

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rotarix polvere e solvente per sospensione **orale**
Vaccino vivo anti Rotavirus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (1ml) contiene:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato)* non meno di $10^{6,0}$ CCID₅₀

*Prodotto su linee cellulari Vero

Eccipienti:

Questo prodotto contiene 9 mg di saccarosio e 13,5 mg di sorbitolo (vedere paragrafo 4.4)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione **orale**.

La polvere è bianca.

Il solvente è un liquido torbido con un sedimento bianco che si deposita lentamente e un surnatante incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rotarix è indicato per l'immunizzazione attiva dei bambini a partire dalla sesta settimana di età per la prevenzione della gastroenterite dovuta a infezione da rotavirus (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi clinici è stata dimostrata l'efficacia contro la gastroenterite da rotavirus tipo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

La schedula di somministrazione di Rotarix si deve basare sulle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il ciclo completo della vaccinazione consiste di due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Deve essere osservato un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi. Il ciclo della vaccinazione dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16° settimana di età, ma in ogni caso deve essere completato entro le 24 settimane di età.

Rotarix può essere somministrato con la medesima posologia ai neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione (vedere paragrafo 4.8 e 5.1).

Negli studi clinici, lo sputo o il rigurgito del vaccino è stato osservato raramente e in tali situazioni non è mai stata somministrata una dose ulteriore. Tuttavia nell'improbabile caso che il bambino sputi o rigurgiti la maggior parte della dose di vaccino, può essere somministrata una singola dose sostitutiva durante la stessa seduta di vaccinazione.

Si raccomanda che il bambino che riceve una prima dose di Rotarix completi il regime di 2 dosi con Rotarix. Non ci sono dati sulla sicurezza, sulla immunogenicità o sulla efficacia quando Rotarix viene somministrato come prima dose e un altro vaccino anti rotavirus come seconda dose o viceversa.

Modo di somministrazione

Rotarix è solo per uso **orale**.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipersensibilità dopo precedenti somministrazioni di vaccino anti-rotavirus.

Anamnesi positiva di intussuscezione.

Soggetti con malformazione congenita non corretta del tratto gastrointestinale che possono essere predisposti ad intussuscezione.

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute. La presenza di una infezione lieve non costituisce controindicazione per l'immunizzazione.

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da diarrea o vomito.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' buona pratica clinica che la vaccinazione sia preceduta da un'accurata anamnesi, con particolare attenzione alle controindicazioni, e da un esame clinico.

Non ci sono dati sulla sicurezza e l'efficacia di Rotarix nei bambini con malattie gastrointestinali o ritardi nella crescita. La somministrazione di Rotarix può essere presa in considerazione con cautela in questi bambini qualora, secondo l'opinione del medico, il non effettuare la vaccinazione comporterebbe un rischio superiore.

Sebbene non sia stata stabilita nessuna relazione causale tra la vaccinazione con Rotarix e l'intussuscezione (vedere paragrafo 4.8), gli operatori sanitari, a titolo precauzionale, devono seguire ogni sintomo indicativo di intussuscezione (gravi dolori addominali, vomito persistente, presenza di sangue nelle feci, gonfiore addominale e /o febbre elevata). I genitori/tutori devono essere avvisati di riferire immediatamente tali sintomi.

Non si prevede che le infezioni HIV asintomatiche e lievemente sintomatiche influiscano sulla sicurezza o sull'efficacia di Rotarix. Uno studio clinico condotto su un numero limitato di neonati HIV positivi asintomatici o lievemente sintomatici non ha mostrato l'evidenza di problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di Rotarix nei neonati con immunodeficienza nota o sospetta deve essere basata su una valutazione accurata dei potenziali rischi e benefici.

E' noto che l'escrezione del virus del vaccino avviene con le feci dopo la vaccinazione, con un picco massimo di escrezione intorno al settimo giorno. Le particelle antigeniche virali identificate con il metodo ELISA sono state trovate in circa il 50% delle feci dopo la prima dose e nel 4% delle feci dopo la seconda dose. Quando tali feci sono state analizzate per rivelare la presenza del ceppo virale vaccinale vivo solo il 17% e' risultato positivo.

Sono stati osservati casi di trasmissione di virus vaccinale escreto nei confronti di contatti sieronegativi, senza che ciò abbia determinato alcun sintomo clinico.

Rotarix deve essere somministrato con cautela in individui che hanno stretti contatti con soggetti

immunodeficienti, come ad es. individui con tumori maligni, o che sono, per altri motivi, immunocompromessi o che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva.

Le persone che hanno contatti con bambini recentemente vaccinati devono osservare una stretta igiene personale (ad es. lavare le mani dopo aver cambiato i pannolini dei bambini).

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poichè il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Una risposta immunitaria protettiva può non essere raggiunta in tutti i bambini vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

L'efficacia contro la gastroenterite da rotavirus di tipo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] è stata dimostrata in studi clinici. Non è noto il livello di protezione che Rotarix può offrire contro altri sierotipi. Gli studi clinici dai quali sono stati ottenuti i dati di efficacia sono stati condotti in Europa, e in Centro e Sud America (vedere paragrafo 5.1).

Rotarix non protegge contro la gastroenterite causata da germi patogeni diversi dal rotavirus.

Non sono disponibili dati sull'uso di Rotarix per la profilassi post-esposizione.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

Il vaccino contiene saccarosio e sorbitolo come eccipienti. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento del glucosio-galattosio o insufficienza della saccarasi-isomaltasi non devono usare questo vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Rotarix può essere somministrato contemporaneamente ai seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccini contro difterite-tetano-pertosse a cellula intera (DTPw), vaccini contro difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), vaccini contro *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vaccini contro la poliomielite inattivati (IPV), vaccini contro l'epatite B (HBV), vaccino coniugato contro lo pneumococco e vaccino coniugato contro il meningococco di sierogruppo C. Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie e i profili di sicurezza di tutti i vaccini somministrati non vengono influenzati.

La somministrazione concomitante di Rotarix con il vaccino antipoliomielitico orale (OPV) non influenza la risposta immunitaria agli antigeni polio. Sebbene la somministrazione contemporanea di OPV possa ridurre leggermente la risposta immunitaria al vaccino anti-rotavirus, in uno studio clinico che ha coinvolto più di 4.200 soggetti che hanno ricevuto Rotarix contemporaneamente con OPV è stato dimostrato che la protezione clinica contro la gastroenterite grave da rotavirus viene mantenuta.

Non ci sono restrizioni sul consumo di cibo o bevande nei bambini sia prima che dopo la vaccinazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Rotarix non è previsto per l'impiego negli adulti. Pertanto dati sull'uomo circa l'impiego in gravidanza o allattamento non sono disponibili e non sono stati eseguiti studi sulla riproduzione animale.

Sulla base delle prove generate nel corso degli studi clinici l'allattamento al seno non riduce la protezione fornita da Rotarix contro la gastroenterite da rotavirus, pertanto l'allattamento al seno può essere continuato durante il ciclo di vaccinazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici:

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su dati derivati da studi clinici condotti sia con la formulazione liofilizzata sia con la formulazione liquida di Rotarix.

In un totale di quattro studi clinici, sono state somministrate circa 3.800 dosi di Rotarix formulazione liquida a circa 1.900 bambini. Tali studi hanno dimostrato che la sicurezza e il profilo di reattogenicità della formulazione liquida è comparabile alla formulazione liofilizzata.

In un totale di ventitre studi clinici, sono state somministrate circa 106.000 dosi di Rotarix (formulazione liquida o liofilizzata) a circa 51.000 bambini.

In tre studi clinici controllati con placebo (Finlandia, India e Bangladesh), nei quali Rotarix è stato somministrato da solo, (a distanza di tempo dalle somministrazione di vaccini pediatrici di routine), l'incidenza e la gravità degli eventi sollecitati, diarrea, vomito, perdita di appetito, febbre irritabilità e tosse/naso che cola non sono risultati significativamente differenti nel gruppo che ha ricevuto Rotarix rispetto al gruppo trattato con placebo. Con la seconda dose non si è visto un aumento dell'incidenza o della intensità di questi eventi.

In un'analisi aggregata di diciassette studi clinici controllati con placebo (Europa, Nord America, America Latina, Asia, Africa) inclusi studi nei quali Rotarix era co-somministrato con vaccini pediatrici di routine (vedere paragrafo 4.5), le seguenti reazioni avverse sono state considerate come possibilmente correlate alla vaccinazione.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistema organo classe e frequenza:

All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Le frequenze sono state riportate come di seguito:

Molto comuni: ($\geq 1/10$)

Comuni: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comuni: ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Rare: ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Patologie gastrointestinali

Comuni: diarrea

Non comuni: dolore addominale, flatulenza

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: dermatite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: irritabilità

E' stato valutato il rischio di intussuscezione in un ampio studio di sicurezza condotto in America Latina e Finlandia dove sono stati arruolati 63.225 neonati. Questo studio non ha evidenziato un aumento del rischio di intussuscezione nel gruppo Rotarix quando confrontato con il gruppo placebo, come mostrato nella tabella seguente:

Intussuscezione entro 31 giorni dopo la somministrazione di:	Rotarix N=31.673	Placebo N= 31.552	Rischio relativo (95% IC*)
Prima dose	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Seconda dose	5	5	0,99 (0,31;3,21)

*IC: Intervallo di Confidenza

Sicurezza in neonati prematuri

In uno studio clinico, 670 neonati prematuri di 27-36 settimane di gestazione avevano ricevuto Rotarix e 339 avevano ricevuto placebo. La prima dose era stata somministrata a partire dalla sesta settimana dopo la nascita. Eventi avversi gravi sono stati osservati nel 5,1% dei bambini riceventi Rotarix in confronto al 6,8% di quelli riceventi placebo. Sono stati osservati tassi simili di altri eventi avversi sia nei riceventi Rotarix che in quelli riceventi placebo. Non sono stati riportati casi di intussuscezione.

Sicurezza nei neonati effetti da infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

In uno studio clinico, 100 neonati con infezione da HIV hanno ricevuto Rotarix o placebo. Il profilo di sicurezza era simile tra i riceventi Rotarix e placebo.

- Sorveglianza post-marketing:

Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente non è possibile stimare la loro frequenza in maniera attendibile.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Apnea in neonati molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Ematochezia

Nelle esperienze post marketing, casi di intussuscezione sono stati riportati in associazione temporale con Rotarix. La maggior parte dei casi sono stati riportati entro sette giorni dopo la prima dose (vedere paragrafo 4.4)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino contro la diarrea da rotavirus, codice ATC: J07BH01

Efficacia protettiva

Studi clinici sono stati condotti in Europa e America Latina per valutare l'efficacia protettiva di Rotarix contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus, comprese le forme gravi.

Uno studio clinico condotto in Europa ha valutato Rotarix somministrato in 4000 soggetti secondo differenti schedule in vigore in Europa (2, 3 mesi; 2, 4 mesi; 3, 4 mesi, 3, 5 mesi). La gravità della gastroenterite è stata definita in accordo con la scala di Vesikari a 20 punti che valuta il quadro clinico completo della gastroenterite da rotavirus tenendo conto della gravità e della durata della diarrea e del vomito, la gravità della febbre e della disidratazione come anche della necessità di trattamento.

Dopo due dosi di Rotarix, l'efficacia protettiva del vaccino osservata durante il primo e il secondo anno di vita sono presentati nella seguente tabella:

	1° anno di vita Rotarix N=2572; Placebo N=1302 (§)		2° anno di vita Rotarix N=2554; Placebo N=1294 (§)	
Efficacia del vaccino (%) contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus e la forma grave [95% IC]				
Tipo	Qualsiasi livello di gravità	Grave†	Qualsiasi livello di gravità	Grave†
G1P[8]	95,6* [87,9;98,8]	96,4* [85,7;99,6]	82,7* [67,8;91,3]	96,5* [86,2;99,6]
G2P[4]	62,0 [<0,0;94,4]	74,7 [<0,0;99,6]	57,1* [<0,0;82,6]	89,9* [9,4;99,8]
G3P[8]	89,9* [9,5;99,8]	100* [44,8;100]	79,7* [<0,0;98,1]	83,1 [<0,0;99,7]
G4P[8]	88,3* [57,5;97,9]	100* [64,9;100]	69,6 [<0,0;95,3]	87,3* [<0,0;99,7]
G9P[8]	75,6* [51,1;88,5]	94,7* [77,9;99,4]	70,5* [50,7;82,8]	76,8* [50,8;89,7]
Ceppi con genotipo P[8]	88,2* [80,8;93,0]	96,5* [90,6;99,1]	75,7* [65,0;83,4]	87,5* [77,8;93,4]
Ceppi circolanti di Rotavirus	87,1* [79,6;92,1]	95,8* [89,6;98,7]	71,9* [61,2;79,8]	85,6* [75,8;91,9]
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite da rotavirus che richiede osservazione medica [95% IC]				
Ceppi circolanti di Rotavirus		91,8* [84;96,3]		76,2* [63,0;85,0]
Efficacia del vaccino (%) contro l'ospedalizzazione dovuta a gastroenterite da rotavirus [95% IC]				
Ceppi circolanti di Rotavirus		100* [81,8;100]		92,2* [65,6;99,1]

† Gastro-enterite grave definita sulla base di un punteggio della scala Vesikari ≥ 11

(§) Coorte ATP per efficacia

* Statisticamente significativo ($p < 0,05$)

L'efficacia del vaccino durante il primo anno di vita è aumentata progressivamente con l'aumento della gravità della malattia, raggiungendo il 100% (95% IC: 84,7;100) per punteggi sulla scala Vesikari ≥ 17 .

Uno studio clinico condotto in America Latina ha valutato Rotarix in più di 20.000 soggetti. La gravità della gastroenterite è stata definita secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'efficacia protettiva del vaccino osservata contro la gastroenterite grave da rotavirus che richiedeva l'ospedalizzazione e/o una terapia di reidratazione in una struttura medica e l'efficacia tipo specifico del vaccino dopo due dosi di Rotarix sono illustrate nella tabella successiva:

Tipo	Gastroenterite grave da rotavirus (1° anno di vita) Rotarix N=9009;Placebo N=8858 (§)	Gastroenterite grave da rotavirus (2° anno di vita) Rotarix N=7175;Placebo N=7062 (§)
	Efficacia (%) [95% IC]	Efficacia (%) [95% IC]
Tutti i Generi di Rotavirus	84,7* [71,7;92,4]	79,0* [66,4;87,4]
G1P[8]	91,8*	72,4*

	[74,1;98,4]	[34,5;89,9]
G3P[8]	87,7* [8,3;99,7]	71,9 [<0,0;97,1]
G4P[8]	50,8# [<0,0;99,2]	63,1* [0,7;88,2]
G9P[8]	90,6* [61,7;98,9]	87,7* [72,9;95,3]
Ceppi con genotipo P[8]	90,9* [79,2;96,8]	79,5* [67,0;87,9]

(§) Coorte ATP per efficacia

*Statisticamente significativo ($p < 0,05$)

Il numero dei casi sui quali sono state basate le stime di efficacia contro il G4P[8] era molto ridotto (1 caso nel gruppo con Rotarix e 2 casi in quello con Placebo)

Una analisi condotta congiuntamente su cinque studi di efficacia* ha mostrato un'efficacia del 71,4% (IC 95%: 20,1;91,1) contro la gastroenterite grave da rotavirus (punteggio Vesikari ≥ 11) causata dal tipo rotavirus G2P[4] durante il primo anno di vita.

* In questi studi, le stime puntuali e gli intervalli di confidenza erano rispettivamente: 100% (95% IC: -1858,0;100), 100% (95% IC: 21,1;100), 45,4 % (95%IC: -81,5;86,6), 74,7 (IC 95% -386,2;99,6). Non è disponibile una stima puntuale per lo studio rimanente.

Risposta immunitaria

Il meccanismo immunologico mediante il quale Rotarix protegge contro la gastroenterite da rotavirus non è noto completamente. Non è stata stabilita una relazione tra la risposta anticorpale alla vaccinazione contro rotavirus e la protezione contro la gastroenterite da rotavirus.

La tabella seguente mostra la percentuale di soggetti con titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus $\geq 20U/ml$ (mediante metodo ELISA) da uno a due mesi dopo la seconda dose di vaccino o placebo come osservato in diversi studi.

Schedula	Studi condotti in	Vaccino		Placebo	
		N	% $\geq 20U/ml$ [95% IC]	N	% $\geq 20U/ml$ [95% IC]
2, 3 mesi	Francia, Germania	239	82,8 [77,5;87,4]	127	8,7 [4,4;15,0]
2, 4 mesi	Spagna	186	85,5 [79,6;90,2]	89	12,4 [6,3;21,0]
3, 5 mesi	Finlandia, Italia	180	94,4 [90,0;97,3]	114	3,5 [1,0;8,7]
3, 4 mesi	Repubblica Ceca	182	84,6 [78,5;89,5]	90	2,2 [0,3;7,8]
2 da 3 a 4 mesi	America Latina; 11 paesi	393	77,9% [73,8;81,6]	341	15,1% [11,7;19,0]

Risposta immunitaria nei neonati prematuri

In uno studio clinico condotto in neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione, l'immunogenicità di Rotarix è stata valutata in un sottogruppo di 147 soggetti e si è dimostrato che Rotarix è immunogeno in tale popolazione; l'85,7% (95% IC: 79,0;90,9) dei soggetti avevano raggiunto titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus $\geq 20U/ml$ (tramite ELISA) un mese dopo la seconda dose di vaccino.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per dose ripetuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio

Destrano

Sorbitolo

Aminoacidi

mezzo di coltura di Dulbecco modificato (DMEM)

Solvente

Carbonato di calcio

Gomma xantana

Acqua sterile

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la ricostituzione:

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere somministrato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, la conservazione del vaccino ricostituito non deve essere superiore a 24 ore e ad una temperatura tra 2°C e 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 dose di polvere in un contenitore in vetro (vetro tipo I) con un tappo (gomma butile)

1ml di solvente in applicatore **orale** (vetro tipo I) con un tappo a pistone e un cappuccio protettivo (gomma butile)

Adattatore di trasferimento per la ricostituzione (1 dose)

nelle seguenti confezioni

- Confezione da 1 contenitore in vetro di polvere + 1 applicatore **orale** preriempito di solvente
- Confezione da 5 contenitori in vetro di polvere + 5 applicatori **orali** preriempiti di solvente
- Confezione da 10 contenitori in vetro di polvere + 10 applicatori **orali** preriempiti di solvente
- Confezione da 25 contenitori in vetro di polvere + 25 applicatori **orali** preriempiti di solvente

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione dell'applicatore **orale** contenente il solvente, si osserva un deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il solvente deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo aver agitato la siringa per verificare l'assenza di qualunque corpo estraneo e/o cambiamento nell'aspetto fisico prima della ricostituzione.

Il vaccino ricostituito è leggermente più torbido del solvente ed appare di colore bianco latteo.

Anche il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione, per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei e/o cambiamento nell'aspetto fisico.

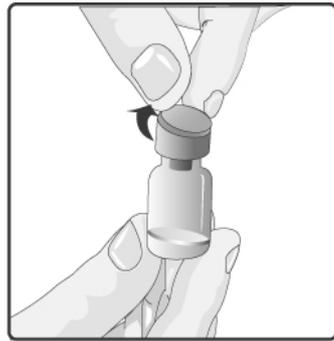
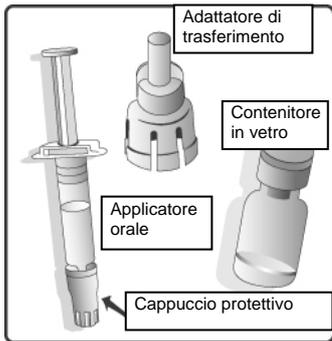
Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Il vaccino non utilizzato ed i materiali di scarto derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

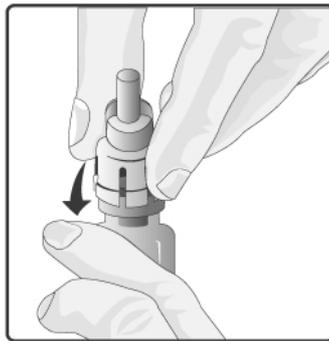
Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione del vaccino:

1. Rimuovere il coperchio di plastica del contenitore in vetro contenente la polvere.
2. Connettere l'adattatore di trasferimento nel contenitore in vetro premendolo verso il basso fino a quando l'adattatore di trasferimento non sia correttamente e saldamente posizionato.
3. Agitare con energia l'applicatore **orale** contenente il solvente. Una volta agitata, la sospensione apparirà come un liquido torbido con un sedimento bianco che si deposita lentamente.
4. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'applicatore **orale**.
5. Connettere l'applicatore **orale** all'adattatore di trasferimento spingendolo con fermezza sul dispositivo.
6. Trasferire l'intero contenuto dell'applicatore **orale** nel contenitore in vetro contenente la polvere.
7. Con l'applicatore **orale** ancora attaccato, agitare il contenitore in vetro ed esaminarlo per assicurarsi della completa sospensione della polvere. Il vaccino ricostituito apparirà più torbido del solo solvente. Questo aspetto è normale.
8. Aspirare l'intero contenuto del flaconcino nell'applicatore **orale**.
9. Rimuovere l'applicatore **orale** dall'adattatore di trasferimento.
10. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare l'intero contenuto dell'applicatore **orale per via orale** (somministrando l'intero contenuto dell'applicatore **orale** all'interno della guancia).
11. **Non iniettare.**

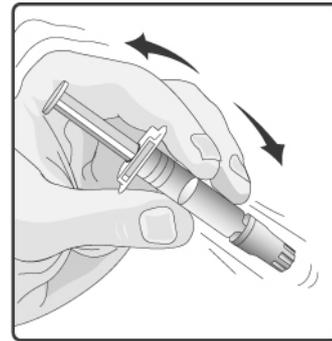
Se il vaccino ricostituito deve essere conservato temporaneamente prima della somministrazione, riposizionare il cappuccio protettivo sull'applicatore **orale**. L'applicatore **orale** contenente il vaccino ricostituito deve essere di nuovo agitato leggermente prima della somministrazione **orale**. **Non iniettare.**



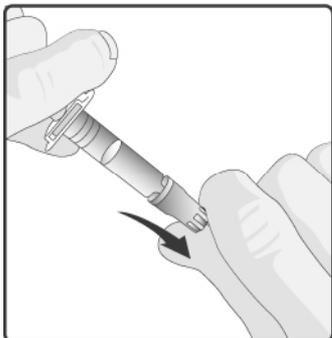
1. Rimuovere il coperchio di plastica del contenitore in vetro contenente la polvere



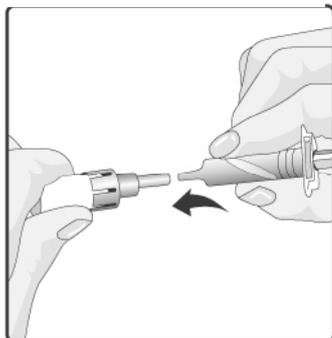
2. Connettere l'adattatore di trasferimento nel contenitore in vetro premendolo verso il basso fino a quando l'adattatore di trasferimento non sia saldamente posizionato sul contenitore in vetro



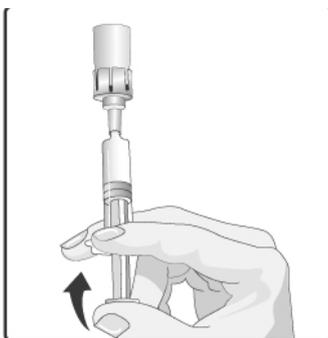
3. Agitare con energia l'applicatore orale contenente il solvente. Una volta agitata, la sospensione apparirà come un liquido torbido con un sedimento bianco che si deposita lentamente.



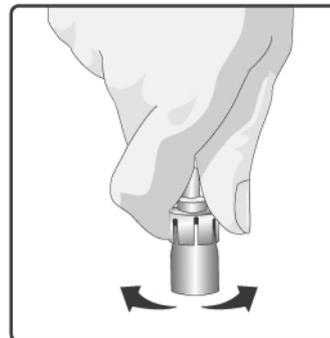
4. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'applicatore orale



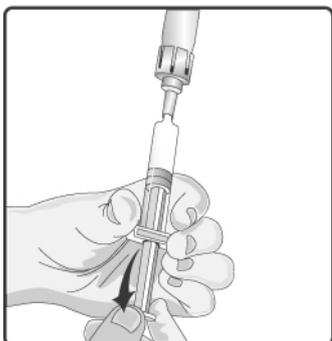
5. Connettere l'applicatore orale all'adattatore di trasferimento spingendolo con fermezza sul dispositivo



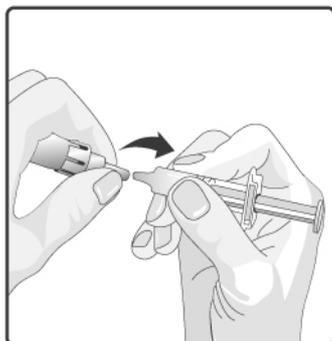
6. Trasferire l'intero contenuto dell'applicatore orale nel contenitore in vetro contenente la polvere.



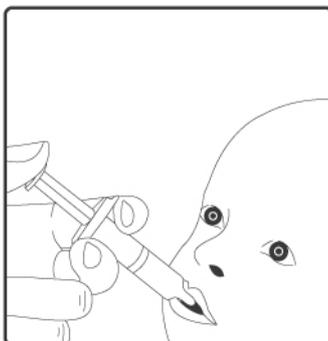
7. Con l'applicatore orale ancora connesso, agitare il contenitore in vetro ed esaminarlo per assicurarsi della completa sospensione della polvere. Il vaccino ricostituito apparirà più torbido del solvente da solo. Questo aspetto è normale.



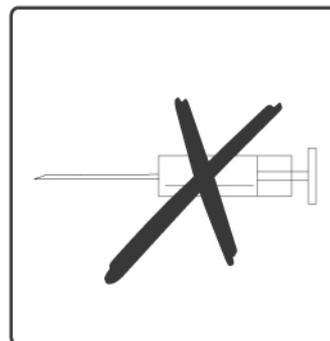
8. Aspirare l'intero contenuto del contenitore in vetro nell'applicatore orale



9. Rimuovere l'applicatore orale dall'adattatore di trasferimento



10. Questo vaccino è solo per somministrazione orale. Il bambino deve essere seduto in una posizione reclinata. Somministrare l'intero contenuto dell'applicatore orale oralmente (somministrando l'intero contenuto dell'applicatore orale nell'interno della guancia).



11. Non iniettare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/330/001
EU/1/05/330/002
EU/1/05/330/003
EU/1/05/330/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rotarix sospensione **orale** in applicatore **orale** preriempito
Vaccino vivo anti Rotavirus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1,5 ml) contiene:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato)* non meno di $10^{6,0}$ CCID₅₀

*Prodotto su linee cellulari Vero

Eccipienti:

Questo prodotto contiene saccarosio 1.073 mg (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione **orale**.

Rotarix è un liquido chiaro e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rotarix è indicato per l'immunizzazione attiva dei bambini a partire dalla sesta settimana di età per la prevenzione della gastroenterite dovuta a infezione da rotavirus (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi clinici è stata dimostrata l'efficacia contro la gastroenterite da rotavirus tipo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

La schedula di somministrazione di Rotarix si deve basare sulle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il ciclo completo della vaccinazione consiste di due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Deve essere osservato un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi. Il ciclo della vaccinazione dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16[°] settimana di età, ma in ogni caso deve essere completato entro le 24 settimane di età.

Rotarix può essere somministrato con la medesima posologia ai neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione (vedere paragrafo 4.8 e 5.1).

Negli studi clinici, lo sputo o il rigurgito del vaccino è stato osservato raramente e in tali situazioni non è mai stata somministrata una dose ulteriore. Tuttavia nell'improbabile caso che il bambino sputi o rigurgiti la maggior parte della dose di vaccino, può essere somministrata una singola dose sostitutiva durante la stessa seduta di vaccinazione.

Si raccomanda che il bambino che riceve una prima dose di Rotarix completi il regime di 2 dosi con Rotarix.

Non ci sono dati sulla sicurezza, sulla immunogenicità o sulla efficacia quando Rotarix viene somministrato come prima dose e un altro vaccino anti rotavirus come seconda dose o viceversa.

Modo di somministrazione

Rotarix è solo per uso **orale**.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipersensibilità dopo precedenti somministrazioni di vaccino anti-rotavirus.

Anamnesi positiva di intussuscezione.

Soggetti con malformazione congenita non corretta del tratto gastrointestinale che possono essere predisposti ad intussuscezione.

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute. La presenza di una infezione lieve non costituisce controindicazione per l'immunizzazione.

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da diarrea o vomito.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' buona pratica clinica che la vaccinazione sia preceduta da un'accurata anamnesi, con particolare attenzione alle controindicazioni, e da un esame clinico.

Non ci sono dati sulla sicurezza e l'efficacia di Rotarix nei bambini con malattie gastrointestinali o ritardi nella crescita. La somministrazione di Rotarix può essere presa in considerazione con cautela in questi bambini qualora, secondo l'opinione del medico, il non effettuare la vaccinazione comporterebbe un rischio superiore.

Sebbene non sia stata stabilita nessuna relazione causale tra la vaccinazione con Rotarix e l'intussuscezione (vedere paragrafo 4.8), gli operatori sanitari, a titolo precauzionale, devono seguire ogni sintomo indicativo di intussuscezione (gravi dolori addominali, vomito persistente, presenza di sangue nelle feci, gonfiore addominale e /o febbre elevata). I genitori/tutori devono essere avvisati di riferire immediatamente tali sintomi.

Non si prevede che le infezioni HIV asintomatiche e lievemente sintomatiche influiscano sulla sicurezza o sull'efficacia di Rotarix. Uno studio clinico condotto su un numero limitato di neonati HIV positivi asintomatici o lievemente sintomatici non ha mostrato l'evidenza di problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di Rotarix nei neonati con immunodeficienza nota o sospetta deve essere basata su una valutazione accurata dei potenziali rischi e benefici.

E' noto che l'escrezione del virus del vaccino avviene con le feci dopo la vaccinazione, con un picco massimo di escrezione intorno al settimo giorno. Le particelle antigeniche virali identificate con il metodo ELISA sono state trovate nel 50% delle feci dopo la prima dose della formulazione liofilizzata di Rotarix e nel 4% delle feci dopo la seconda dose. Quando tali feci sono state analizzate per rivelare la presenza del ceppo virale vaccinale vivo solo il 17% e' risultato positivo. In due studi controllati di confronto, la diffusione del virus vaccinale dopo la vaccinazione con la formulazione liquida di Rotarix era comparabile a quanto osservato dopo la vaccinazione con la formulazione liofilizzata di Rotarix.

Sono stati osservati casi di trasmissione di virus vaccinale escreto nei confronti di contatti sieronegativi, senza che ciò abbia determinato alcun sintomo clinico.

Rotarix deve essere somministrato con cautela in individui che hanno stretti contatti con soggetti immunodeficienti, come ad es. individui con tumori maligni, o che sono, per altri motivi, immunocompromessi o che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva.

Le persone che hanno contatti con bambini recentemente vaccinati devono osservare una stretta igiene personale (ad es. lavare le mani dopo aver cambiato i pannolini dei bambini).

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Una risposta immunitaria protettiva può non essere raggiunta in tutti i bambini vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

L'efficacia contro la gastroenterite da rotavirus di tipo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] è stata dimostrata in studi clinici. Non è noto il livello di protezione che Rotarix può offrire contro altri sierotipi. Gli studi clinici dai quali sono stati ottenuti i dati di efficacia sono stati condotti in Europa, e in Centro e Sud America (vedere paragrafo 5.1).

Rotarix non protegge contro la gastroenterite causata da germi patogeni diversi dal rotavirus.

Non sono disponibili dati sull'uso di Rotarix per la profilassi post-esposizione.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

Il vaccino contiene saccarosio come eccipiente. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento del glucosio-galattosio o insufficienza della saccarasi-isomaltasi non devono usare questo vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Rotarix può essere somministrato contemporaneamente ai seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccini contro difterite-tetano-pertosse a cellula intera (DTPw), vaccini contro difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), vaccini contro *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vaccini contro la poliomielite inattivati (IPV), vaccini contro l'epatite B (HBV), vaccino coniugato contro lo pneumococco e vaccino coniugato contro il meningococco di sierogruppo C. Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie e i profili di sicurezza di tutti i vaccini somministrati non vengono influenzati.

La somministrazione concomitante di Rotarix con il vaccino antipoliomielitico orale (OPV) non influenza la risposta immunitaria agli antigeni polio. Sebbene la somministrazione contemporanea di OPV possa ridurre leggermente la risposta immunitaria al vaccino anti-rotavirus, in uno studio clinico che ha coinvolto più di 4.200 soggetti che hanno ricevuto Rotarix contemporaneamente con OPV è stato dimostrato che la protezione clinica contro la gastroenterite grave da rotavirus viene mantenuta.

Non ci sono restrizioni sul consumo di cibo o bevande nei bambini sia prima che dopo la vaccinazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Rotarix non è previsto per l'impiego negli adulti. Pertanto dati sull'uomo circa l'impiego in gravidanza o allattamento non sono disponibili e non sono stati eseguiti studi sulla riproduzione animale.

Sulla base delle prove generate nel corso degli studi clinici l'allattamento al seno non riduce la protezione fornita da Rotarix contro la gastroenterite da rotavirus, pertanto l'allattamento al seno può essere continuato durante il ciclo di vaccinazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici:

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su dati derivati da studi clinici condotti sia con la formulazione liofilizzata sia con la formulazione liquida di Rotarix.

In un totale di quattro studi clinici, sono state somministrate circa 3.800 dosi di Rotarix formulazione liquida a circa 1.900 bambini. Tali studi hanno dimostrato che la sicurezza e il profilo di reattogenicità della formulazione liquida è comparabile alla formulazione liofilizzata.

In un totale di ventitré studi clinici, sono state somministrate circa 106.000 dosi di Rotarix (formulazione liquida o liofilizzata) a circa 51.000 bambini.

In tre studi clinici controllati con placebo (Finlandia, India e Bangladesh), nei quali Rotarix è stato somministrato da solo, (a distanza di tempo dalle somministrazioni di vaccini pediatrici di routine), l'incidenza e la gravità degli eventi sollecitati, diarrea, vomito, perdita di appetito, febbre, irritabilità e tosse/naso che cola non sono risultati significativamente differenti nel gruppo che ha ricevuto Rotarix rispetto al gruppo trattato con placebo. Con la seconda dose non si è visto un aumento dell'incidenza o della intensità di questi eventi.

In un'analisi aggregata di diciassette studi clinici controllati con placebo (Europa, Nord America, America Latina, Asia, Africa) inclusi studi nei quali Rotarix era co-somministrato con vaccini pediatrici di routine (vedere paragrafo 4.5), le seguenti reazioni avverse sono state considerate come possibilmente correlate alla vaccinazione.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistema organo classe e frequenza:

All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Le frequenze sono state riportate come di seguito:

Molto comuni: ($\geq 1/10$)

Comuni: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comuni: ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Rare: ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Patologie gastrointestinali

Comuni: diarrea

Non comuni: dolore addominale, flatulenza

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: dermatite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: irritabilità

E' stato valutato il rischio di intussuscezione in un ampio studio di sicurezza condotto in America Latina e Finlandia dove sono stati arruolati 63.225 neonati. Questo studio non ha evidenziato un aumento del rischio di intussuscezione nel gruppo Rotarix quando confrontato con il gruppo placebo, come mostrato nella tabella seguente:

Intussuscezione entro 31 giorni dopo la somministrazione di:	Rotarix N=31.673	Placebo N= 31.552	Rischio relativo (95% IC*)
Prima dose	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Seconda dose	5	5	0,99 (0,31;3,21)

*IC: Intervallo di Confidenza

Sicurezza in neonati prematuri

In uno studio clinico, 670 neonati prematuri di 27-36 settimane di gestazione avevano ricevuto Rotarix e 339 avevano ricevuto placebo. La prima dose era stata somministrata a partire dalla sesta settimana dopo la nascita. Eventi avversi gravi sono stati osservati nel 5,1% dei bambini riceventi Rotarix in confronto al 6,8% di quelli riceventi placebo. Sono stati osservati tassi simili di altri eventi avversi sia nei riceventi Rotarix che in quelli riceventi placebo. Non sono stati riportati casi di intussuscezione.

Sicurezza nei neonati effetti da infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

In uno studio clinico, 100 neonati con infezione da HIV hanno ricevuto Rotarix o placebo. Il profilo di sicurezza era simile tra i riceventi Rotarix e placebo.

- Sorveglianza post-marketing:

Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente non è possibile stimare la loro frequenza in maniera attendibile.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Apnea in neonati molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Ematochezia

Nelle esperienze post marketing, casi di intussuscezione sono stati riportati in associazione temporale con Rotarix. La maggior parte dei casi sono stati riportati entro sette giorni dopo la prima dose (vedere paragrafo 4.4)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino contro la diarrea da rotavirus, codice ATC: J07BH01

Efficacia protettiva della formulazione liofilizzata

Studi clinici sono stati condotti in Europa e America Latina per valutare l'efficacia protettiva di Rotarix contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus, comprese le forme gravi.

Uno studio clinico condotto in Europa ha valutato Rotarix somministrato in 4000 soggetti secondo differenti schedule in vigore in Europa (2, 3 mesi; 2, 4 mesi; 3, 4 mesi, 3, 5 mesi). La gravità della gastroenterite è stata definita in accordo con la scala di Vesikari a 20 punti che valuta il quadro clinico completo della gastroenterite da rotavirus tenendo conto della gravità e della durata della diarrea e del vomito, la gravità della febbre e della disidratazione come anche della necessità di trattamento.

Dopo due dosi di Rotarix, l'efficacia protettiva del vaccino osservata durante il primo e il secondo anno di vita sono presentati nella seguente tabella:

		1° anno di vita Rotarix N=2572; Placebo N=1302 (§)		2° anno di vita Rotarix N=2554; Placebo N=1294 (§)	
Efficacia del vaccino (%) contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus e la forma grave [95% IC]					
Tipo	Qualsiasi livello di gravità	Grave†	Qualsiasi livello di gravità	Grave†	
G1P[8]	95,6* [87,9;98,8]	96,4* [85,7;99,6]	82,7* [67,8;91,3]	96,5* [86,2;99,6]	
G2P[4]	62,0 [<0,0;94,4]	74,7 [<0,0;99,6]	57,1* [<0,0;82,6]	89,9* [9,4;99,8]	
G3P[8]	89,9* [9,5;99,8]	100* [44,8;100]	79,7* [<0,0;98,1]	83,1 [<0,0;99,7]	
G4P[8]	88,3* [57,5;97,9]	100* [64,9;100]	69,6 [<0,0;95,3]	87,3* [<0,0;99,7]	
G9P[8]	75,6* [51,1;88,5]	94,7* [77,9;99,4]	70,5* [50,7;82,8]	76,8* [50,8;89,7]	
Ceppi con genotipo P[8]	88,2* [80,8;93,0]	96,5* [90,6;99,1]	75,7* [65,0;83,4]	87,5* [77,8;93,4]	
Ceppi circolanti di Rotavirus	87,1* [79,6;92,1]	95,8* [89,6;98,7]	71,9* [61,2;79,8]	85,6* [75,8;91,9]	
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite da rotavirus che richiede osservazione medica [95% IC]					
Ceppi circolanti di Rotavirus		91,8* [84;96,3]		76,2* [63,0;85,0]	
Efficacia del vaccino (%) contro l'ospedalizzazione dovuta a gastroenterite da rotavirus [95% IC]					
Ceppi circolanti di Rotavirus		100* [81,8;100]		92,2* [65,6;99,1]	

† Gastro-enterite grave definita sulla base di un punteggio della scala Vesikari ≥ 11

(§) Coorte ATP per efficacia

* Statisticamente significativo ($p < 0,05$)

L'efficacia del vaccino durante il primo anno di vita è aumentata progressivamente con l'aumento della gravità della malattia, raggiungendo il 100% (95% IC: 84,7;100) per punteggi sulla scala Vesikari ≥ 17 .

Uno studio clinico condotto in America Latina ha valutato Rotarix in più di 20.000 soggetti. La gravità della gastroenterite è stata definita secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'efficacia protettiva del vaccino osservata contro la gastroenterite grave da rotavirus che richiedeva l'ospedalizzazione e/o una terapia di reidratazione in una struttura medica e l'efficacia tipo specifico del vaccino dopo due dosi di Rotarix sono illustrate nella tabella successiva:

Tipo	Gastroenterite grave da rotavirus (1° anno di vita) Rotarix N=9009;Placebo N=8858(§)	Gastroenterite grave da rotavirus (2° anno di vita) Rotarix N=7175;Placebo N=7062(§)
	Efficacia (%) [95% IC]	Efficacia (%) [95% IC]
Tutti i Generi di Rotavirus	84,7* [71,7;92,4]	79,0* [66,4;87,4]

G1P[8]	91,8* [74,1;98,4]	72,4* [34,5;89,9]
G3P[8]	87,7* [8,3;99,7]	71,9 [<0,0;97,1]
G4P[8]	50,8# [<0,0;99,2]	63,1* [0,7;88,2]
G9P[8]	90,6* [61,7;98,9]	87,7* [72,9;95,3]
Ceppi con genotipo P[8]	90,9* [79,2;96,8]	79,5* [67,0;87,9]

(§) Coorte ATP per efficacia

*Statisticamente significativo ($p < 0,05$)

Il numero dei casi sui quali sono state basate le stime di efficacia contro il G4P[8] era molto ridotto (1 caso nel gruppo con Rotarix e 2 casi in quello con Placebo)

Una analisi condotta congiuntamente su cinque studi di efficacia* ha mostrato un'efficacia del 71,4% (IC 95%: 20,1;91,1) contro la gastroenterite grave da rotavirus (punteggio Vesikari ≥ 11) causata dal tipo rotavirus G2P[4] durante il primo anno di vita.

* In questi studi, le stime puntuali e gli intervalli di confidenza erano rispettivamente: 100% (95% IC: -1858,0;100), 100% (95% IC: 21,1;100), 45,4 % (95%IC: -81,5;86,6), 74,7 % (95% IC: -386,2;99,6). Non è disponibile una stima puntuale per lo studio rimanente.

Efficacia protettiva della formulazione liquida

Poiché la risposta immunitaria osservata dopo 2 dosi di Rotarix formulazione liquida era comparabile alla risposta immunitaria osservata dopo 2 dosi di Rotarix formulazione liofilizzata, i livelli di efficacia del vaccino osservati con la formulazione liofilizzata possono essere estrapolati alla formulazione liquida.

Risposta immunitaria

Il meccanismo immunologico mediante il quale Rotarix protegge contro la gastroenterite da rotavirus non è noto completamente. Non è stata stabilita una relazione tra la risposta anticorpale alla vaccinazione contro rotavirus e la protezione contro la gastroenterite da rotavirus.

La tabella seguente mostra la percentuale di soggetti con titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus $\geq 20U/ml$ (mediante metodo ELISA) da uno a due mesi dopo la seconda dose di vaccino o placebo come osservato in diversi studi con Rotarix formulazione liofilizzata.

Schedula	Studi condotti in	Vaccino		Placebo	
		N	% $\geq 20U/ml$ [95% IC]	N	% $\geq 20U/ml$ [95% IC]
2, 3 mesi	Francia, Germania	239	82,8 [77,5;87,4]	127	8,7 [4,4;15,0]
2, 4 mesi	Spagna	186	85,5 [79,6;90,2]	89	12,4 [6,3;21,0]
3, 5 mesi	Finlandia, Italia	180	94,4 [90,0;97,3]	114	3,5 [1,0;8,7]
3, 4 mesi	Repubblica Ceca	182	84,6 [78,5;89,5]	90	2,2 [0,3;7,8]
2 da 3 a 4 mesi	America Latina; 11 paesi	393	77,9% [73,8;81,6]	341	15,1% [11,7;19,0]

In tre studi controllati di confronto, la risposta immunitaria suscitata da Rotarix formulazione liquida era risultata comparabile a quella suscitata da Rotarix formulazione liofilizzata.

Risposta immunitaria nei neonati prematuri

In uno studio clinico condotto in neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione, l'immunogenicità di Rotarix è stata valutata in un sottogruppo di 147 soggetti e si è dimostrato che Rotarix è immunogeno in tale popolazione; l'85,7% (95% IC: 79,0;90,9) dei soggetti avevano raggiunto titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus ≥ 20 U/ml (tramite ELISA) un mese dopo la seconda dose di vaccino.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per dose ripetuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Di-sodio adipato
mezzo di coltura di Dulbecco modificato (DMEM)
Acqua sterile

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il vaccino deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,5 ml di sospensione orale in un applicatore orale preriempito (vetro tipo I) con un tappo a pistone (gomma butile) e un tappo protettivo (gomma butile) in confezioni da 1, 5, 10 o 25

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la somministrazione **orale**, il vaccino si presenta come un liquido chiaro e incolore, privo di particelle visibili.

Il vaccino è pronto all'uso (non è necessaria ricostituzione o diluizione).

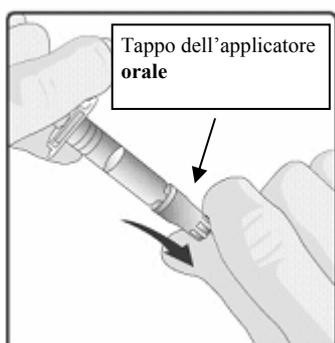
Il vaccino deve essere somministrato **oralmente** senza mescolarlo con nessun altro vaccino o soluzione.

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e/o cambiamenti nell'aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

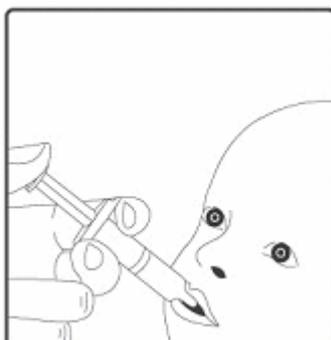
Il vaccino non utilizzato ed i materiali di scarto derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

Istruzioni per la somministrazione del vaccino:

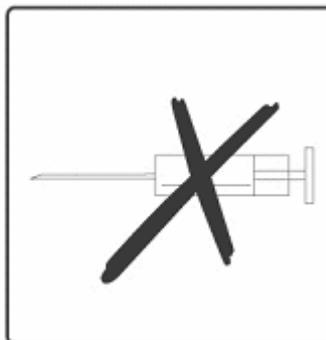
1. Rimuovere il tappo di protezione dall'applicatore **orale**.
2. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare l'intero contenuto dell'applicatore **orale** per via **orale** (ovvero nella bocca del bambino, all'interno della guancia).
3. **Non iniettare**.



1. Rimuove il tappo di protezione dall'applicatore **orale**



2. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare l'intero contenuto dell'applicatore **orale** per via **orale** (ovvero nella bocca del bambino, all'interno della guancia).



3. **Non iniettare**

Smaltire l'applicatore **orale** vuoto e relativo tappo in contenitori biologici approvati in conformità alle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/330/005
EU/1/05/330/006
EU/1/05/330/007
EU/1/05/330/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rotarix sospensione **orale**
Vaccino vivo anti Rotavirus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1,5 ml) contiene:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato)* non meno di $10^{6,0}$ CCID₅₀

*Prodotto su linee cellulari Vero

Eccipiente:

Questo prodotto contiene 1.073 mg di saccarosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione **orale**.

Rotarix è un liquido chiaro e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rotarix è indicato per l'immunizzazione attiva dei bambini a partire dalla sesta settimana di età per la prevenzione della gastroenterite dovuta a infezione da rotavirus (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi clinici è stata dimostrata l'efficacia contro la gastroenterite da rotavirus tipo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

La schedula di somministrazione di Rotarix si deve basare sulle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il ciclo completo della vaccinazione consiste di due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Deve essere osservato un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi. Il ciclo della vaccinazione dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16[°] settimana di età, ma in ogni caso deve essere completato entro le 24 settimane di età.

Rotarix può essere somministrato con la medesima posologia ai neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione (vedere paragrafo 4.8 e 5.1).

Negli studi clinici, lo sputo o il rigurgito del vaccino è stato osservato raramente e in tali situazioni non è mai stata somministrata una dose ulteriore. Tuttavia nell'improbabile caso che il bambino sputi o rigurgiti la maggior parte della dose di vaccino, può essere somministrata una singola dose sostitutiva durante la stessa seduta di vaccinazione.

Si raccomanda che il bambino che riceve una prima dose di Rotarix completi il regime di 2 dosi con Rotarix.

Non ci sono dati sulla sicurezza, sulla immunogenicità o sulla efficacia quando Rotarix viene somministrato come prima dose e un altro vaccino anti rotavirus come seconda dose o viceversa.

Modo di somministrazione

Rotarix è solo per uso **orale**.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipersensibilità dopo precedenti somministrazioni di vaccino anti-rotavirus.

Anamnesi positiva di intussuscezione.

Soggetti con malformazione congenita non corretta del tratto gastrointestinale che possono essere predisposti ad intussuscezione.

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute. La presenza di una infezione lieve non costituisce controindicazione per l'immunizzazione.

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da diarrea o vomito.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' buona pratica clinica che la vaccinazione sia preceduta da un'accurata anamnesi, con particolare attenzione alle controindicazioni, e da un esame clinico.

Non ci sono dati sulla sicurezza e l'efficacia di Rotarix nei bambini con malattie gastrointestinali o ritardi nella crescita. La somministrazione di Rotarix può essere presa in considerazione con cautela in questi bambini qualora, secondo l'opinione del medico, il non effettuare la vaccinazione comporterebbe un rischio superiore.

Sebbene non sia stata stabilita nessuna relazione causale tra la vaccinazione con Rotarix e l'intussuscezione (vedere paragrafo 4.8), gli operatori sanitari, a titolo precauzionale, devono seguire ogni sintomo indicativo di intussuscezione (gravi dolori addominali, vomito persistente, presenza di sangue nelle feci, gonfiore addominale e /o febbre elevata). I genitori/tutori devono essere avvisati di riferire immediatamente tali sintomi.

Non si prevede che le infezioni HIV asintomatiche e lievemente sintomatiche influiscano sulla sicurezza o sull'efficacia di Rotarix. Uno studio clinico condotto su un numero limitato di neonati HIV positivi asintomatici o lievemente sintomatici non ha mostrato l'evidenza di problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di Rotarix nei neonati con immunodeficienza nota o sospetta deve essere basata su una valutazione accurata dei potenziali rischi e benefici.

E' noto che l'escrezione del virus del vaccino avviene con le feci dopo la vaccinazione, con un picco massimo di escrezione intorno al settimo giorno. Le particelle antigeniche virali identificate con il metodo ELISA sono state trovate in circa il 50% delle feci dopo la prima dose di Rotarix formulazione liofilizzata e nel 4% delle feci dopo la seconda dose. Quando tali feci sono state analizzate per rivelare la presenza del ceppo virale vaccinale vivo solo il 17% e' risultato positivo. In due studi controllati di confronto, la diffusione del virus vaccinale dopo la vaccinazione con la formulazione liquida di Rotarix era comparabile a quanto osservato dopo la vaccinazione con la formulazione liofilizzata di Rotarix.

Sono stati osservati casi di trasmissione di virus vaccinale escreto nei confronti di contatti sieronegativi, senza che ciò abbia determinato alcun sintomo clinico.

Rotarix deve essere somministrato con cautela in individui che hanno stretti contatti con soggetti immunodeficienti, come ad es. individui con tumori maligni, o che sono, per altri motivi, immunocompromessi o che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva.

Le persone che hanno contatti con bambini recentemente vaccinati devono osservare una stretta igiene personale (ad es. lavare le mani dopo aver cambiato i pannolini dei bambini).

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Una risposta immunitaria protettiva può non essere raggiunta in tutti i bambini vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

L'efficacia contro la gastroenterite da rotavirus di tipo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] è stata dimostrata in studi clinici. Non è noto il livello di protezione che Rotarix può offrire contro altri sierotipi. Gli studi clinici dai quali sono stati ottenuti i dati di efficacia sono stati condotti in Europa, e in Centro e Sud America (vedere paragrafo 5.1).

Rotarix non protegge contro la gastroenterite causata da germi patogeni diversi dal rotavirus.

Non sono disponibili dati sull'uso di Rotarix per la profilassi post-esposizione.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

Il vaccino contiene saccarosio come eccipiente. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento del glucosio-galattosio o insufficienza della saccarasi-isomaltasi non devono usare questo vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Rotarix può essere somministrato contemporaneamente ai seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccini contro difterite-tetano-pertosse a cellula intera (DTPw), vaccini contro difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), vaccini contro *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vaccini contro la poliomielite inattivati (IPV), vaccini contro l'epatite B (HBV), vaccino coniugato contro lo pneumococco e vaccino coniugato contro il meningococco di sierogruppo C. Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie e i profili di sicurezza di tutti i vaccini somministrati non vengono influenzati.

La somministrazione concomitante di Rotarix con il vaccino antipoliomielitico orale (OPV) non influenza la risposta immunitaria agli antigeni polio. Sebbene la somministrazione contemporanea di OPV possa ridurre leggermente la risposta immunitaria al vaccino anti-rotavirus, in uno studio clinico che ha coinvolto più di 4.200 soggetti che hanno ricevuto Rotarix contemporaneamente con OPV è stato dimostrato che la protezione clinica contro la gastroenterite grave da rotavirus viene mantenuta.

Non ci sono restrizioni sul consumo di cibo o bevande nei bambini sia prima che dopo la vaccinazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Rotarix non è previsto per l'impiego negli adulti. Pertanto dati sull'uomo circa l'impiego in gravidanza o allattamento non sono disponibili e non sono stati eseguiti studi sulla riproduzione animale.

Sulla base delle prove generate nel corso degli studi clinici l'allattamento al seno non riduce la protezione fornita da Rotarix contro la gastroenterite da rotavirus, pertanto l'allattamento al seno può essere continuato durante il ciclo di vaccinazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici:

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su dati derivati da studi clinici condotti sia con la formulazione liofilizzata sia con la formulazione liquida di Rotarix.

In un totale di quattro studi clinici, sono state somministrate circa 3.800 dosi di Rotarix formulazione liquida a circa 1.900 bambini. Tali studi hanno dimostrato che la sicurezza e il profilo di reattogenicità della formulazione liquida è comparabile alla formulazione liofilizzata.

In un totale di ventitre studi clinici, sono state somministrate circa 77.800 dosi di Rotarix(formulazione liquida o liofilizzata) a circa 51.000 bambini.

In tre studi clinici controllati con placebo (Finlandia, India e Bangladesh), nei quali Rotarix è stato somministrato da solo, (a distanza di tempo dalle somministrazioni di vaccini pediatrici di routine). l'incidenza e la gravità degli eventi sollecitati diarrea, vomito, perdita di appetito, febbre, irritabilità e tosse/naso che cola non sono risultati significativamente differenti nel gruppo che ha ricevuto Rotarix rispetto al gruppo trattato con placebo. Con la seconda dose non si è visto un aumento dell'incidenza o della intensità di questi eventi.

In un'analisi aggregata di diciassette studi clinici controllati con placebo (Europa, Nord America, America Latina, Asia, Africa) inclusi studi nei quali Rotarix era co-somministrato con vaccini pediatrici di routine (vedere paragrafo 4.5), le seguenti reazioni avverse sono state considerate come possibilmente correlate alla vaccinazione

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistema organo classe e frequenza:

All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Le frequenze sono state riportate come di seguito:

Molto comuni: ($\geq 1/10$)

Comuni: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comuni: ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Rare: ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Patologie gastrointestinali

Comuni: diarrea

Non comuni: dolore addominale, flatulenza

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: dermatite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: irritabilità

E' stato valutato il rischio di intussuscezione in un ampio studio di sicurezza condotto in America Latina e Finlandia dove sono stati arruolati 63.225 neonati. Questo studio non ha evidenziato un aumento del rischio di intussuscezione nel gruppo Rotarix quando confrontato con il gruppo placebo, come mostrato nella tabella seguente:

Intussuscezione entro 31 giorni dopo la somministrazione di:	Rotarix N=31.673	Placebo N= 31.552	Rischio relativo (95% IC*)
Prima dose	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Seconda dose	5	5	0,99 (0,31;3,21)

*IC: Intervallo di Confidenza

Sicurezza in neonati prematuri

In uno studio clinico, 670 neonati prematuri di 27-36 settimane di gestazione avevano ricevuto Rotarix e 339 avevano ricevuto placebo. La prima dose era stata somministrata a partire dalla sesta settimana dopo la nascita. Eventi avversi gravi sono stati osservati nel 5,1% dei bambini riceventi Rotarix in confronto al 6,8% di quelli riceventi placebo. Sono stati osservati tassi simili di altri eventi avversi sia nei riceventi Rotarix che in quelli riceventi placebo. Non sono stati riportati casi di intussuscezione.

Sicurezza nei neonati effetti da infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

In uno studio clinico, 100 neonati con infezione da HIV hanno ricevuto Rotarix o placebo. Il profilo di sicurezza era simile tra i riceventi Rotarix e placebo.

- Sorveglianza post-marketing:

Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente non è possibile stimare la loro frequenza in maniera attendibile.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Apnea in neonati molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Ematochezia

Nelle esperienze post marketing, casi di intussuscezione sono stati riportati in associazione temporale con Rotarix. La maggior parte dei casi sono stati riportati entro sette giorni dopo la prima dose (vedere paragrafo 4.4)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino rotavirus diarrea, codice ATC: J07BH01

Efficacia protettiva della formulazione liofilizzata

Studi clinici sono stati condotti in Europa e America Latina per valutare l'efficacia protettiva di Rotarix contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus, comprese le forme gravi.

Uno studio clinico condotto in Europa ha valutato Rotarix somministrato in 4000 soggetti secondo differenti schedule in vigore in Europa (2, 3 mesi; 2, 4 mesi; 3, 4 mesi, 3, 5 mesi). La gravità della gastroenterite è stata definita in accordo con la scala di Vesikari a 20 punti che valuta il quadro clinico completo della gastroenterite da rotavirus tenendo conto della gravità e della durata della diarrea e del vomito, la gravità della febbre e della disidratazione come anche della necessità di trattamento.

Dopo due dosi di Rotarix, l'efficacia protettiva del vaccino osservata durante il primo e il secondo anno di vita sono presentati nella seguente tabella:

		1° anno di vita Rotarix N=2572; Placebo N=1302 (§)		2° anno di vita Rotarix N=2554; Placebo N=1294 (§)	
Efficacia del vaccino (%) contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus e la forma grave [95% IC]					
Tipo	Qualsiasi livello di gravità	Grave†	Qualsiasi livello di gravità	Grave†	
G1P[8]	95,6* [87,9;98,8]	96,4* [85,7;99,6]	82,7* [67,8;91,3]	96,5* [86,2;99,6]	
G2P[4]	62,0 [<0,0;94,4]	74,7 [<0,0;99,6]	57,1* [<0,0;82,6]	89,9* [9,4;99,8]	
G3P[8]	89,9* [9,5;99,8]	100* [44,8;100]	79,7* [<0,0;98,1]	83,1 [<0,0;99,7]	
G4P[8]	88,3* [57,5;97,9]	100* [64,9;100]	69,6 [<0,0;95,3]	87,3* [<0,0;99,7]	
G9P[8]	75,6* [51,1;88,5]	94,7* [77,9;99,4]	70,5* [50,7;82,8]	76,8* [50,8;89,7]	
Ceppi con genotipo P[8]	88,2* [80,8;93,0]	96,5* [90,6;99,1]	75,7* [65,0;83,4]	87,5* [77,8;93,4]	
Ceppi circolanti di Rotavirus	87,1* [79,6;92,1]	95,8* [89,6;98,7]	71,9* [61,2;79,8]	85,6* [75,8;91,9]	
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite da rotavirus che richiede osservazione medica [95% IC]					
Ceppi circolanti di Rotavirus		91,8* [84;96,3]		76,2* [63,0;85,0]	
Efficacia del vaccino (%) contro l'ospedalizzazione dovuta a gastroenterite da rotavirus [95% IC]					
Ceppi circolanti di Rotavirus		100* [81,8;100]		92,2* [65,6;99,1]	

† Gastro-enterite grave definita sulla base di un punteggio della scala Vesikari ≥ 11

(§) Coorte ATP per efficacia

* Statisticamente significativo ($p < 0,05$)

L'efficacia del vaccino durante il primo anno di vita è aumentata progressivamente con l'aumento della gravità della malattia, raggiungendo il 100% (95% IC: 84,7;100) per punteggi sulla scala Vesikari ≥ 17 .

Uno studio clinico condotto in America Latina ha valutato Rotarix in più di 20.000 soggetti. La gravità della gastroenterite è stata definita secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'efficacia protettiva del vaccino osservata contro la gastroenterite grave da rotavirus che richiedeva l'ospedalizzazione e/o una terapia di reidratazione in una struttura medica e l'efficacia tipo specifico del vaccino dopo due dosi di Rotarix sono illustrate nella tabella successiva:

Tipo	Gastroenterite grave da rotavirus (1° anno di vita) Rotarix N=9009;Placebo N=8858 (§)	Gastroenterite grave da rotavirus (2° anno di vita) Rotarix N=7175;Placebo N=7062 (§)
	Efficacia (%) [95% IC]	Efficacia (%) [95% IC]
Tutti i Generi di Rotavirus	84,7* [71,7;92,4]	79,0* [66,4;87,4]
G1P[8]	91,8*	72,4*

	[74,1;98,4]	[34,5;89,9]
G3P[8]	87,7* [8,3;99,7]	71,9 [<0,0;97,1]
G4P[8]	50,8# [<0,0;99,2]	63,1* [0,7;88,2]
G9P[8]	90,6* [61,7;98,9]	87,7* [72,9;95,3]
Ceppi con genotipo P[8]	90,9* [79,2;96,8]	79,5* [67,0;87,9]

(§) Coorte ATP per efficacia

*Statisticamente significativo ($p < 0,05$)

Il numero dei casi sui quali sono state basate le stime di efficacia contro il G4P[8] era molto ridotto (1 caso nel gruppo con Rotarix e 2 casi in quello con Placebo)

Una analisi condotta congiuntamente su cinque studi di efficacia* ha mostrato un'efficacia del 71,4% (IC 95%: 20,1;91,1) contro la gastroenterite grave da rotavirus (punteggio Vesikari ≥ 11) causata dal tipo rotavirus G2P[4] durante il primo anno di vita.

* In questi studi, le stime puntuali e gli intervalli di confidenza erano rispettivamente: 100% (95% IC: -1858,0;100), 100% (95% IC: 21,1;100), 45,4 % (95%IC: -81,5;86,6), 74,7 % (95% IC: -386,2;99,6). Non è disponibile una stima puntuale per lo studio rimanente.

Efficacia protettiva della formulazione liquida

Poiché la risposta immunitaria osservata dopo 2 dosi di Rotarix formulazione liquida era comparabile alla risposta immunitaria osservata dopo 2 dosi di Rotarix formulazione liofilizzata, i livelli di efficacia del vaccino osservati con la formulazione liofilizzata possono essere estrapolati alla formulazione liquida.

Risposta immunitaria

Il meccanismo immunologico mediante il quale Rotarix protegge contro la gastroenterite da rotavirus non è noto completamente. Non è stata stabilita una relazione tra la risposta anticorpale alla vaccinazione contro rotavirus e la protezione contro la gastroenterite da rotavirus.

La tabella seguente mostra la percentuale di soggetti con titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus ≥ 20 U/ml (mediante metodo ELISA) da uno a due mesi dopo la seconda dose di vaccino o placebo come osservato in diversi studi con Rotarix formulazione liofilizzata.

Schedula	Studi condotti in	Vaccino		Placebo	
		N	% ≥ 20 U/ml [95% IC]	N	% ≥ 20 U/ml [95% IC]
2, 3 mesi	Francia, Germania	239	82,8 [77,5;87,4]	127	8,7 [4,4;15,0]
2, 4 mesi	Spagna	186	85,5 [79,6;90,2]	89	12,4 [6,3;21,0]
3, 5 mesi	Finlandia, Italia	180	94,4 [90,0;97,3]	114	3,5 [1,0;8,7]
3, 4 mesi	Repubblica Ceca	182	84,6 [78,5;89,5]	90	2,2 [0,3;7,8]
2 da 3 a 4 mesi	America Latina; 11 paesi	393	77,9% [73,8;81,6]	341	15,1% [11,7;19,0]

In tre studi controllati di confronto, la risposta immunitaria suscitata da Rotarix formulazione liquida era risultata comparabile a quella suscitata da Rotarix formulazione liofilizzata.

Risposta immunitaria nei neonati prematuri

In uno studio clinico condotto in neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione, l'immunogenicità di Rotarix è stata valutata in un sottogruppo di 147 soggetti e si è dimostrato che Rotarix è immunogeno in tale popolazione; l'85,7% (95% IC: 79,0;90,9) dei soggetti avevano raggiunto titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus ≥ 20 U/ml (tramite ELISA) un mese dopo la seconda dose di vaccino.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per dose ripetuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Di-sodio adipato
mezzo di coltura di Dulbecco modificato (DMEM)
Acqua sterile

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.
Il vaccino deve essere usato immediatamente dopo l'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,5 ml di sospensione **orale** in un tubo spremibile (polietilene) fornito di un sigillo e un tappo (polipropilene) in confezioni da 1, 10 o 50

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la somministrazione **orale**, il vaccino si presenta come un liquido chiaro e incolore, privo di particelle visibili.

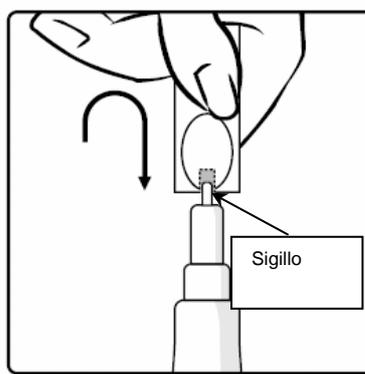
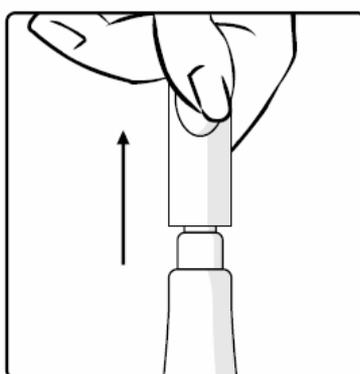
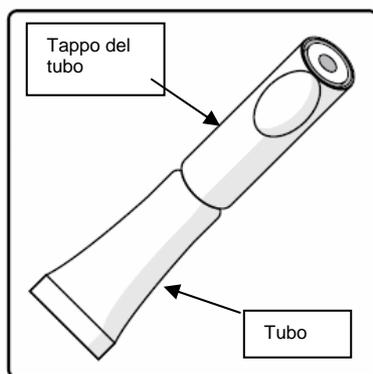
Il vaccino è pronto all'uso (non è necessaria ricostituzione o diluizione).
Il vaccino deve essere somministrato **oralmente** senza mescolarlo con nessun altro vaccino o soluzione.

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e/o cambiamenti nell'aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Il vaccino non utilizzato ed i materiali di scarto derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

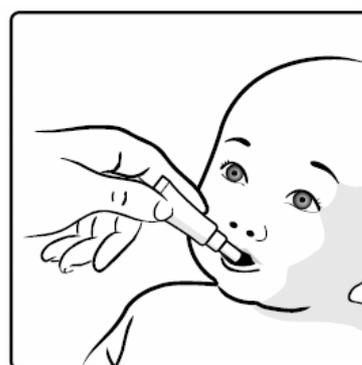
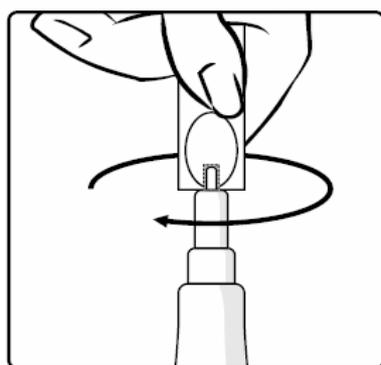
Istruzioni per la somministrazione del vaccino:

1. Togliere il tappo dalla parte superiore del tubo.
2. Capovolgere il tappo e ricollocarlo verticalmente sopra il sigillo come raffigurato nel diagramma.
3. Torcere il tappo per rimuovere il sigillo (non strapparlo) lasciando un foro attraverso il quale possa essere espulso il vaccino.
4. Assicurarsi che il sigillo sia stato rimosso correttamente. Deve essere chiaramente visibile un foro sull'estremità del tubo e il sigillo deve essere all'interno della parte superiore del tappo del tubo. Nel caso in cui il sigillo sia spinto accidentalmente all'interno del tubo, scartare il vaccino. Questa è solo una precauzione poiché è improbabile che il sigillo possa essere espulso dal tubo durante la somministrazione del vaccino.
5. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare per via **orale** (ovvero nella bocca del bambino, all'interno della guancia) l'intero contenuto del tubo spremendo delicatamente il tubo più volte. (Una goccia residua può rimanere nella punta del tubo).



1. Togliere il tappo dalla parte superiore del tubo

2. Capovolgere il tappo e ricollocarlo verticalmente sopra il sigillo come raffigurato nel diagramma.



3. Torcere il tappo per rimuovere il sigillo (non strapparlo) lasciando un foro attraverso il quale possa essere espulso il vaccino.

4. Assicurarsi che il sigillo sia stato rimosso correttamente. Deve essere chiaramente visibile un foro sull'estremità del tubo e il sigillo deve essere all'interno della parte superiore del tappo del tubo. Nel caso in cui il sigillo sia spinto accidentalmente all'interno del tubo, scartare il vaccino. Questa è solo una precauzione poiché è improbabile che il sigillo possa essere espulso dal tubo durante la somministrazione del vaccino.

5. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare per via **orale** (ovvero nella bocca del bambino, all'interno della guancia) l'intero contenuto del tubo spremendo delicatamente il tubo più volte. (Una goccia residua può rimanere nella punta del tubo).

Smaltire il tubo vuoto e il tappo in contenitori biologici approvati in conformità alle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/330/009
EU/1/05/330/010
EU/1/05/330/011

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 Febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgio

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgio

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Rilascio ufficiale dei lotti: in conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 3 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel Piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 4 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del

successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione dei rischi)
- su richiesta dell'EMA

Per far fronte alla presenza di circovirus porcino tipo 1 (PCV-1) in Rotarix, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna a:

- Sviluppare un vaccino che non contenga PCV secondo quanto stabilito da un piano di implementazione che deve essere concordato con il CHMP.
Il piano deve essere sottomesso non più tardi del 31 Dicembre 2010
- Fornire aggiornamenti su base semestrale in merito ai progressi

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO
CONTENITORE IN VETRO CON APPLICATORE ORALE E ADATTATORE DI
TRASFERIMENTO, CONFEZIONE DA 1, 5, 10 O 25**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rotarix polvere e solvente per sospensione **orale**
Vaccino vivo contro il rotavirus

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Dopo la ricostituzione, 1 dose (1ml) contiene:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato)* non meno di $10^{6,0}$ CCID₅₀

*Prodotto su linee cellulari Vero

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: saccarosio, sorbitolo

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione **orale**

1 contenitore in vetro: polvere
1 applicatore **orale**: solvente
1 adattatore di trasferimento
1 dose (1ml)

5 contenitori in vetro: polvere
5 applicatori **orali**: solvente
5 adattatori di trasferimento
5 x 1 dose (1ml)

10 contenitori in vetro: polvere
10 applicatori **orali**: solvente
10 adattatori di trasferimento
10 x 1 dose (1ml)

25 contenitori in vetro: polvere
25 applicatori **orali**: solvente
25 adattatori di trasferimento
25 x 1 dose (1ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso **orale**

Non iniettare!

Agitare prima dell'uso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/ 1/05/330/001 – confezione da 1 (contenitore in vetro + applicatore **orale** + adattatore di trasferimento)

EU/1/05/330/002 – confezione da 5 (contenitore in vetro + applicatore **orale** + adattatore di trasferimento)

EU/1/05/330/003 – confezione da 10 (contenitore in vetro + applicatore **orale** + adattatore di trasferimento)

EU/1/05/330/004 – confezione da 25 (contenitore in vetro + applicatore **orale** + adattatore di trasferimento)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER
APPLICATORE ORALE CON SOLVENTE PER LA RICOSTITUZIONE CON POLVERE**

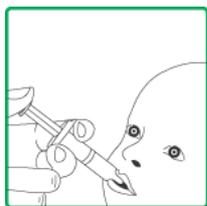
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
CONTENITORE IN VETRO CON POLVERE PER RICOSTITUZIONE CON SOLVENTE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rotarix
Polvere per sospensione **orale**
Vaccino vivo contro rotavirus
Uso **orale**

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
APPLICATORE ORALE CON SOLVENTE PER RICOSTITUZIONE CON POLVERE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Rotarix
Uso **orale**

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (1ml)

6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
APPLICATORE ORALE PRE-RIEMPITO, CONFEZIONI DA 1, 5, 10 O 25**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rotarix sospensione **orale** in applicatore **orale** preriempito
Vaccino vivo contro il rotavirus

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 dose (1,5ml) contiene:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato) non meno di $10^{6,0}$ CCID₅₀

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione **orale** in applicatore **orale** pre-riempito
1 applicatore **orale** pre-riempito
1 dose (1,5ml)

5 applicatori **orali** pre-riempiti
5 x 1 dose (1,5ml)

10 applicatori **orali** pre-riempiti
10 x 1 dose (1,5ml)

25 applicatori **orali** pre-riempiti
25 x 1 dose (1,5ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso **orale**

Non iniettare!

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Pronto all'uso
Non richiede ricostituzione

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/330/005 - confezione da 1 applicatore orale pre-riempito
EU/1/05/330/006 - confezione da 5 applicatori orali pre-riempiti
EU/1/05/330/007 - confezione da 10 applicatori orali pre-riempiti
EU/1/05/330/008 - confezione da 25 applicatori orali pre-riempiti

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
TUBO, CONFEZIONI DA 1, 10 o 50**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rotarix sospensione **orale**
Vaccino vivo contro il rotavirus

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 dose (1,5ml) contiene:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato) non meno di $10^{6,0}$ CCID₅₀

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Saccarosio

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione **orale**

1 tubo

1 dose (1,5ml)

10 tubi

10 x 1 dose (1.5ml)

50 tubi

50 x 1 dose (1,5ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso **orale**

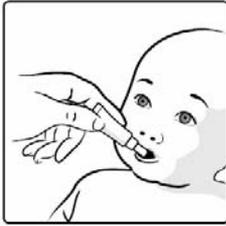
Non iniettare!

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO



SOLO PER USO ORALE

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/330/009 - confezione da 1 tubo

EU/1/05/330/010 - confezione da 10 tubi

EU/1/05/330/011 - confezione da 50 tubi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER
APPLICATORE ORALE PRE-RIEMPITO**

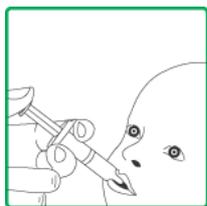
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. ALTRO



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
APPLICATORE ORALE PRE-RIEMPITO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rotarix
Sospensione **orale**
Vaccino rotavirus, vivo
Uso **orale**

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (1,5ml)

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
TUBO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Rotarix
Sospensione **orale**
Vaccino rotavirus, vivo
Uso **orale**

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (1,5ml)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Rotarix polvere e solvente per sospensione orale Vaccino vivo contro il rotavirus

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto per il suo bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Rotarix e a che cosa serve
2. Prima che il bambino riceva Rotarix
3. Come viene somministrato Rotarix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rotarix
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ROTARIX E A CHE COSA SERVE

Rotarix è un vaccino contenente rotavirus umano vivo attenuato, che aiuta a proteggere il suo bambino, a partire dall'età di 6 settimane, dalla gastroenterite (diarrea e vomito) causata da infezione da rotavirus.

L'infezione da rotavirus è la causa più comune della diarrea grave nei neonati e nei bambini più piccoli.

Il rotavirus si propaga facilmente attraverso il contatto tra le mani e la bocca successivo al contatto con le feci di una persona infetta. La maggior parte dei bambini con diarrea da rotavirus guariscono spontaneamente. Tuttavia, alcuni bambini si ammalano gravemente con vomito frequente, diarrea e perdita di liquidi pericolosa per la vita, che richiede ricovero ospedaliero.

Quando un bambino viene vaccinato, il sistema immunitario (difese naturali del corpo) svilupperà anticorpi contro i tipi di rotavirus più comuni. Questi anticorpi proteggono contro la malattia causata da questi tipi di rotavirus.

Come con tutti i vaccini, Rotarix può non proteggere completamente tutti i bambini che sono stati vaccinati contro le infezioni da rotavirus.

2. PRIMA CHE IL BAMBINO RICEVA ROTARIX

Rotarix non deve essere somministrato:

- se il bambino ha precedentemente avuto una reazione allergica dovuta a vaccini contro il rotavirus o a qualsiasi altro componente contenuto in Rotarix. Il principio attivo e gli altri componenti di Rotarix sono elencati alla fine di questo foglio. Segni di una reazione allergica possono includere rash cutaneo pruriginoso, respiro affannoso e gonfiore del viso o della lingua;
- Se il bambino ha precedentemente avuto intussuscezione (una ostruzione dell'intestino nella quale un tratto d'intestino viene avvolto da un altro tratto intestinale);
- Se il bambino è nato con una malformazione dell'intestino che potrebbe condurre ad intussuscezione;
- Se il bambino ha un'infezione grave con temperatura elevata, potrebbe essere necessario posticipare la vaccinazione fino a dopo la guarigione. Un'infezione lieve come un raffreddore non dovrebbe costituire un problema, ma comunque ne parli prima con il medico;

- Se il bambino ha diarrea o vomito, potrebbe essere necessario posticipare la vaccinazione fino a dopo la guarigione.

Faccia particolare attenzione con Rotarix:

Prima che il suo bambino riceva Rotarix informi il medico o il professionista sanitario selui/lei:

- è a stretto contatto con un familiare che ha un sistema immunitario indebolito, cioè una persona con il cancro o che sta assumendo medicinali che potrebbero indebolire il sistema immunitario
- ha qualsiasi patologia al sistema gastrointestinale
- non ha aumentato il peso o non è cresciuto come si dovrebbe
- ha qualsiasi malattia o sta assumendo qualsiasi medicinale che riduca la sua resistenza alle infezioni

Dopo che il bambino ha ricevuto Rotarix, contatti subito il suo medico /professionista sanitario se il bambino manifesta dolore allo stomaco, vomito persistente, sangue nelle feci, la pancia gonfia e / o febbre alta.

Come sempre, si prega di aver cura di lavarsi accuratamente le mani dopo aver cambiato pannolini sporchi.

Assunzione di Rotarix con altri medicinali

Informi il medico se il bambino sta assumendo o ha di recente assunto altri medicinali, inclusi medicinali che non hanno bisogno di prescrizione o se ha di recente ricevuto altre vaccinazioni.

Rotarix può essere somministrato al bambino contemporaneamente ad altri vaccini solitamente raccomandati, quali vaccini antidifterite, tetano, pertosse (tosse convulsa), *Haemophilus influenzae* di tipo b, polio orale o inattivato, epatite B, come pure vaccini coniugati anti-pneumococco e anti-meningococco sierogruppo C.

Assunzione di Rotarix con cibi e bevande

Non ci sono restrizioni sull'assunzione di cibi o bevande per il suo bambino né prima né dopo la vaccinazione.

Allattamento

Sulla base dell'evidenza generata negli studi clinici l'allattamento al seno non riduce la protezione offerta da Rotarix contro la gastroenterite da rotavirus. Pertanto l'allattamento al seno può essere continuato durante il ciclo di vaccinazione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Rotarix

Se il medico ha diagnosticato al bambino che sta per essere vaccinato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di somministrare il vaccino.

3. COME VIENE SOMMINISTRATO ROTARIX

Il medico o l'infermiere/a somministrerà la dose raccomandata di Rotarix al suo bambino. Il vaccino (1 ml di liquido) verrà somministrato per via **orale**. In nessun caso questo vaccino deve essere somministrato tramite iniezione.

Il suo bambino riceverà due dosi di questo vaccino. Ogni dose verrà somministrata separatamente, con un intervallo minimo di 4 settimane tra le due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Le due dosi del vaccino devono essere somministrate entro le 24 settimane di età, tuttavia sarebbe preferibile che venissero somministrate prima delle 16 settimane d'età.

Rotarix può essere somministrato nei bambini, che erano nati prematuri, secondo lo stesso ciclo di vaccinazione, a condizione che la gravidanza sia durata almeno 27 settimane.

Nel caso in cui il suo bambino sputi o rigurgiti la maggior parte della dose del vaccino, può essere somministrata una dose ulteriore durante la stessa seduta di vaccinazione.

Quando Rotarix viene somministrato al bambino come prima dose, si raccomanda che venga somministrato Rotarix (e non un altro vaccino anti -rotavirus) anche come seconda dose.

E' importante che lei segua le istruzioni del medico o dell'infermiere/a per quanto riguarda le visite successive. Se si dimentica di tornare dal medico come prefissato, chieda consiglio al suo medico.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Rotarix può causare effetti indesiderati sebbene questi non si verifichino in tutti i bambini.

I seguenti effetti indesiderati si sono manifestati durante gli studi clinici con Rotarix:

- ◆ Comuni (questi si possono verificare fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):
 - diarrea/irritabilità
 - ◆ Non comuni (questi si possono verificare fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):
 - dolore addominale, flatulenza
- infiammazione della pelle

Effetti indesiderati che sono stati riportati durante la commercializzazione di Rotarix includono:

- sangue nelle feci
- in bambini nati molto prematuri (alla 28esima settimana di gestazione o prima) si possono verificare per 2-3 giorni dopo la vaccinazione, intervalli tra i respiri più lunghi del normale.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE ROTARIX

Tenere Rotarix fuori della portata e della vista dei bambini.

Non usi Rotarix dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Dopo la ricostituzione, il vaccino contenuto nell'applicatore **orale** deve essere somministrato immediatamente. Se il vaccino ricostituito non viene utilizzato entro 24 ore, deve essere eliminato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Rotarix

- I principi attivi sono:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato)*

non meno di 10^{6,0} CCID₅₀

*Prodotto su linee cellulari Vero

- Gli altri eccipienti di Rotarix sono:

Polvere: saccarosio, destrano, sorbitolo, aminoacidi, mezzo di coltura di Dulbecco modificato (DMEM)

Solvente: carbonato di calcio, gomma xantana, acqua sterile

Descrizione dell'aspetto di Rotarix e contenuto della confezione

Polvere e solvente per sospensione **orale**

Rotarix viene fornito come polvere biancastra, in un contenitore di vetro da dose singola e un applicatore **orale** separato di solvente che contiene un sedimento bianco che si deposita lentamente a contatto con un surnatante incolore. Viene fornito anche un adattatore di trasferimento, che permette di trasferire facilmente il solvente nel contenitore di vetro contenente la polvere per miscelare i differenti componenti del vaccino.

Entrambi i componenti devono essere miscelati insieme prima che il bambino riceva il vaccino. Il vaccino miscelato avrà un aspetto più torbido rispetto al solo solvente.

Rotarix è disponibile in confezioni (flaconcino + siringa preriempita) da 1, 5, 10 e 25 dosi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano in commercio.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgio

Per ulteriori informazioni su Rotarix, contatti il rappresentante locale del titolare della autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
София 1408
Тел. + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

Smith Kline & French Portuguesa, Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici e operatori sanitari:

Durante la conservazione dell'applicatore **orale** contenente il solvente, si osserva un deposito bianco ed un surnatante limpido. Il solvente deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo aver agitato la siringa per verificare l'assenza di qualunque corpo estraneo e/o cambiamento nell'aspetto fisico prima della ricostituzione.

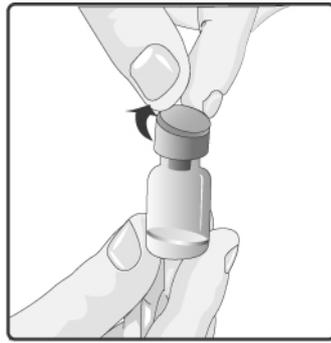
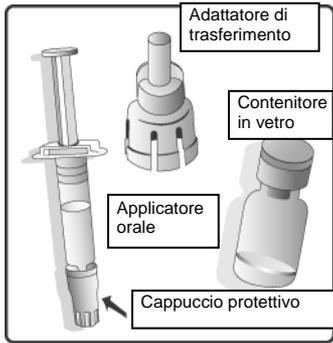
Il vaccino ricostituito è leggermente più torbido del solvente ed appare di colore bianco latteo. Anche il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione, per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei e/o cambiamento nell'aspetto fisico.

Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino. Il vaccino non utilizzato ed i materiali di scarto derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

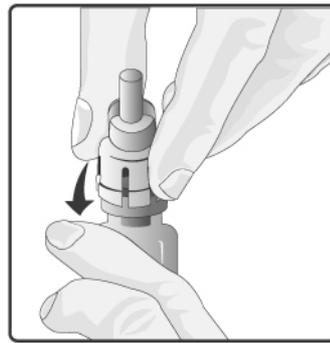
Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione del vaccino:

1. Rimuovere il coperchio di plastica del contenitore in vetro contenente la polvere
2. Connettere l'adattatore di trasferimento nel contenitore in vetro premendolo verso il basso fino a quando l'adattatore di trasferimento non sia correttamente e saldamente posizionato
3. Agitare con energia l'applicatore **orale** contenente il solvente. Una volta agitata, la sospensione apparirà come un liquido torbido con un sedimento bianco che si deposita lentamente.
4. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'applicatore **orale**
5. Connettere l'applicatore **orale** all'adattatore di trasferimento spingendolo con fermezza sul dispositivo
6. Trasferire l'intero contenuto dell'applicatore **orale** nel contenitore in vetro contenente la polvere liofilizzata
7. Con l'applicatore **orale** ancora attaccato, agitare il contenitore in vetro ed esaminarlo per assicurarsi della completa sospensione della polvere. Il vaccino ricostituito apparirà più torbido del solo solvente. Questo aspetto è normale.
8. Aspirare l'intero contenuto del flaconcino nell'applicatore **orale**.
9. Rimuovere l'applicatore **orale** dall'adattatore di trasferimento.
10. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare l'intero contenuto dell'applicatore **orale per via orale** (somministrando l'intero contenuto dell'applicatore **orale** all'interno della guancia).
11. **Non iniettare.**

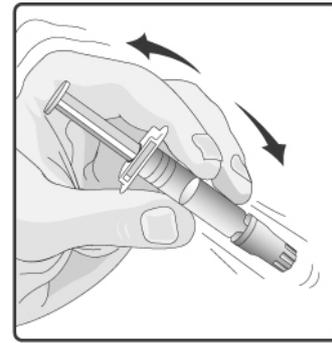
Se il vaccino ricostituito deve essere conservato temporaneamente prima della somministrazione, riposizionare il cappuccio protettivo sull'applicatore **orale**. L'applicatore **orale** contenente il vaccino ricostituito deve essere di nuovo agitato leggermente prima della somministrazione **orale**. **Non iniettare.**



1. Rimuovere il coperchio di plastica del contenitore in vetro contenente la polvere



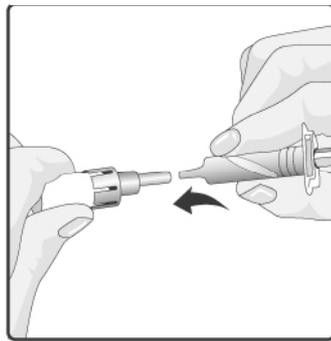
2. Connettere l'adattatore di trasferimento nel contenitore in vetro premendolo verso il basso fino a quando l'adattatore di trasferimento non sia saldamente posizionato sul contenitore in vetro



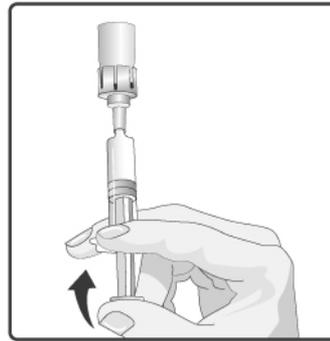
3. Agitare con energia l'applicatore orale contenente il solvente. Una volta agitata, la sospensione apparirà come un liquido torbido con un sedimento bianco che si deposita lentamente.



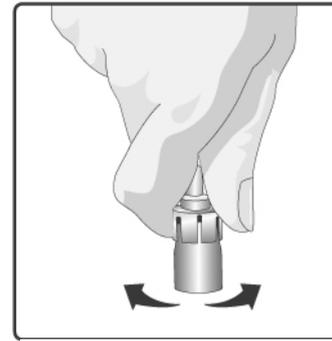
4. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'applicatore orale



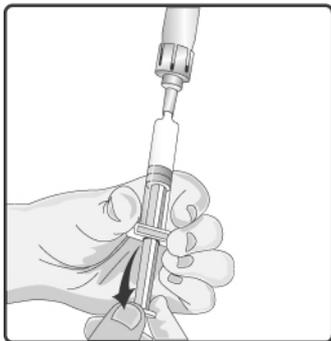
5. Connettere l'applicatore orale all'adattatore di trasferimento spingendolo con fermezza sul dispositivo



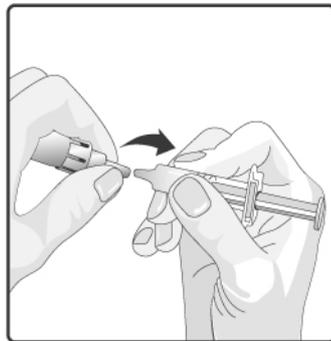
6. Trasferire l'intero contenuto dell'applicatore orale nel contenitore in vetro contenente la polvere.



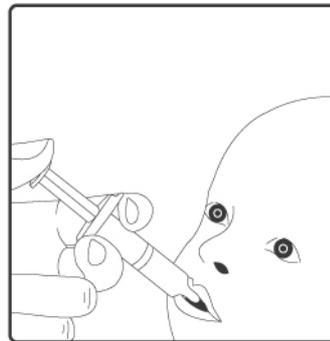
7. Con l'applicatore orale ancora connesso al contenitore in vetro ed esaminare la sospensione per assicurarsi della completa sospensione della polvere. Il vaccino ricostituito apparirà più torbido del solvente da solo. Questo aspetto è normale.



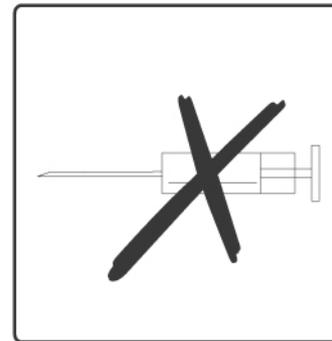
8. Aspirare l'intero contenuto del contenitore in vetro nell'applicatore orale



9. Rimuovere l'applicatore orale dall'adattatore di trasferimento



10. Questo vaccino è solo per somministrazione orale. Il bambino deve essere seduto in una posizione reclinata. Somministrare l'intero contenuto dell'applicatore orale oralmente (somministrando l'intero contenuto dell'applicatore orale nell'interno della guancia).



11. Non iniettare

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Rotarix sospensione orale in applicatore orale pre-riempito Vaccino vivo contro il rotavirus

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto per il suo bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Rotarix e a che cosa serve
2. Prima che il bambino riceva Rotarix
3. Come viene somministrato Rotarix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rotarix
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ROTARIX E A CHE COSA SERVE

Rotarix è un vaccino virale contenente rotavirus umano vivo attenuato, che aiuta a proteggere il suo bambino, a partire dall'età di 6 settimane, dalla gastroenterite (diarrea e vomito) causata da infezione da rotavirus.

L'infezione da rotavirus è la causa più comune della diarrea grave nei neonati e nei bambini più piccoli.

Il rotavirus si propaga facilmente attraverso il contatto tra le mani e la bocca successivo al contatto con le feci di una persona infetta. La maggior parte dei bambini con diarrea da rotavirus guariscono spontaneamente. Tuttavia, alcuni bambini si ammalano gravemente con vomito frequente, diarrea e perdita di liquidi pericolosa per la vita, che richiede ricovero ospedaliero.

Quando un bambino viene vaccinato, il sistema immunitario (difese naturali del corpo) svilupperà anticorpi contro i tipi di rotavirus più comuni. Questi anticorpi proteggono contro la malattia causata da questi tipi di rotavirus.

Come con tutti i vaccini, Rotarix può non proteggere completamente tutti i bambini che sono stati vaccinati contro le infezioni da rotavirus.

2. PRIMA CHE IL BAMBINO RICEVA ROTARIX

Rotarix non deve essere somministrato:

- se il bambino ha precedentemente avuto una reazione allergica dovuta a vaccini contro il rotavirus o a qualsiasi altro componente contenuto in Rotarix. Il principio attivo e gli altri componenti di Rotarix sono elencati alla fine di questo foglio. Segni di una reazione allergica possono includere rash cutaneo pruriginoso, respiro affannoso e gonfiore del viso o della lingua;
- Se il bambino ha precedentemente avuto intussuscezione (una ostruzione dell'intestino nella quale un tratto d'intestino viene avvolto da un altro tratto intestinale);
- Se il bambino è nato con una malformazione dell'intestino che potrebbe condurre ad intussuscezione;
- Se il bambino ha un'infezione grave con temperatura elevata, potrebbe essere necessario posticipare la vaccinazione fino a dopo la guarigione. Un'infezione lieve come un raffreddore non dovrebbe costituire un problema, ma comunque ne parli prima con il medico;

- Se il bambino ha diarrea o vomito, potrebbe essere necessario posticipare la vaccinazione fino a dopo la guarigione.

Faccia particolare attenzione con Rotarix

Prima che il suo bambino riceva Rotarix informi il medico o il professionista sanitario se il bambino:

- è a stretto contatto con un familiare che ha un sistema immunitario indebolito, cioè una persona con il cancro o che sta assumendo medicinali che potrebbero indebolire il sistema immunitario
- ha qualsiasi patologia al sistema gastrointestinale
- non ha aumentato il peso o non è cresciuto come si dovrebbe
- ha qualsiasi malattia o sta assumendo qualsiasi medicinale che riduca la sua resistenza alle infezioni

Dopo che il bambino ha ricevuto Rotarix, contatti subito il suo medico /professionista sanitario se il bambino manifesta dolore allo stomaco, vomito persistente, sangue nelle feci, la pancia gonfia e / o febbre alta.

Come sempre, si prega di prendersi cura di lavare accuratamente le mani dopo aver cambiato pannolini sporchi.

Assunzione di Rotarix con altri medicinali

Informi il medico se il bambino sta assumendo o ha di recente assunto altri medicinali, inclusi medicinali che non hanno bisogno di prescrizione o se ha di recente ricevuto altre vaccinazioni.

Rotarix può essere somministrato al bambino contemporaneamente ad altri vaccini solitamente raccomandati, quali vaccini antidifterite, tetano, pertosse (tosse convulsa), *Haemophilus influenzae* di tipo b, polio orale o inattivato, epatite B, come pure vaccini coniugati anti-pneumococco e anti-meningococco sierogruppo C.

Assunzione di Rotarix con cibi e bevande

Non ci sono restrizioni sull'assunzione di cibi o bevande per il suo bambino né prima né dopo la vaccinazione.

Allattamento

Sulla base dell'evidenza generata negli studi clinici l'allattamento al seno non riduce la protezione offerta da Rotarix contro la gastroenterite da rotavirus. Pertanto l'allattamento al seno può essere continuato durante il ciclo di vaccinazione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Rotarix

Se il medico ha diagnosticato al bambino che sta per essere vaccinato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di somministrare il vaccino.

3. COME VIENE SOMMINISTRATO ROTARIX

Il medico o l'infermiere/a somministrerà la dose raccomandata di Rotarix al suo bambino. Il vaccino (1,5 ml di liquido) verrà somministrato per via **orale**. In nessun caso questo vaccino deve essere somministrato tramite iniezione.

Il suo bambino riceverà due dosi di questo vaccino. Ogni dose verrà somministrata separatamente, con un intervallo minimo di 4 settimane tra le due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Le due dosi del vaccino devono essere somministrate entro le 24 settimane di età, tuttavia sarebbe preferibile che venissero somministrate prima delle 16 settimane d'età.

Rotarix può essere somministrato nei bambini, che erano nati prematuri, secondo lo stesso ciclo di vaccinazione, a condizione che la gravidanza sia durata almeno 27 settimane.

Nel caso in cui il suo bambino sputi o rigurgiti la maggior parte della dose del vaccino, può essere somministrata una dose ulteriore durante la stessa seduta di vaccinazione.

Quando Rotarix viene somministrato al bambino come prima dose, si raccomanda che venga somministrato Rotarix (e non un altro vaccino anti -rotavirus) anche come seconda dose.

E' importante che lei segua le istruzioni del medico o dell'infermiere/a per quanto riguarda le visite successive. Se si dimentica di tornare dal medico come prefissato, chieda consiglio al suo medico.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Rotarix può causare effetti indesiderati sebbene questi non si verificano in tutti i bambini.

I seguenti effetti indesiderati si sono manifestati durante gli studi clinici con Rotarix:

- ◆ Comuni (questi si possono verificare fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):
 - diarrea/irritabilità
 - ◆ Non comuni (questi si possono verificare fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):
 - dolore addominale, flatulenza
- infiammazione della pelle

Effetti indesiderati che sono stati riportati durante la commercializzazione di Rotarix includono:

- sangue nelle feci
- in bambini nati molto prematuri (alla 28esima settimana di gestazione o prima) si possono verificare per 2-3 giorni dopo la vaccinazione, intervalli tra i respiri più lunghi del normale.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE ROTARIX

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Rotarix dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Il vaccino deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Rotarix

- I principi attivi sono:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato)*

non meno di 10^{6,0} CCID₅₀

*Prodotto su linee cellulari Vero

- Gli altri eccipienti di Rotarix sono:
saccarosio, Di-sodio adipato, mezzo di coltura di Dulbecco modificato (DMEM), acqua sterile

Descrizione dell'aspetto di Rotarix e contenuto della confezione

Sospensione **orale** in applicatore **orale** pre-riempito.

Rotarix viene fornito come liquido chiaro e incolore in una dose singola in applicatore **orale** pre-riempito (1,5ml).

Rotarix è disponibile in confezioni da 1, 5, 10 o 25 dosi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano in commercio.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgio

Per ulteriori informazioni su Rotarix, contatti il rappresentante locale del titolare della autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
София 1408
Тел. + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

Smith Kline & French Portuguesa, Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici e operatori sanitari:

Per la somministrazione **orale**, il vaccino si presenta come un liquido chiaro e incolore, privo di particelle visibili.

Il vaccino è pronto all'uso (non è necessaria ricostituzione o diluizione).

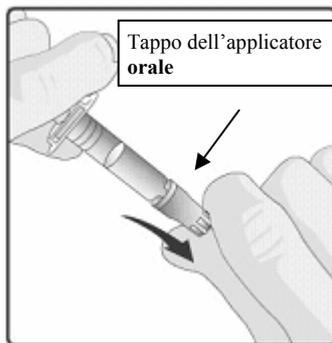
Il vaccino deve essere somministrato **oralmente** senza mescolarlo con nessun altro vaccino o soluzione.

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e/o cambiamenti nell'aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Il vaccino non utilizzato ed i materiali di scarto derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

Istruzioni per la somministrazione del vaccino:

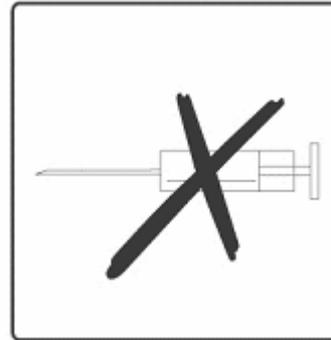
1. Rimuovere il tappo di protezione dall'applicatore **orale**.
2. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare l'intero contenuto dell'applicatore **orale** per via **orale** (ovvero nella bocca del bambino, all'interno della guancia).
3. **Non iniettare.**



1. Rimuove il tappo di protezione dall'applicatore orale



2. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare l'intero contenuto dell'applicatore **orale** per via **orale** (ovvero nella bocca del bambino, all'interno della guancia).



3. **Non iniettare**

Smaltire l'applicatore orale vuoto e relativo tappo in contenitori biologici approvati in conformità alle normative locali.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Rotarix sospensione orale Vaccino vivo contro il rotavirus

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino venga vaccinato.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto per il suo bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Rotarix e a che cosa serve
2. Prima che il bambino riceva Rotarix
3. Come viene somministrato Rotarix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rotarix
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ROTARIX E A CHE COSA SERVE

Rotarix è un vaccino virale contenente rotavirus umano vivo attenuato, che aiuta a proteggere il suo bambino, a partire dall'età di 6 settimane dalla gastroenterite (diarrea e vomito) causata da infezione da rotavirus.

L'infezione da rotavirus è la causa più comune della diarrea grave nei neonati e nei bambini più piccoli.

Il rotavirus si propaga facilmente attraverso il contatto tra le mani e la bocca successivo al contatto con le feci di una persona infetta. La maggior parte dei bambini con diarrea da rotavirus guariscono spontaneamente. Tuttavia, alcuni bambini si ammalano gravemente con vomito frequente, diarrea e perdita di liquidi pericolosa per la vita, che richiede ricovero ospedaliero.

Quando un bambino viene vaccinato, il sistema immunitario (difese naturali del corpo) svilupperà anticorpi contro i tipi di rotavirus più comuni. Questi anticorpi proteggono contro la malattia causata da questi tipi di rotavirus.

Come con tutti i vaccini, Rotarix può non proteggere completamente tutti i bambini che sono stati vaccinati contro le infezioni da rotavirus.

2. PRIMA CHE IL BAMBINO RICEVA ROTARIX

Rotarix non deve essere somministrato:

- se il bambino ha precedentemente avuto una reazione allergica dovuta a vaccini contro il rotavirus o a qualsiasi altro componente contenuto in Rotarix. Il principio attivo e gli altri componenti di Rotarix sono elencati alla fine di questo foglio. Segni di una reazione allergica possono includere rash cutaneo pruriginoso, respiro affannoso e gonfiore del viso o della lingua;
- Se il bambino ha precedentemente avuto intussuscezione (una ostruzione dell'intestino nella quale un tratto d'intestino viene avvolto da un altro tratto intestinale);
- Se il bambino è nato con una malformazione dell'intestino che potrebbe condurre ad intussuscezione;
- Se il bambino ha un'infezione grave con temperatura elevata, potrebbe essere necessario posticipare la vaccinazione fino a dopo la guarigione. Un'infezione lieve come un raffreddore non dovrebbe costituire un problema, ma comunque ne parli prima con il medico;

- Se il bambino ha diarrea o vomito, potrebbe essere necessario posticipare la vaccinazione fino a dopo la guarigione.

Faccia particolare attenzione con Rotarix

Prima che il suo bambino riceva Rotarix informi il medico o il professionista sanitario se il lui/lei:

- è a stretto contatto con un familiare che ha un sistema immunitario indebolito, cioè una persona con il cancro o che sta assumendo medicinali che potrebbero indebolire il sistema immunitario
- ha qualsiasi patologia al sistema gastrointestinale
- non ha aumentato il peso o non è cresciuto come si dovrebbe
- ha qualsiasi malattia o sta assumendo qualsiasi medicinale che riduca la sua resistenza alle infezioni

Dopo che il bambino ha ricevuto Rotarix, contatti subito il suo medico /professionista sanitario se il bambino manifesta dolore allo stomaco, vomito persistente, sangue nelle feci, la pancia gonfia e / o febbre alta.

Come sempre, si prega di aver cura di lavarsi accuratamente le mani dopo aver cambiato pannolini sporchi.

Assunzione di Rotarix con altri medicinali

Informi il medico se il bambino sta assumendo o ha di recente assunto altri medicinali, inclusi medicinali che non hanno bisogno di prescrizione o se ha di recente ricevuto altre vaccinazioni.

Rotarix può essere somministrato al bambino contemporaneamente ad altri vaccini solitamente raccomandati, quali vaccini antidifterite, tetano, pertosse (tosse convulsa), *Haemophilus influenzae* di tipo b, polio orale o inattivato, epatite B, come pure vaccini coniugati anti-pneumococco e anti-meningococco sierogruppo C.

Assunzione di Rotarix con cibi e bevande

Non ci sono restrizioni sull'assunzione di cibi o bevande per il suo bambino né prima né dopo la vaccinazione.

Allattamento

Sulla base dell'evidenza generata negli studi clinici l'allattamento al seno non riduce la protezione offerta da Rotarix contro la gastroenterite da rotavirus. Pertanto l'allattamento al seno può essere continuato durante il ciclo di vaccinazione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Rotarix

Se il medico ha diagnosticato al bambino che sta per essere vaccinato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di somministrare il vaccino.

3. COME VIENE SOMMINISTRATO ROTARIX

Il medico o l'infermiere/a somministrerà la dose raccomandata di Rotarix al suo bambino. Il vaccino (1,5 ml di liquido) verrà somministrato per via **orale**. In nessun caso questo vaccino deve essere somministrato tramite iniezione.

Il suo bambino riceverà due dosi di questo vaccino. Ogni dose verrà somministrata separatamente, con un intervallo minimo di 4 settimane tra le due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Le due dosi del vaccino devono essere somministrate entro le 24 settimane di età, tuttavia sarebbe preferibile che venissero somministrate prima delle 16 settimane d'età.

Rotarix può essere somministrato nei bambini, che erano nati prematuri, secondo lo stesso ciclo di vaccinazione, a condizione che la gravidanza sia durata almeno 27 settimane.

Nel caso in cui il suo bambino sputi o rigurgiti la maggior parte della dose del vaccino, può essere somministrata una dose ulteriore durante la stessa seduta di vaccinazione.

Quando Rotarix viene somministrato al bambino come prima dose, si raccomanda che venga somministrato Rotarix (e non un altro vaccino anti -rotavirus) anche come seconda dose.

E' importante che lei segua le istruzioni del medico o dell'infermiere/a per quanto riguarda le visite successive. Se si dimentica di tornare dal medico come prefissato, chiedi consiglio al suo medico.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Rotarix può causare effetti indesiderati sebbene questi non si verificano in tutti i bambini.

I seguenti effetti indesiderati si sono manifestati durante gli studi clinici con Rotarix:

- ◆ Comuni (questi si possono verificare fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):
 - diarrea
 - irritabilità

- ◆ Non comuni (questi si possono verificare fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):
 - dolore addominale, flatulenza

infiammazione della pelle

Effetti indesiderati che sono stati riportati durante la commercializzazione di Rotarix includono:

- sangue nelle feci
- in bambini nati molto prematuri (alla 28esima settimana di gestazione o prima) si possono verificare per 2-3 giorni dopo la vaccinazione, intervalli tra i respiri più lunghi del normale.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE ROTARIX

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Rotarix dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Il vaccino deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Rotarix

- I principi attivi sono:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato)*

non meno di 10^{6,0} CCID₅₀

*Prodotto su linee cellulari Vero

- Gli altri eccipienti di Rotarix sono:
saccarosio, Di-sodio adipato, mezzo di coltura di Dulbecco modificato (DMEM), acqua sterile

Descrizione dell'aspetto di Rotarix e contenuto della confezione

Sospensione **orale**.

Rotarix viene fornito come liquido chiaro e incolore in una dose singola in tubo spremibile (1,5ml).

Rotarix è disponibile in confezioni da 1, 10 o 50 dosi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano in commercio.

Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgio

Per ulteriori informazioni su Rotarix, contatti il rappresentante locale del titolare della autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
ул. Димитър Манов бл.10
София 1408
Тел. + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

Smith Kline & French Portuguesa, Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici e operatori sanitari:

Per la somministrazione **orale**, il vaccino si presenta come un liquido chiaro e incolore, privo di particelle visibili.

Il vaccino è pronto all'uso (non è necessaria ricostituzione o diluizione).

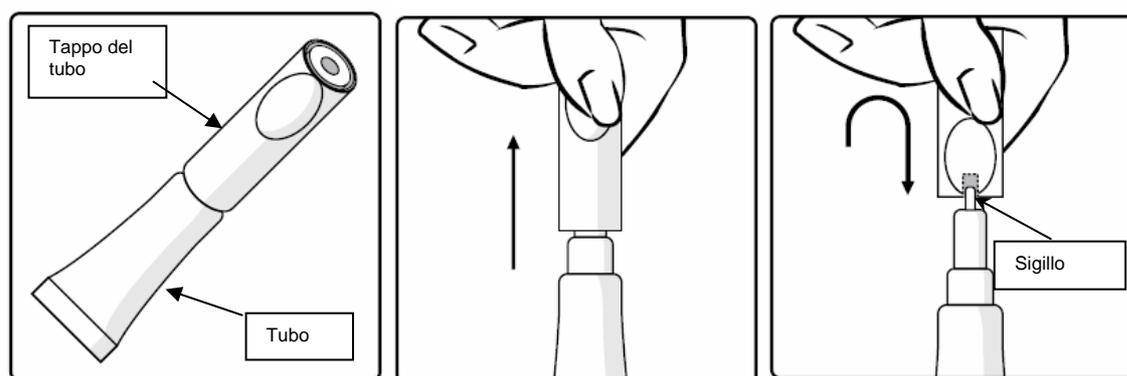
Il vaccino deve essere somministrato **oralmente** senza mescolarlo con nessun altro vaccino o soluzione.

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e/o cambiamenti nell'aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Il vaccino non utilizzato ed i materiali di scarto derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alle normative locali.

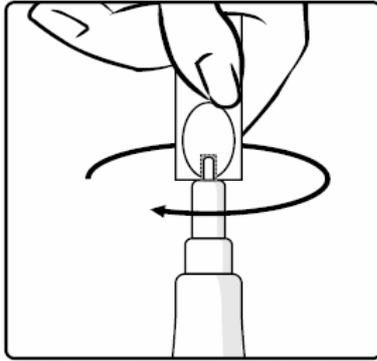
Istruzioni per la somministrazione del vaccino:

1. Togliere il tappo dalla parte superiore del tubo.
2. Capovolgere il tappo e ricollocarlo verticalmente sopra il sigillo come raffigurato nel diagramma.
3. Torcere il tappo per rimuovere il sigillo (non strapparlo) lasciando un foro attraverso il quale possa essere espulso il vaccino.
4. Assicurarsi che il sigillo sia stato rimosso correttamente. Deve essere chiaramente visibile un foro sull'estremità del tubo e il sigillo deve essere all'interno della parte superiore del tappo del tubo. Nel caso in cui il sigillo sia spinto accidentalmente all'interno del tubo, scartare il vaccino. Questa è solo una precauzione poiché è improbabile che il sigillo possa essere espulso dal tubo durante la somministrazione del vaccino.
5. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare per via **orale** (ovvero nella bocca del bambino, all'interno della guancia) l'intero contenuto del tubo spremendo delicatamente il tubo più volte. (Una goccia residua può rimanere nella punta del tubo).

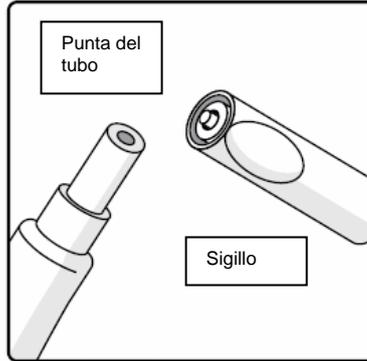


1. Togliere il tappo dalla parte superiore del tubo

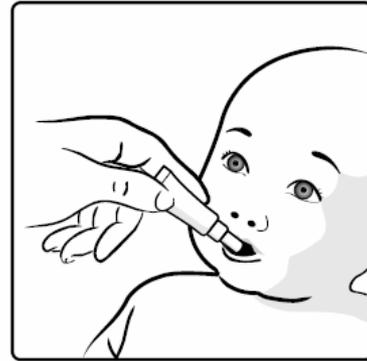
2. Capovolgere il tappo e ricollocarlo verticalmente sopra il sigillo come raffigurato nel diagramma.



3. Torcere il tappo per rimuovere il sigillo (non strapparli) lasciando un foro attraverso il quale possa essere espulso il vaccino.



4. Assicurarsi che il sigillo sia stato rimosso correttamente. Deve essere chiaramente visibile un foro sull'estremità del tubo e il sigillo deve essere all'interno della parte superiore del tappo del tubo. Nel caso in cui il sigillo sia spinto accidentalmente all'interno del tubo, scartare il vaccino. Questa è solo una precauzione poiché è improbabile che il sigillo possa essere espulso dal tubo durante la somministrazione del vaccino.



5. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare per via **orale** (ovvero nella bocca del bambino, all'interno della guancia) l'intero contenuto del tubo spremendo delicatamente il tubo più volte. (Una goccia residua può rimanere nella punta del tubo).

Smaltire il tubo vuoto e il tappo in contenitori biologici approvati in conformità alle normative locali.

Allegato IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER LA RICHIESTA DI MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATA DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIEPILOGO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI ROTARIX

Rotarix (vaccino vivo anti-rotavirus) è un vaccino vivo attenuato indicato per l'immunizzazione attiva dei neonati a partire dalla sesta settimana di vita per prevenire la gastroenterite dovuta a infezione da rotavirus; Rotarix viene somministrato per via orale.

Il 15 marzo 2010 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) di Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals (GSK Biologicals) ha segnalato all'Agenzia europea per i medicinali nuove informazioni relative all'inattesa presenza di DNA di un ceppo virale non patogeno di circovirus suino 1 (PCV-1) nel proprio vaccino anti-rotavirus. PCV-1 è un piccolo virus (<20 nm) privo di pericapside, con DNA a singolo filamento, della famiglia *Circoviridae*. Il circovirus dei mammiferi include solo due specie strettamente correlate (PCV-1 e PCV-2), che infettano i suini. Il tipo PCV-1 è diffuso nei suini e non è stato associato ad alcuna patologia umana o animale. L'individuazione del PCV-1 non faceva parte delle procedure ordinarie di screening previste dalle specifiche del prodotto, ed è stata condotta con un metodo di rivelazione analitica (analisi metagenomica con pirosequenziamento) che non rientrava nel metodo di controllo comunemente applicato; inizialmente la procedura è stata riportata nell'ambito di uno studio di ricerca¹.

In virtù di quanto esposto, il 23 marzo 2010 la Commissione europea ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004. La Commissione europea ha chiesto al CHMP di valutare l'impatto dei riscontri illustrati sulla qualità di Rotarix, esprimendo un parere sulle misure necessarie a garantire la qualità del prodotto, nonché sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino.

Il CHMP ha valutato tutti i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed ha consultato a tale proposito il Vaccine Working Party e il Biologics Working Party.

Valutazione dell'impatto esercitato su Rotarix dalla presenza di PCV-1

Per studiare l'inattesa presenza di PCV in Rotarix sono stati condotti svariati esperimenti. La valutazione ha riguardato sostanzialmente lo studio della causa principale, la determinazione della natura e del contenuto di DNA PCV-1 o di particelle virali e la loro infettività, l'individuazione dei lotti che registravano la presenza di PCV-1 e, per quelli utilizzati per la vaccinazione, la presentazione di dati di sierconversione. Si è inoltre operato in modo da definire programmi per l'eliminazione del PCV-1 dal vaccino.

Le analisi condotte hanno rivelato che il PCV-1 era presente nel vaccino fin dalle prime fasi del suo sviluppo. Per questo sia i lotti clinici (usati negli studi clinici) sia i lotti commerciali sottoposti a test si sono rivelati positivi al PCV-1. Al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e nonostante il rispetto di tutti i requisiti normativi pertinenti, il PCV-1 non era stato individuato. Si sottolinea che con l'evolversi della tecnologia vengono progressivamente sviluppati e introdotti metodi più adatti e sensibili, che consentono di individuare presenze virali precedentemente non riconosciute.

Diverse fasi del processo di produzione di Rotarix sono state sottoposte a esperimenti. Si è osservato che la quantità totale di DNA di PCV-1 aumentava durante la preparazione del substrato cellulare Vero. Procedendo ulteriormente (fasi che non prevedono la suddivisione delle cellule Vero), il titolo del DNA di PCV-1 è sceso conformemente al fattore di diluizione applicato durante la produzione. I dati indicano che il DNA di PCV-1 replica nelle fasi iniziali del processo di produzione di Rotarix (dove avviene la suddivisione delle cellule Vero), ma non in quelle successive (a valle della singola raccolta). I risultati degli studi di infettività indicano che la maggior parte del DNA di PCV-1 in Rotarix non rappresenta vibriani intatti di PCV-1. Questi riscontri dimostrano che la replicazione del genoma di PCV-1 (e probabilmente anche l'espressione delle proteine virali di PCV-1) avviene nelle cellule Vero, ma che pochi vibriani infettivi di PCV-1 vengono generati durante il processo produttivo di Rotarix. I risultati nelle linee cellulari animali confermano la presenza di un numero molto ridotto di particelle virali di PCV-1. Ulteriori test hanno anche dimostrato che l'infezione delle cellule umane con PCV-1 è non produttiva.

Sono stati analizzati i dati di sierconversione e le feci dei soggetti vaccinati. In tutti i soggetti sottoposti a controllo non è stata osservata sierconversione e la presenza di PCV-1 nelle feci di

¹ Viral Nucleic Acids in Live-Attenuated Vaccines: Detection of Minority Variants and an Adventitious Virus. Victoria JG, Wang C, Jones MS, Jaing C, McLoughlin K, Gardner S and Delwart EL. *J Virol.* 2010 Jun;84(12). <http://jvi.asm.org/cgi/content/short/84/12/6033>

alcuni soggetti si è rivelata transitoria, con scomparsa a una settimana dalla vaccinazione. Per quanto concerne i neonati immunocompromessi, considerando che l'immunodepressione può favorire lo sviluppo di infezioni opportuniste, non sono stati osservati segnali suggestivi di infezione da PCV-1 o di sviluppo di infezioni di tale tipo.

Misure per garantire la qualità di Rotarix

Sebbene i riscontri sul PVC-1 non determinino rischi per la salute pubblica, un vaccino non dovrebbe contenere altri componenti oltre a quelli necessari ad ottenere l'effetto desiderato, pertanto si ritiene che l'eliminazione del PCV-1 dal vaccino sia necessaria. Sono state avviate iniziative volte a sviluppare un vaccino privo di PCV-1. Le misure proposte comprendono la discussione dell'impatto che potrebbero avere l'inclusione di una o più fasi di clearance cromatografica e di altri sistemi per eliminare le particelle di PCV-1 o lo sviluppo di una nuova banca cellulare e di un nuovo seme virale. Si tratta tuttavia di uno sviluppo molto complesso, sul quale al momento si stanno richiedendo consulenze scientifiche. L'allegato II definisce una condizione per questo sviluppo.

Rapporto rischi/benefici

Rotarix è efficace nella prevenzione delle infezioni da rotavirus, responsabili della morte di mezzo milione di bambini ogni anno, prevalentemente nei paesi in via di sviluppo; il suo profilo di sicurezza è stato definito sulla base dei dati di studi clinici controllati con placebo che hanno incluso il monitoraggio di eventi avversi gravi e non gravi. Negli studi clinici sono stati inclusi oltre 100 000 soggetti, dei quali oltre 50 000 sono stati vaccinati con Rotarix in oltre 20 studi. Si stima che oltre 68 milioni di neonati siano stati esposti a questo vaccino. Non esistono segnali indicanti che la presenza di PCV-1 possa avere effetti sull'efficacia o sulla sicurezza del vaccino. Il prodotto è stato autorizzato fin dal febbraio 2006.

Pertanto la presenza di PCV-1 non solleva alcuna preoccupazione in fatto di sicurezza; si ritiene che si tratti di un evento verificatosi all'epoca in cui è stato definito il vaccino e non individuato dai metodi di analisi allora disponibili. Questo è un caso generico di riscontro dovuto all'applicazione di metodi più sensibili resi disponibili grazie al progresso scientifico.

Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Rotarix è favorevole.

MOTIVI PER LA RICHIESTA DI MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATA DALL'EMA

Considerando quanto segue:

- Il comitato ha considerato la procedura avviata dalla Commissione europea per Rotarix ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.
- Il comitato ha preso in considerazione tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sulla qualità e in relazione all'individuazione di PCV-1 in Rotarix.
- Il comitato ha concluso che i benefici sono ancora superiori ai rischi nell'indicazione terapeutica attualmente autorizzata per Rotarix.
- Il comitato ha concluso che è necessario sviluppare un vaccino privo di PCV-1.
- Il comitato ha concluso che l'autorizzazione all'immissione in commercio di Rotarix deve contenere informazioni riguardanti lo sviluppo di un vaccino privo di PCV-1 e pertanto ha raccomandato la modifica dell'Allegato II.