Страны Период	Диапазон возрастов	N ⁽¹⁾ (случаи/контроль)	Штаммы	Эффективность % [95 % ДИ]
Страны с высоким уровнем доходов				
Бельгия 2008-2010 ⁽²⁾	< 4 лет 3-11 м	160/198	Все	90 [81;95] 91 [75;97]
	< 4 лет	41/53	G1P[8]	95 [78;99]
	< 4 лет 3-11 м	80/103	G2P[4]	85 [64;94] 83 [22;96] ⁽³⁾
	< 4 лет	12/13	G3P [8]	87* [< 0 ;98] ⁽³⁾
	< 4 лет	16/17	G4P [8]	90 [19;99] ⁽³⁾
Сингапур 2008-2010 ⁽²⁾	< 5 лет	136/272	Все	84 [32;96]
		89/89	G1P [8]	91 [30;99]
Тайвань 2009-2011	< 3 лет	184/1623 ⁽⁴⁾	Все	92 [75;98]
			G1P [8]	95 [69;100]
США 2010-2011	< 2 лет	85/1062 ⁽⁵⁾	Все	85 [73;92]
			G1P[8]	88 [68;95]
			G2P[4]	88 [68;95]
	8-11 м		Все	89 [48;98]
США 2009-2011	< 5 лет	74/255 ⁽⁴⁾	Все	68 [34;85]
Страны со средним уровнем доходов				
Боливия 2010-2011	< 3 лет 6-11 м	300/974	Все	77 [65;84] ⁽⁶⁾ 77 [51;89]
	< 3 лет 6-11 м		G9P[8]	85 [69;93] 90 [65;97]
	< 3 лет		G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
			G9P[6]	87 [19;98]
Бразилия 2008-2011	< 2 лет	115/1481	Все	72 [44;85] ⁽⁶⁾
			G1P[8]	89 [78;95]
			G2P[4]	76 [64;84]
Бразилия 2008-2009 ⁽²⁾	< 3 лет 3-11 м	249/249 ⁽⁵⁾	Все	76 [58;86] 96 [68;99]
	< 3 лет 3-11 м	222/222 ⁽⁵⁾	G2P[4]	75 [57;86] 95 [66;99] ⁽³⁾
Эль-Сальвадор 2007-2009	< 2 лет 6-11 м	251/770 ⁽⁵⁾	Все	76 [64;84] ⁽⁶⁾ 83 [68;91]
Гватемала	< 4 лет	Не доступно ⁽⁷⁾	Все	63 [23;82]

2012-2013				
Мексика 2010	< 2 лет	9/17 ⁽⁵⁾	G9P [4]	94 [16;100]
Страны с низким уровнем дохода				
Малави 2012-2014	< 2 лет	81/286 ⁽⁵⁾	Все	63 [23;83]

м: месяцы

*Статистически недостоверное различие ($p \geq 0,05$). Эти данные следует интерпретировать с осторожностью.

- (1) Даны количества полностью вакцинированных (2 дозы) и невакцинированных случаев и контролей.
- (2) Исследования, спонсор которых – компания ГСК
- (3) Данные анализа post-hoc
- (4) Эффективность вакцины рассчитана относительно ротавирус-негативных госпитализированных контрольных участников (данные по Тайваню рассчитаны относительно объединенной группы, включающей ротавирус-негативных госпитализированных контрольных участников и контрольных участников, госпитализированных не по поводу диареи).
- (5) Эффективность вакцины рассчитана относительно соседних контролей.
- (6) У субъектов, не получивших полного курса вакцинации, эффективность одной дозы составила от 51 % (95 % ДИ: 26;67, Эль-Сальвадор) до 60 % (95 % ДИ: 37;75, Бразилия)
- (7) Не доступно. Оценка эффективности вакцины проводится на основе данных по 41 субъекту и 175 контрольным участникам, которым проведен полный курс вакцинации.

Влияние на смертность[§]

Исследования влияния вакцины Rotarix, проведенные в Панаме, Бразилии и Мексике, выявили снижение частоты смертности от диареи по любой причине в пределах от 17 % до 73 % у детей в возрасте до 5 лет на протяжении 4 лет после введения вакцины.

Влияние на частоту госпитализаций[§]

В ретроспективном исследовании базы данных в Бельгии, в которое были включены дети в возрасте не старше 5 лет, прямое и опосредованное влияние вакцинации препаратом Rotarix на госпитализацию для лечения ротавирусной инфекции составило от 64 % (95 % ДИ: 49;76) до 80 % (95 % CI: 77;83) через два года после введения вакцины. Аналогичные исследования, проведенные в Армении, Австралии, Бразилии, Канаде, Эль-Сальвадоре и Замбии, выявили снижение от 45 % до 93 % в течение 2-4 лет после введения вакцины.

Кроме того, девять исследований влияния на госпитализацию по поводу диареи по любой причине, проведенных в Африке и Латинской Америке, выявили снижение на величину от 14 % до 57 % через 2-5 лет после введения вакцины.

§ПРИМЕЧАНИЕ. Исследования влияния предназначены для установления временной, но не причинной связи между болезнью и вакцинацией. Естественные колебания встречаемости заболевания могут также влиять на наблюдаемый эффект в отношении временной связи.

Доклинические данные по безопасности

В доклинической фазе не выявлено особых опасностей для человека на основе обычных исследований токсичности многократных доз.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Несовместимость

Этот медицинский препарат не должен смешиваться с другими медицинскими препаратами.

Срок хранения

Дата истечения срока годности вакцины указана на маркировке и упаковке.

Вакцину следует использовать немедленно после вскрытия упаковки.

Особые указания по хранению

Хранить в холодильнике (2°C – 8°C). Не рекомендуется замораживать при хранении. Однако полученные данные о стабильности показывают, что вакцина сохраняет свойства после случайного воздействия температуры -20°C не более 12 часов во время хранения.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Описание и содержимое упаковки

1,5 мл суспензии для **перорального введения** в сжимаемой (полиэтиленовой) тубе, имеющей пленку и полипропиленовый колпачок, по 1, 10 или 50 штук в упаковке. Некоторые размеры упаковок могут не поступать на рынок.

Особые меры предосторожности при удалении в отходы и обращении

Вакцина выпускается в виде прозрачной бесцветной жидкости без видимых плотных частиц и предназначена для **перорального** введения.

Вакцина готова к применению (не требуется растворения или разведения).

Вакцину следует вводить **перорально**, не смешивая ни с какими другими вакцинами или растворами.

Вакцину следует осмотреть для выявления инородных плотных частиц и/или изменения внешнего вида. Если обнаружено любое из этих изменений, вакцину следует удалить в отходы.

Все неиспользованные медицинские препараты или материалы следует удалять в отходы в соответствии с местными требованиями.

Инструкция по введению вакцины:

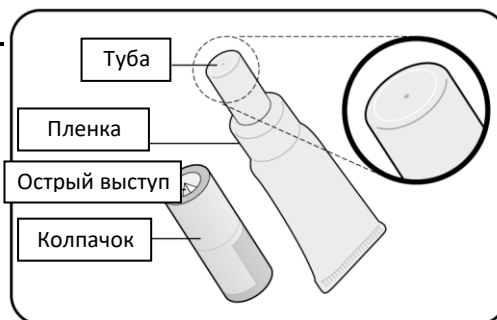
Полностью прочтите инструкцию по применению вакцины до начала ее введения.

А Что нужно сделать до применения Rotarix

- Проверьте дату истечения срока годности.
- Проверьте, чтобы туба не была повреждена или уже открыта.
- Убедитесь в том, что жидкость прозрачна и бесцветна, не содержит частиц.

При наличии каких-либо отклонений не используйте эту вакцину.

- Эту вакцину вводят перорально – прямо из тубы.
- Вакцина готова к применению – нет необходимости ее с чем-либо смешивать.



Б Подготовка тубы

1. Снятие колпачка

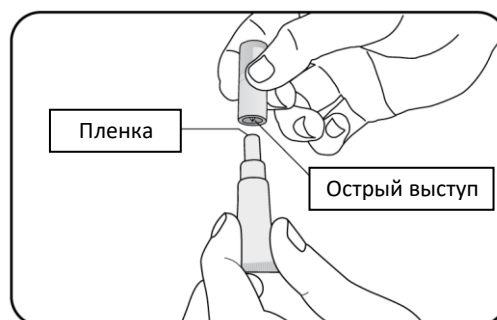
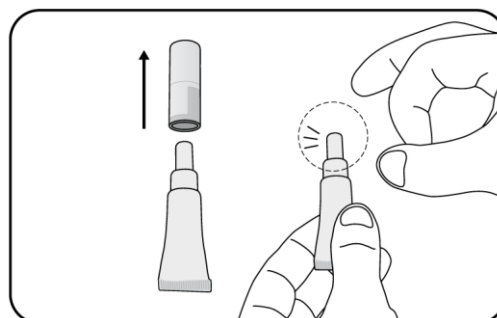
- Колпачок необходим, чтобы проткнуть пленку.
- Держите тубу вертикально.

2. Постучите по верхней части тубы до удаления всей жидкости

- Удалите всю жидкость с наиболее тонкой части тубы, постучав чуть ниже мембраны.

3. Установка колпачка для вскрытия тубы

- Держите тубу вертикально.
- Удерживайте тубу по бокам.
- Внутри верхней части колпачка (по центру) имеется небольшой острый выступ
- Переверните колпачок верхней частью вниз (на 180 °).



4. Вскрытие тубы

- Не нужно поворачивать колпачок. Надавите на колпачок, чтобы проткнуть пленку.
- Потяните колпачок и снимите его.



В Проверка правильности вскрытия тубы

1. Проверьте, проткнулась ли пленка

- В верхушке тубы должно образоваться отверстие.

2. Если пленка не проткнулась

- Если пленка не проткнулась, вернитесь к разделу Б и повторите шаги 2, 3 и 4.



Г Введение вакцины

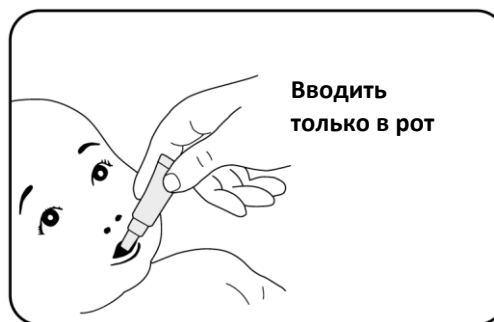
- После открытия тубы убедитесь в том, что жидкость прозрачна и не содержит частиц.
В случае каких-либо отклонений не используйте эту вакцину.
- Используйте вакцину сразу после вскрытия тубы.

1. Посадите ребенка, чтобы ввести вакцину

- Посадите ребенка с небольшим наклоном назад.

2. Введите вакцину

- Выдавите жидкость ребенку в рот в направлении внутренней поверхности щеки.
- Может потребоваться сжать тубу несколько раз для выдавливания всей жидкости. На кончике тубы может остаться капля — это нормально.



Следует утилизировать пустую тубу и колпачок в одобренных контейнерах для биологических отходов в соответствии с местными нормативными требованиями.

Монитор состояния флакона с вакциной (см. Индикатор Контроля Вакцины); (инфографика ИКВ представлена в конце этого листка)

Монитор состояния флакона с вакциной (ИКВ) является частью маркировки, наносимой на все партии вакцины Rotarix поставляемые компанией ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс. ИКВ - это цветная точка, нанесенная на маркировку тубы. Эта точка изменяет цвет в соответствии с временем и температурой и является индикатором суммарного количества тепла, полученного тубой из внешней среды. Эта метка предупреждает конечного пользователя о возможном распаде вакцины до степени, превышающей допустимую, под действием тепла.

Интерпретация ИКВ проста. Следует обратить внимание на внутренний квадрат. Его цвет постепенно меняется. Пока цвет этого квадрата светлее цвета наружного круга, вакцину можно использовать. Если цвет внутреннего квадрата совпадает с цветом наружного круга или темнее его, тубу следует удалить в отходы.

Совершенно необходимо обеспечить указанные выше условия хранения (в особенности условия охлаждения). Компания ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс не признает ответственности, если вакцина Rotarix хранилась с нарушением требований инструкции.



Для получения дополнительной информации просьба обращаться к производителю.

Торговые марки принадлежат группе компаний ГСК или используются группой компаний ГСК на основе лицензии.

WHO Product Information

Version number: GDS18 / WHO PI 11 / Date: 21/01/2024

©2024 GSK group of companies or its licensor

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.

Tel : (32) 2 656 81 11