

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rotarix poudre et solvant pour suspension **buvable**
Vaccin à rotavirus, vivant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 dose (1 ml) contient :

Rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante, atténuée)* $\geq 10^{6.0}$ DICC₅₀

* Produite sur cellules Vero

Excipients à effet notoire

Ce produit contient 9 mg de saccharose et 13,5 mg de sorbitol (voir rubrique 4.4)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension **buvable**.

La poudre est blanche.

Le solvant est un liquide trouble avec un dépôt blanc sédimentant lentement et un surnageant incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rotarix est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

L'utilisation de Rotarix doit se baser sur les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma de vaccination comporte 2 doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. L'intervalle entre les doses doit être au moins de 4 semaines. Le schéma de vaccination doit préférentiellement être administré avant l'âge de 16 semaines, et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines.

Rotarix peut être administré à la même posologie à des nourrissons nés prématurés à 27 semaines de grossesse ou plus (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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

Il est recommandé aux nourrissons qui ont reçu une première dose de Rotarix de terminer le schéma de vaccination en 2 doses avec Rotarix. Il n'y a aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou

d'efficacité quand Rotarix est administré comme 1^{ère} dose et un autre vaccin à rotavirus comme seconde dose ou vice-versa.

Population pédiatrique

Rotarix ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de plus de 24 semaines.

Méthode d'administration

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

Rotarix ne doit jamais être injecté.

Pour les instructions pour la préparation ou la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.

Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccins à rotavirus.

Antécédents d'invagination intestinale.

Sujets ayant une malformation congénitale non opérée de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.

Sujets ayant une ImmunoDéfiance Combinée Sévère (IDCS) (voir rubrique 4.8).

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux notamment concernant les contre-indications et d'un examen clinique.

Il n'y a aucune donnée de tolérance et d'efficacité de Rotarix chez les nourrissons ayant une pathologie gastro-intestinale ou un retard de croissance. L'administration de Rotarix peut être considérée avec prudence chez ces nourrissons quand, selon l'avis du médecin, le fait de différer la vaccination entraîne un risque plus grand.

Par mesure de précaution, les professionnels de santé doivent surveiller tout symptôme évocateur d'une invagination intestinale (douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, présence de sang dans les selles, ballonnements abdominaux et/ou fièvre élevée) car les données issues d'études observationnelles de tolérance indiquent une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin à rotavirus (voir rubrique 4.8). Il doit être recommandé aux parents/tuteurs de rapporter immédiatement de tels symptômes à leurs professionnels de santé.

Pour les sujets ayant une prédisposition aux invaginations intestinales, voir rubrique 4.3.

Une altération de la tolérance ou de l'efficacité de Rotarix n'est pas attendue dans le cas d'une infection par le VIH asymptomatique ou légèrement symptomatique. Un essai clinique réalisé chez un

nombre limité de nourrissons séropositifs au VIH et asymptomatiques ou légèrement symptomatiques n'a montré aucun problème apparent de tolérance (voir rubrique 4.8).

L'administration de Rotarix à des nourrissons ayant une immunodéficience connue ou suspectée doit être soigneusement évaluée compte tenu des bénéfices et des risques potentiels.

L'excrétion du virus vaccinal dans les selles est connue pour survenir après vaccination avec un pic d'excrétion vers le 7^{ème} jour. Les particules antigéniques virales détectées par ELISA ont été retrouvées dans 50% des selles après la 1^{ère} dose et dans 4% des selles après la seconde dose. Quand la présence de souche vaccinale vivante a été recherchée dans les selles, seules 17% des selles étaient positives.

Des cas de transmission de ces virus vaccinaux excrétés ont été observés chez des sujets contacts sans symptôme clinique associé.

Rotarix doit être administré avec prudence chez les personnes en contact proche avec des patients immunodéprimés, tels que des patients atteints d'affections malignes ou des patients sous traitement immunosuppresseur.

Les personnes en contact avec des sujets récemment vaccinés doivent observer des règles d'hygiène personnelle (tel que se laver les mains après avoir changé les couches du nourrisson).

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des deux doses vaccinales chez les très grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immatunité respiratoire.

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

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1).

L'étendue de la protection que Rotarix pourrait conférer à d'autres souches de rotavirus qui n'ont pas circulées lors des essais cliniques n'est actuellement pas connue. Les données d'efficacité sont issues d'études cliniques réalisées en Europe, en Amérique Centrale et du Sud, en Afrique et en Asie (voir rubrique 5.1).

Rotarix ne protège pas contre les gastro-entérites dues à des pathogènes autres que les rotavirus.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Rotarix en prophylaxie post-exposition.

Rotarix ne doit jamais être injecté.

Le vaccin contient du saccharose et du sorbitol en tant qu'excipients. Les sujets qui ont de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas recevoir ce vaccin.

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

Rotarix peut être administré simultanément avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants [incluant les vaccins hexavalents (DTCa-HepB-IPV/Hib)] : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche à germes entiers (DTCe), vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), vaccin *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (IPV), vaccin hépatite B (HepB), vaccin conjugué pneumococcique et vaccin conjugué méningococcique du groupe C. Les études cliniques ont montré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins administrés n'étaient pas modifiés.

L'administration concomitante de Rotarix et du vaccin poliomyélitique oral (VPO) n'affecte pas la réponse immunitaire aux antigènes poliomyélitiques. Bien que l'administration concomitante du vaccin poliomyélitique oral puisse faiblement réduire la réponse immunitaire au vaccin rotavirus, un essai clinique impliquant plus de 4200 sujets ayant reçu de façon concomitante Rotarix et le VPO a montré que la protection clinique contre les gastro-entérites à rotavirus sévères était conservée.

Il n'y a aucune restriction concernant la consommation de nourriture ou de liquide, y compris le lait maternel, que ce soit avant ou après la vaccination.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Rotarix n'est pas destiné à l'adulte. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du vaccin chez la femme pendant la grossesse et l'allaitement.

D'après les données issues des essais cliniques, l'allaitement ne réduit pas la protection contre les gastro-entérites à rotavirus, conférée par Rotarix. Ainsi, l'allaitement peut être poursuivi pendant le schéma de vaccination.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de sécurité présenté ci-dessous repose sur les données issues des essais cliniques réalisés, soit avec la formulation lyophilisée, soit avec la formulation liquide de Rotarix.

Au cours de 4 essais cliniques, environ 3800 doses de Rotarix formulation liquide ont été administrées à environ 1 900 nourrissons. Ces essais ont montré que le profil de sécurité de la formulation liquide est comparable à celui de la formulation lyophilisée.

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

Dans 3 essais cliniques contrôlés versus placebo (Finlande, Inde et Bangladesh), dans lesquels Rotarix a été administré seul (l'administration des vaccins pédiatriques usuels était décalée), l'incidence et la sévérité des événements sollicités (rapportés dans les 8 jours post-vaccination), diarrhées, vomissements, perte d'appétit, fièvre, irritabilité et toux/écoulement nasal n'étaient pas significativement différentes dans le groupe recevant Rotarix comparé au groupe placebo. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité de ces événements n'a été observée après la seconde dose.

Au cours d'une analyse poolée de 17 essais cliniques contrôlés versus placebo (Europe, Amérique du Nord, Amérique Latine, Asie, Afrique) incluant les essais dans lesquels Rotarix était co-administré avec des vaccins pédiatriques habituels (voir rubrique 4.5), les effets indésirables suivants (rapportés dans les 31 jours post-vaccination) ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Les fréquences sont reportées comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare (<1/10 000)

| Classes de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|--|--------------|--|
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Diarrhée |
| | Peu fréquent | Douleurs abdominales, flatulences |
| | Très rare | Invagination intestinale (voir rubrique 4.4) |
| | Inconnue* | Rectorragies |
| | Inconnue* | Gastroentérite avec excrétion du virus vaccinal chez les nourrissons ayant une ImmunoDéficience Combinée Sévère (IDCS) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Dermatites |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Irritabilité |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : | Inconnue* | Apnée chez les très grands prématurés (≤ 28 semaines de grossesse) (voir rubrique 4.4) |

* Ces événements ayant été rapportés spontanément, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.

Description de certains effets indésirables

Invagination intestinale

Les données d'études observationnelles de tolérance réalisées dans plusieurs pays indiquent que les vaccins à rotavirus sont associés à une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant la vaccination. Jusqu'à 6 cas additionnels pour 100 000 nourrissons ont été observés dans ces pays, au regard d'une incidence basale annuelle de 25 à 101 pour 100 000 nourrissons (âgés de moins de un an), respectivement.

Il existe des preuves limitées d'une faible augmentation de ce risque après la seconde dose.

A ce jour, il n'a pas été déterminé si les vaccins à rotavirus affectent l'incidence globale des invaginations intestinales sur la base de périodes de suivi plus longues (voir rubrique 4.4).

Autres populations spécifiques

Tolérance chez les nourrissons nés prématurés

Dans une étude clinique, 670 nourrissons prématurés nés entre 27 et 36 semaines de grossesse ont reçu Rotarix et 339 un placebo. La première dose a été administrée à partir de l'âge de six semaines. Des événements indésirables graves ont été observés chez 5,1% des nourrissons ayant reçu Rotarix et chez 6,8% des nourrissons ayant reçu un placebo. Des taux similaires d'autres événements indésirables ont été observés chez les nourrissons ayant reçu Rotarix ou un placebo. Aucun cas d'invagination intestinale n'a été rapporté.

Tolérance chez les nourrissons infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Dans une étude clinique, 100 nourrissons infectés par le VIH ont reçu du Rotarix ou un placebo. Le profil de sécurité était similaire entre les nourrissons ayant reçu Rotarix et ceux ayant reçu le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique : vaccins contre les diarrhées à rotavirus, code ATC : J07BH01

Efficacité protectrice

L'efficacité a été démontrée dans les essais cliniques, contre les gastro-entérites à rotavirus des génotypes les plus courants G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] et G9P [8]. En outre, l'efficacité contre les génotypes peu fréquents de rotavirus G8P [4] (gastro-entérites sévères) et G12P [6] (autres gastro-entérites) a été démontrée. Ces souches sont en circulation à travers le monde.

Des études cliniques ont été conduites en Europe en Amérique Latine, en Afrique et en Asie pour évaluer l'efficacité protectrice de Rotarix contre toutes les gastro-entérites et les gastro-entérites sévères à rotavirus.

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

- l'échelle à 20 points de Vesikari qui évalue le tableau clinique complet de la gastro-entérite à rotavirus en tenant compte de la sévérité et de la durée de la diarrhée et des vomissements, la sévérité de la fièvre et de la déshydratation ainsi que la nécessité de recourir à un traitement
- ou
- la définition des cas cliniques basée sur le critère de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'efficacité de la protection clinique était évaluée dans la cohorte per protocole (ATP) qui inclut tous les sujets entrant dans la période de suivi de l'efficacité.

Efficacité protectrice en Europe

Une étude clinique réalisée en Europe a évalué Rotarix administré selon différents schémas d'administration européens (2, 3 mois ; 2, 4 mois ; 3, 4 mois ; 3, 5 mois) chez 4000 sujets. Après 2 doses de Rotarix, l'efficacité protectrice du vaccin observée au cours des 1^{ère} et 2^{ème} années de vie est présentée dans le tableau suivant :

| | 1^{ère} année de vie Rotarix N=2 572 Placebo N=1 302 | | 2^{ème} année de vie Rotarix N=2 554 Placebo N=1 294 | |
|--|---|---------------------------|---|---------------------------|
| Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus de tout grade et les gastro-entérites à rotavirus sévères [IC 95%] | | | | |
| Génotype | Tout grade | Sévère[†] | Tout grade | Sévère[†] |
| 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] |
| Souches contenant le génotype 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] |
| Souches de rotavirus circulantes | 87,1 [79,6;92,1] | 95,8 [89,6;98,7] | 71,9 [61,2;79,8] | 85,6 [75,8;91,9] |
| Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus nécessitant une prise en charge médicale [IC 95%] | | | | |
| Souches de rotavirus circulantes | 91,8 [84;96,3] | | 76,2 [63,0;85,0] | |
| Efficacité du vaccin (%) contre les hospitalisations causées par une gastro-entérite à rotavirus [IC 95%] | | | | |
| Souches de rotavirus circulantes | 100 [81,8;100] | | 92,2 [65,6;99,1] | |

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

* Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

L'efficacité du vaccin durant la première année de vie a progressivement augmenté avec la sévérité de la maladie, en atteignant 100% (IC 95% : 84,7;100) pour les scores de Vesikari ≥ 17 .

Efficacité protectrice en Amérique latine

Une étude clinique conduite en Amérique Latine a évalué Rotarix chez plus de 20 000 sujets. La sévérité des gastro-entérites (GE) était définie selon les critères OMS. L'efficacité protectrice du vaccin contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (RV) nécessitant une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale et l'efficacité spécifique du vaccin par génotype après 2 doses de Rotarix sont présentés dans le tableau ci-dessous :

| Génotype | Gastro-entérite sévère à rotavirus† (1 ^{ère} année de vie) Rotarix N=9 009 Placebo N=8 858 | Gastro-entérite sévère à rotavirus† (2 ^{ème} année de vie) Rotarix N=7 175 Placebo N=7 062 |
|------------------------------------|--|--|
| | Efficacité (%) [IC 95%] | Efficacité (%) [IC 95%] |
| Toute gastro-entérite à 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] |
| Souches contenant le génotype P[8] | 90,9 [79,2 ; 96,8] | 79,5 [67,0 ; 87,9] |

† La gastro-entérite sévère à rotavirus était définie comme un épisode de diarrhée avec ou sans vomissements qui a nécessité une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale (critère de l'OMS)

* Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Le nombre de cas sur lequel repose l'estimation de l'efficacité contre le sérotype G4P[8] était faible (1 cas dans le groupe Rotarix et 2 cas dans le groupe placebo).

Une analyse poolée de 5 études d'efficacité* a estimé à 71,4% (IC 95% : 20,1 ; 91,1) l'efficacité contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (score Vesikari ≥ 11) dues au rotavirus de génotype G2P[4] pendant la 1^{ère} année de vie.

*Dans ces études, l'efficacité estimée et les intervalles de confiance étaient respectivement : 100% (IC : 95% : -1 858,0 ; 100), 100% (IC 95% : 21,1 ; 100), 45,4% (IC 95% : -81,5 ; 86,6) et 74,7% (IC 95% : -386,2 ; 99,6). Aucune estimation n'était disponible dans la dernière étude.

Efficacité protectrice en Afrique

Une étude clinique réalisée en Afrique (Rotarix: N = 2 974; placebo: N = 1 443) a évalué Rotarix administré à des enfants âgés d'environ 10 et 14 semaines (2 doses) ou à des enfants âgés de 6, 10 et 14 semaines (3 doses). L'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites graves à rotavirus au cours de la première année de vie était de 61,2% (IC 95% : 44,0 ; 73,2). L'efficacité protectrice du vaccin (mise en commun des doses) observée contre toutes gastro-entérites sévères à rotavirus est présentée dans le tableau suivant:

| Genotype | Toutes gastro-entérites à rotavirus Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443 | Gastro-entérite sévère à rotavirus† Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443 |
|-------------------------------|--|--|
| | Efficacy (%) [IC 95%] | Efficacy (%) [IC 95%] |
| G1P[8] | 68,3 [53,6;78,5] | 56,6 [11,8;78,8] |
| G2P[4] | 49,3 [4,6;73,0] | 83,8 [9,6;98,4] |
| G3P[8] | 43,4* [<0;83,7] | 51,5* [<0;96,5] |
| G8P[4] | 38,7* [<0;67,8] | 63,6 [5,9;86,5] |
| G9P[8] | 41,8* [<0;72,3] | 56,9* [<0;85,5] |
| G12P[6] | 48,0 [9,7;70,0] | 55,5* [<0; 82,2] |
| Souches avec le génotype P[4] | 39,3 [7,7;59,9] | 70,9 [37,5;87,0] |
| Souches avec le génotype P[6] | 46,6 [9,4;68,4] | 55,2* [<0;81,3] |
| Souches avec le génotype P[8] | 61,0 [47,3;71,2] | 59,1 [32,8;75,3] |

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

* Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

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

Une étude clinique menée en Asie (Hong Kong, Singapour et Taïwan) (cohorte total vaccinée: Rotarix: N = 5 359; placebo: N = 5 349) a évalué Rotarix selon des calendriers différents (2, 4 mois d'âge; 3, 4 mois d'âge).

Durant la première année, il y avait significativement moins de sujets dans le groupe Rotarix ayant présenté des gastro-entérites sévères à rotavirus dues à la circulation du rotavirus de type sauvage comparés au groupe placebo pendant les 2 semaines après la 2^{ème} dose jusqu'à un an d'âge (0,0% contre 0,3%) , avec une efficacité vaccinale de 100% (IC 95%: 72,2 ; 100)

L'efficacité protectrice du vaccin après deux doses de Rotarix observée contre les gastro-entérites sévères à rotavirus jusqu'à 2 ans d'âge est présentée dans le tableau suivant:

| | Efficacité jusqu'à 2 ans d'âge Rotarix N= 5 263 Placebo N= 5 256 |
|--|--|
| Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à Rotavirus sévères (IC 95%) | |
| Génotype | Sévère† |
| G1P[8] | 100,0 (80,8;100,0) |
| G2P[4] | 100,0* (<0;100,0) |
| G3P[8] | 94,5 (64,9;99,9) |
| G9P[8] | 91,7 (43,8;99,8) |
| Souches avec le génotype P[8] | 95,8 (83,8;99,5) |
| Souches de rotavirus circulant | 96,1 (85,1;99,5) |
| Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à Rotavirus sévères conduisant à une hospitalisation et/ou un traitement de réhydratation dans une structure médicales [IC 95%] | |
| Souches de rotavirus circulant | 94,2 (82,2;98,8) |

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

* Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Durant la troisième année de vie, il n'y avait aucun cas de gastro-entérites sévères à RV dans le groupe Rotarix (N = 4 222) contre 13 (0,3%) dans le groupe placebo (n = 4 185). L'efficacité du vaccin était de 100,0% (IC 95% : 67,5 ; 100,0). Les cas de gastro-entérites sévères à RV étaient dus à des souches RV G1P[8], G2P[4], G3P[8] et G9P[8]. L'incidence des gastro-entérites sévères à RV associée à des génotypes individuels était trop faible pour permettre le calcul de l'efficacité. L'efficacité contre les gastro-entérites sévères à RV conduisant à une hospitalisation a été de 100% (IC 95% : 72,4 ; 100,0).

Réponse immunitaire

Le mécanisme immunologique selon lequel Rotarix protège contre les gastro-entérites à rotavirus n'est pas complètement connu. La relation entre les réponses en anticorps après vaccination contre le rotavirus et la protection contre les gastro-entérites à rotavirus n'a pas été établie.

Le tableau suivant montre le pourcentage de sujets initialement séronégatifs au rotavirus (taux en anticorps IgA < 20 U/ml) (par ELISA) ayant un taux sérique en anticorps IgA anti-rotavirus ≥ 20 UI/ml 1 à 2 mois après la seconde dose de vaccin ou placebo, dans les différentes études.

| Schéma | Etudes conduites en | Vaccin | | Placebo | |
|--|--------------------------|--------|-------------------------------|---------|-------------------------------|
| | | N | % \geq 20 UI/ml [IC 95%] | N | % \geq 20 UI/ml [IC 95%] |
| 2, 3 mois | France, Allemagne | 239 | 82,8 [77,5 ; 87,4] | 127 | 8,7 [4,4 ; 15,0] |
| 2, 4 mois | Espagne | 186 | 85,5 [79,6 ; 90,2] | 89 | 12,4 [6,3 ; 21,0] |
| 3, 5 mois | Finlande Italie | 180 | 94,4 [90,0 ; 97,3] | 114 | 3,5 [1,0 ; 8,7] |
| 3, 4 mois | République Tchèque | 182 | 84,6 [78,5 ; 89,5] | 90 | 2,2 [0,3 ; 7,8] |
| 2, 3 à 4 mois | Amérique latine, 11 pays | 393 | 77,9 [73,8 ; 81,6] | 341 | 15,1 [11,7 ; 19,0] |
| 10, 14 semaines et 6, 10, 14 semaines (compilés) | Afrique du sud Malawi | 221 | 58,4 [51,6 ; 64,9] | 111 | 22,5 [15,1 ; 31,4] |

Réponse immunitaire chez les nourrissons nés prématurés

Dans une étude clinique réalisée chez des nourrissons nés prématurés, à 27 semaines de grossesse ou plus, l'immunogénicité de Rotarix a été évaluée dans un sous-groupe de 147 sujets et a montré que Rotarix est immunogène dans cette population ; 85,7% (IC 95% : 79,0 ; 90,9) des sujets ont atteint des titres sériques en anticorps IgA anti-rotavirus \geq 20 UI/ml (par méthode ELISA), un mois après la seconde dose de vaccin.

Efficacité sur le terrain après 2 doses, dans la prévention des gastro-entérites à rotavirus conduisant à une hospitalisation

| Pays Période (Age) | Souches Tranche d'âge | N § (cas/témoins) | Efficacité sur le terrain % [IC 95%] | Durée du suivi |
|---|----------------------------|----------------------|---|----------------|
| Etudes soutenues par GSK | | | | |
| Belgique 2008-2010 < 4 ans | Toutes 3-11 m ≥12 m | 160/198 | 90 [81; 95] 91 [75; 97] 90 [76; 96) | 2,4 ans |
| | G1P[8] | 41/53 | 95 [78; 99] | |
| | G2P[4] 3-11 m ≥ 12m | 80/103 | 85 [64; 94] 83 [11; 96] ‡ 86 [58; 95] ‡ | |
| Brésil (Belém) 2008-2009 < 3 ans | Toutes 3-11 m ≥ 12 m | 249/249 £ | 76 [58; 86] 96 [68; 99] 65 [37; 81) | 1 an |
| | G2P[4] 3-11 m ≥ 12 m | 222/222 £ | 75 [57; 86] 95 [66; 99] ‡ 64 [34; 81] ‡ | |
| Brésil (Recife) 2006-2008 < 5 ans | Toutes 6-11 m ≥12 m | NA § | NA 81 [47; 93] 5 [<0; 69] * | 2,5 ans |
| | G2P[4] 6-11 m ≥ 12 m | 61/424 § | NA 85 [54; 95] 5 [<0; 69]* | |
| | Toutes 6-11 m ≥12 m | NA † | NA 80 [48; 92] 41 [<0; 81] * | |
| | G2P[4] 6-11 m ≥ 12 m | 61/371 † | NA 83 [51; 94] 41 [<0; 81] * | |
| Singapour 2008-2010 < 5 ans | Toutes | 136/272 | 84 [32; 96] | 2 ans |
| | G1P[8] | 89/89 | 91 [30; 99] | |
| Autres études | | | | |
| El Salvador 2007-2009 < 2 ans | Toutes 6-11 m ≥ 12 m | 251/770 £ | 76 [64; 84] ** 83 [68; 91] 59 [27; 77] | 2,5 ans |

m: mois

NA: Non disponible

§ Le nombre de cas et témoins complètement vaccinés (2 doses) ou non vaccinés est présenté.

£ L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins provenant du voisinage.

§ L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins hospitalisés non infectés par le rotavirus.

† L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des patients témoins hospitalisés pour une infection aiguë des voies respiratoires.

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

** Chez les sujets n'ayant pas reçu le schéma vaccinal complet, l'efficacité sur le terrain après une dose était de 51% (IC 95% : 26;67).

‡ Données issues d'une analyse post-hoc.

Impact sur la mortalité[§]

Les études d'impact avec Rotarix menées au Panama, au Brésil et au Mexique ont montré une diminution de la mortalité pour diarrhée de toutes causes allant de 22% à 56% chez les enfants de moins de 5 ans, dans les 2 à 3 ans après l'introduction du vaccin.

Impact sur les hospitalisations[§]

Dans une étude rétrospective de base de données menée en Belgique chez les enfants de 5 ans et moins, l'impact direct et indirect de la vaccination par Rotarix sur les hospitalisations liées au rotavirus allaient de 64% (IC 95%: 49; 76) à 80% (IC 95% : 77; 83) deux ans après l'introduction du vaccin. Des études similaires au Brésil, en Australie et au Salvador ont montré une réduction de 59%, 75% et 81%, respectivement. De plus, trois études d'impact sur les hospitalisations pour diarrhée de toutes causes menées en Amérique latine ont montré une réduction de 29% à 37% deux ans après l'introduction du vaccin.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Non applicable

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose

Dextran

Sorbitol

Acides aminés

Milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM)

Solvant

Carbonate de calcium

Gomme xanthane

Eau stérile

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution :

Après la reconstitution, le vaccin doit être administré immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la conservation en cours d'utilisation ne doit pas dépasser 24 heures à une température entre 2°C et 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

Pour les conditions de conservation après reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 dose de poudre en récipient en verre (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc butyle)
1 ml de solvant en applicateur pour administration **orale** (verre de type I) avec un bouchon-piston et un capuchon protecteur (caoutchouc butyle)

Adaptateur de transfert pour la reconstitution (1/dose) dans les présentations suivantes :

- boîte de 1 récipient en verre de poudre + 1 applicateur pour administration **orale** de solvant
- boîte de 5 récipients en verre de poudre + 5 applicateurs pour administration **orale** de solvant
- boîte de 10 récipients en verre de poudre + 10 applicateurs pour administration **orale** de solvant
- boîte de 25 récipients en verre de poudre + 25 applicateurs pour administration **orale** de solvant

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant reconstitution :

Un dépôt blanc et un surnageant limpide sont observés lors de la conservation de l'applicateur pour administration **orale** contenant le solvant. Le solvant doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique avant la reconstitution.

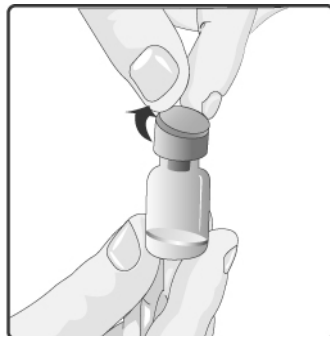
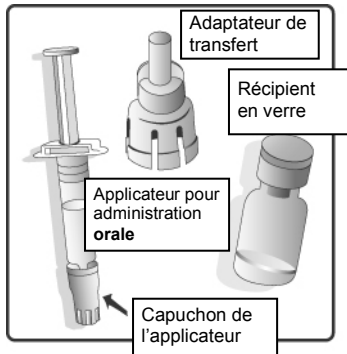
Après reconstitution :

Le vaccin reconstitué est légèrement plus trouble que le solvant avec un aspect blanc-laiteux.

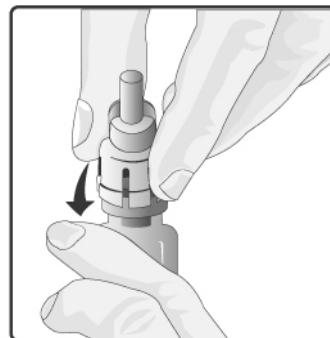
Le vaccin reconstitué doit également être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou changement de l'aspect physique avant administration. Dans l'un et/ou l'autre de ces cas, jetez le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

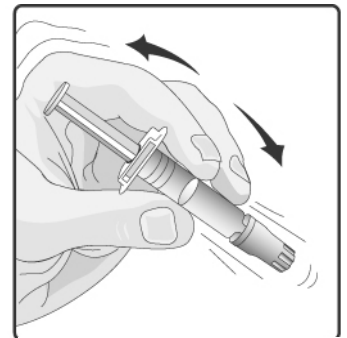
Instructions pour la reconstitution et l'administration du vaccin :



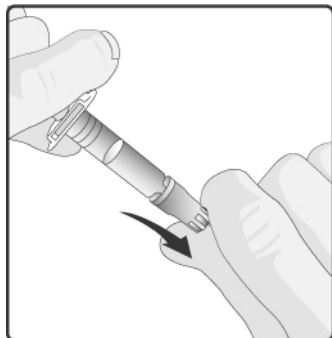
1. Retirez le bouchon plastique du récipient en verre contenant la poudre.



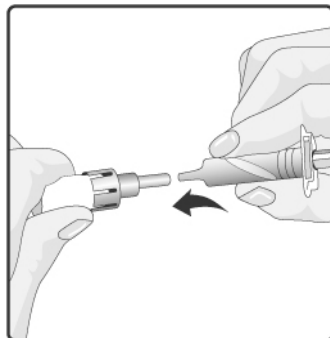
2. Connectez l'adaptateur de transfert sur le récipient en verre en le poussant vers le bas jusqu'à ce que l'adaptateur de transfert soit positionné correctement et de façon sûre.



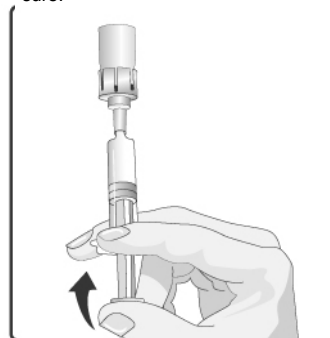
3. Agitez vigoureusement l'applicateur pour administration orale contenant le solvant. La suspension agitée apparaîtra comme un liquide trouble avec un dépôt blanc sédimentant lentement.



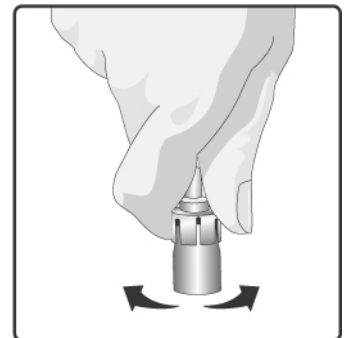
4. Retirez le capuchon protecteur de l'applicateur pour administration orale.



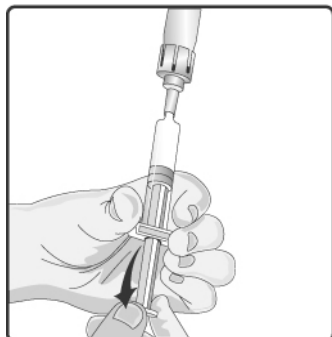
5. Connectez l'applicateur pour administration orale sur l'adaptateur de transfert en le poussant fermement sur le dispositif.



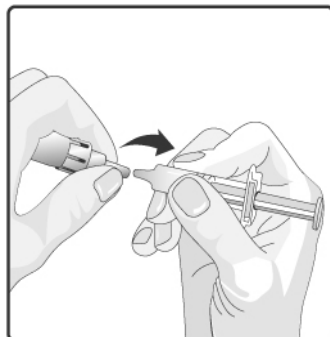
6. Transférez le contenu de l'applicateur pour administration orale dans le récipient en verre contenant la poudre.



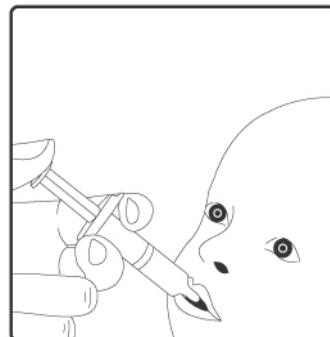
7. Avec l'applicateur pour administration orale encore attaché, secouez le récipient en verre et examinez-le jusqu'à obtenir une suspension complète de la poudre. Le vaccin reconstitué apparaîtra plus trouble que le solvant seul. Cette apparence est normale.



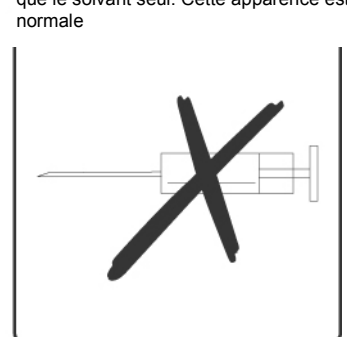
8. Récupérez la totalité du mélange avec l'applicateur pour administration orale.



9. Retirez l'applicateur pour administration orale de l'adaptateur de transfert.



10. Le vaccin est destiné à une **administration orale uniquement**. L'enfant doit être assis en position inclinée. Administrez **oralement** tout le contenu de l'applicateur pour administration orale (en administrant le contenu complet de l'applicateur pour administration orale à l'intérieur de la joue).



11. Ne pas injecter.

Si le vaccin reconstitué doit être conservé temporairement avant l'administration, remplacez le capuchon d'embout protecteur sur l'applicateur pour administration orale. L'applicateur pour administration orale contenant le vaccin reconstitué doit être agité doucement avant de l'administrer par voie orale. **Ne pas injecter**

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 février 2006
Date du dernier renouvellement : 14 janvier 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne du Médicament [http ://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rotarix suspension **buvable** en applicateur prérempli pour administration **orale**
Vaccin à rotavirus, vivant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (1,5 ml) contient :

Rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante, atténuée)* $\geq 10^{6.0}$ DICC₅₀

* Produite sur cellules Vero

Excipient à effet notoire

Ce produit contient 1073 mg de saccharose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension **buvable**.

Rotarix est un liquide limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rotarix est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

L'utilisation de Rotarix doit se baser sur les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma de vaccination comporte 2 doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. L'intervalle entre les doses doit être au moins de 4 semaines. Le schéma de vaccination doit préférentiellement être administré avant l'âge de 16 semaines, et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines.

Rotarix peut être administré à la même posologie à des nourrissons nés prématurés à 27 semaines de grossesse ou plus (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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

Il est recommandé aux nourrissons qui ont reçu une première dose de Rotarix de terminer le schéma de vaccination en 2 doses avec Rotarix. Il n'y a aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité quand Rotarix est administré comme 1^{ère} dose et un autre vaccin à rotavirus comme seconde dose ou vice-versa.

Population pédiatrique

Rotarix ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de plus de 24 semaines.

Méthode d'administration

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

Rotarix ne doit jamais être injecté.

Pour les instructions pour la préparation ou la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.

Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccins à rotavirus.

Antécédents d'invagination intestinale.

Sujets ayant une malformation congénitale non opérée de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.

Sujets ayant une ImmunoDéfiance Combinée Sévère (IDCS) (voir rubrique 4.8).

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux notamment concernant les contre-indications et d'un examen clinique.

Il n'y a aucune donnée de tolérance et d'efficacité de Rotarix chez les nourrissons ayant une pathologie gastro-intestinale ou un retard de croissance. L'administration de Rotarix peut être considérée avec prudence chez ces nourrissons quand, selon l'avis du médecin, le fait de différer la vaccination entraîne un risque plus grand.

Par mesure de précaution, les professionnels de santé doivent surveiller tout symptôme évocateur d'une invagination intestinale (douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, présence de sang dans les selles, ballonnements abdominaux et/ou fièvre élevée) car les données issues d'études observationnelles de tolérance indiquent une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin à rotavirus (voir rubrique 4.8). Il doit être recommandé aux parents/tuteurs de rapporter immédiatement de tels symptômes à leurs professionnels de santé.

Pour les sujets ayant une prédisposition aux invaginations intestinales, voir rubrique 4.3. Une altération de la tolérance ou de l'efficacité de Rotarix n'est pas attendue dans le cas d'une infection par le VIH asymptomatique ou légèrement symptomatique. Un essai clinique réalisé chez un nombre limité de nourrissons séropositifs au VIH et asymptomatiques ou légèrement symptomatiques n'a montré aucun problème apparent de tolérance (voir rubrique 4.8).

L'administration de Rotarix à des nourrissons ayant une immunodéfiance connue ou suspectée doit être soigneusement évaluée compte tenu des bénéfices et des risques potentiels.

L'excrétion du virus vaccinal dans les selles est connue pour survenir après vaccination avec un pic d'excrétion vers le 7^{ème} jour. Les particules antigéniques virales détectées par ELISA ont été retrouvées dans 50% des selles après la 1^{ère} dose de Rotarix formulation lyophilisée et dans 4% des selles après la seconde dose. Quand la présence de souche vaccinale vivante a été recherchée dans les selles, seules 17% des selles étaient positives. Dans 2 essais comparatifs contrôlés, l'élimination du vaccin après vaccination par Rotarix formulation liquide était comparable à celle observée après vaccination par Rotarix formulation lyophilisée.

Des cas de transmission de ces virus vaccinaux excrétés ont été observés chez des sujets contacts sans symptôme clinique associé.

Rotarix doit être administré avec prudence chez les personnes en contact proche avec des patients immunodéprimés, tels que des patients atteints d'affections malignes ou des patients sous traitement immunosuppresseur.

Les personnes en contact avec des sujets récemment vaccinés doivent observer des règles d'hygiène personnelle (tel que se laver les mains après avoir changé les couches du nourrisson).

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des deux doses vaccinales chez les très grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire.

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

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1).

L'étendue de la protection que Rotarix pourrait conférer à d'autres souches de rotavirus qui n'ont pas circulées lors des essais cliniques n'est actuellement pas connue. Les données d'efficacité sont issues d'études cliniques réalisées en Europe, en Amérique Centrale et du Sud, en Afrique et en Asie (voir rubrique 5.1).

Rotarix ne protège pas contre les gastro-entérites dues à des pathogènes autres que les rotavirus.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Rotarix en prophylaxie post-exposition.

Rotarix ne doit jamais être injecté.

Le vaccin contient du saccharose en tant qu'excipient. Les sujets qui ont de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas recevoir ce vaccin.

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

Rotarix peut être administré simultanément avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants [incluant les vaccins hexavalents (DTCa-HepB-IPV/Hib)] : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche à germes entiers (DTCe), vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), vaccin *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (IPV), vaccin hépatite B (HepB), vaccin conjugué pneumococcique et vaccin conjugué méningococcique du groupe C. Les études cliniques ont montré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins administrés n'étaient pas modifiés.

L'administration concomitante de Rotarix et du vaccin poliomyélitique oral (VPO) n'affecte pas la réponse immunitaire aux antigènes poliomyélitiques. Bien que l'administration concomitante du

vaccin polioomyélitique oral puisse faiblement réduire la réponse immunitaire au vaccin rotavirus, un essai clinique impliquant plus de 4200 sujets ayant reçu de façon concomitante Rotarix et le VPO a montré que la protection clinique contre les gastro-entérites à rotavirus sévères était conservée.

Il n'y a aucune restriction concernant la consommation de nourriture ou de liquide, y compris le lait maternel, que ce soit avant ou après la vaccination.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Rotarix n'est pas destiné à l'adulte. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du vaccin chez la femme pendant la grossesse et l'allaitement.

D'après les données issues des essais cliniques, l'allaitement ne réduit pas la protection contre les gastro-entérites à rotavirus, conférée par Rotarix. Ainsi, l'allaitement peut être poursuivi pendant le schéma de vaccination.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de sécurité présenté ci-dessous repose sur les données issues des essais cliniques réalisés, soit avec la formulation lyophilisée, soit avec la formulation liquide de Rotarix.

Au cours de 4 essais cliniques, environ 3800 doses de Rotarix formulation liquide ont été administrées à environ 1 900 nourrissons. Ces essais ont montré que le profil de sécurité de la formulation liquide est comparable à celui de la formulation lyophilisée.

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

Dans 3 essais cliniques contrôlés versus placebo (Finlande, Inde et Bangladesh), dans lesquels Rotarix a été administré seul (l'administration des vaccins pédiatriques usuels était décalée), l'incidence et la sévérité des événements sollicités (rapportés dans les 8 jours post-vaccination), diarrhées, vomissements, perte d'appétit, fièvre, irritabilité et toux/écoulement nasal n'étaient pas significativement différentes dans le groupe recevant Rotarix comparé au groupe placebo. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité de ces événements n'a été observée après la seconde dose.

Au cours d'une analyse poolée de 17 essais cliniques contrôlés versus placebo (Europe, Amérique du Nord, Amérique Latine, Asie, Afrique) incluant les essais dans lesquels Rotarix était co-administré avec des vaccins pédiatriques habituels (voir rubrique 4.5), les effets indésirables suivants (rapportés dans les 31 jours post-vaccination) ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes:

Les fréquences sont reportées comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

| Classes de systemes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|--|------------------|--|
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Diarrhée |
| | Peu fréquent | Douleurs abdominales, flatulences |
| | Très rare | Invagination intestinale (voir rubrique 4.4) |
| | Inconnue* | Rectorragies |
| | Inconnue* | Gastroentérite avec excrétion du virus vaccinal chez les nourrissons ayant une ImmunoDéficience Combinée Sévère (IDCS) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Dermatites |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Irritabilité |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : | Inconnue* | Apnée chez les très grands prématurés (≤ 28 semaines de grossesse) (voir rubrique 4.4) |

* Ces événements ayant été rapportés spontanément, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.

Description de certains effets indésirables

Invagination intestinale

Les données d'études observationnelles de tolérance réalisées dans plusieurs pays indiquent que les vaccins à rotavirus sont associés à une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant la vaccination. Jusqu'à 6 cas additionnels pour 100 000 nourrissons ont été observés dans ces pays, au regard d'une incidence basale annuelle de 25 à 101 pour 100 000 nourrissons (âgés de moins de un an), respectivement.

Il existe des preuves limitées d'une faible augmentation de ce risque après la seconde dose.

A ce jour, il n'a pas été déterminé si les vaccins à rotavirus affectent l'incidence globale des invaginations intestinales sur la base de périodes de suivi plus longues (voir rubrique 4.4).

Autres populations spécifiques

Tolérance chez les nourrissons nés prématurés

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

Tolérance chez les nourrissons infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Dans une étude clinique, 100 nourrissons infectés par le VIH ont reçu du Rotarix formulation lyophilisée ou un placebo. Le profil de sécurité était similaire entre les nourrissons ayant reçu Rotarix et ceux ayant reçu le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique : vaccins contre les diarrhées à rotavirus, code ATC : J07BH01

Efficacité protectrice de la formulation lyophilisée

L'efficacité a été démontrée dans les essais cliniques, contre les gastro-entérites à rotavirus des génotypes les plus courants G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] et G9P [8]. En outre, l'efficacité contre les génotypes peu fréquents de rotavirus G8P [4] (gastro-entérites sévères) et G12P [6] (autres gastro-entérites) a été démontrée. Ces souches sont en circulation à travers le monde.

Des études cliniques ont été conduites en Europe, en Amérique Latine, en Afrique et en Asie pour évaluer l'efficacité protectrice de Rotarix contre toutes les gastro-entérites et les gastro-entérites sévères à rotavirus.

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

- l'échelle à 20 points de Vesikari qui évalue le tableau clinique complet de la gastro-entérite à rotavirus en tenant compte de la sévérité et de la durée de la diarrhée et des vomissements, la sévérité de la fièvre et de la déshydratation ainsi que la nécessité de recourir à un traitement
- ou
- la définition des cas cliniques basée sur le critère de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'efficacité de la protection clinique était évaluée dans la cohorte per protocole (ATP) qui inclut tous les sujets entrant dans la période de suivi de l'efficacité.

Efficacité protectrice en Europe

Une étude clinique réalisée en Europe a évalué Rotarix administré selon différents schémas d'administration européens (2, 3 mois ; 2, 4 mois ; 3, 4 mois ; 3, 5 mois) chez 4 000 sujets.

Après 2 doses de Rotarix, l'efficacité protectrice du vaccin observée au cours des 1^{ère} et 2^{ème} années de vie est présentée dans le tableau suivant :

| | 1^{ère} année de vie Rotarix N=2 572 Placebo N=1 302 | | 2^{ème} année de vie Rotarix N=2 554 Placebo N=1 294 | |
|--|---|---------------------------|---|---------------------------|
| Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus de tout grade et les gastro-entérites à rotavirus sévères [IC 95%] | | | | |
| Génotype | Tout grade | Sévère[†] | Tout grade | Sévère[†] |
| 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] |
| Souches contenant le génotype 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] |
| Souches de rotavirus circulantes | 87,1 [79,6;92,1] | 95,8 [89,6;98,7] | 71,9 [61,2;79,8] | 85,6 [75,8;91,9] |
| Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus nécessitant une prise en charge médicale [IC 95%] | | | | |
| Souches de rotavirus circulantes | 91,8 [84;96,3] | | 76,2 [63,0;85,0] | |
| Efficacité du vaccin (%) contre les hospitalisations causées par une gastro-entérite à rotavirus [IC 95%] | | | | |
| Souches de rotavirus circulantes | 100 [81,8;100] | | 92,2 [65,6;99,1] | |

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

* Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

L'efficacité du vaccin durant la première année de vie a progressivement augmenté avec la sévérité de la maladie, en atteignant 100% (IC 95% : 84,7;100) pour les scores de Vesikari ≥ 17 .

Efficacité protectrice en Amérique latine

Une étude clinique conduite en Amérique Latine a évalué Rotarix chez plus de 20 000 sujets. La sévérité des gastro-entérites (GE) était définie selon les critères OMS. L'efficacité protectrice du vaccin contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (RV) nécessitant une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale et l'efficacité spécifique du vaccin par génotype après 2 doses de Rotarix sont présentés dans le tableau ci-dessous :

| Génotype | Gastro-entérite sévère à rotavirus† (1^{ère} année de vie) Rotarix N=9 009 Placebo N=8 858 | Gastro-entérite sévère à rotavirus† (2^{ème} année de vie) Rotarix N=7 175 Placebo N=7 062 |
|------------------------------------|---|---|
| | Efficacité (%) [IC 95%] | Efficacité (%) [IC 95%] |
| Toute gastro-entérite à 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] |
| Souches contenant le génotype P[8] | 90,9 [79,2 ; 96,8] | 79,5 [67,0 ; 87,9] |

† La gastro-entérite sévère à rotavirus était définie comme un épisode de diarrhée avec ou sans vomissements qui a nécessité une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale (critère de l'OMS)

* Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Le nombre de cas sur lequel repose l'estimation de l'efficacité contre le sérotype G4P[8] était faible (1 cas dans le groupe Rotarix et 2 cas dans le groupe placebo).

Une analyse poolée de 5 études d'efficacité* a estimé à 71,4% (IC 95% : 20,1 ; 91,1) l'efficacité contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (score Vesikari ≥ 11) dues au rotavirus de génotype G2P[4] pendant la 1^{ère} année de vie.

*Dans ces études, l'efficacité estimée et les intervalles de confiance étaient respectivement : 100% (IC : 95% : -1 858,0 ; 100), 100% (IC 95% : 21,1 ; 100), 45,4% (IC 95% : -81,5 ; 86,6) et 74,7% (IC 95% : -386,2 ; 99,6). Aucune estimation n'était disponible dans la dernière étude.

Efficacité protectrice en Afrique

Une étude clinique réalisée en Afrique (Rotarix: N = 2 974; placebo: N = 1 443) a évalué Rotarix administré à des enfants âgés d'environ 10 et 14 semaines (2 doses) ou à des enfants âgés de 6, 10 et 14 semaines (3 doses). L'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites graves à rotavirus au cours de la première année de vie était de 61,2% (IC 95% : 44,0; 73,2). L'efficacité protectrice du vaccin (mise en commun des doses) observée contre toutes gastro-entérites sévères à rotavirus est présentée dans le tableau suivant:

| Genotype | Toutes gastro-entérites à rotavirus Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443 | Gastro-entérite sévère à rotavirus† Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443 |
|-------------------------------|--|--|
| | Efficacy (%) [IC 95%] | Efficacy (%) [IC 95%] |
| G1P[8] | 68,3 [53,6;78,5] | 56,6 [11,8;78,8] |
| G2P[4] | 49,3 [4,6;73,0] | 83,8 [9,6;98,4] |
| G3P[8] | 43,4* [<0;83,7] | 51,5* [<0;96,5] |
| G8P[4] | 38,7* [<0;67,8] | 63,6 [5,9;86,5] |
| G9P[8] | 41,8* [<0;72,3] | 56,9* [<0;85,5] |
| G12P[6] | 48,0 [9,7;70,0] | 55,5* [<0; 82,2] |
| Souches avec le génotype P[4] | 39,3 [7,7;59,9] | 70,9 [37,5;87,0] |
| Souches avec le génotype P[6] | 46,6 [9,4;68,4] | 55,2* [<0;81,3] |
| Souches avec le génotype P[8] | 61,0 [47,3;71,2] | 59,1 [32,8;75,3] |

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

* Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

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

Une étude clinique menée en Asie (Hong Kong, Singapour et Taïwan) (cohorte total vaccinée: Rotarix: N = 5 359; placebo: N = 5349) a évalué Rotarix selon des calendriers différents (2, 4 mois d'âge; 3, 4 mois d'âge).

Durant la première année, il y avait significativement moins de sujets dans le groupe Rotarix ayant présenté des gastro-entérites sévères à rotavirus dues à la circulation du rotavirus de type sauvage comparés au groupe placebo pendant les 2 semaines après la 2^{ème} dose jusqu'à un an d'âge (0,0% contre 0,3%) , avec une efficacité vaccinale de 100% (IC 95% : 72,2; 100)

L'efficacité protectrice du vaccin après deux doses de Rotarix observée contre les gastro-entérites sévères à rotavirus jusqu'à 2 ans d'âge est présentée dans le tableau suivant:

| Efficacité jusqu'à 2 ans d'âge Rotarix N= 5 263 Placebo N= 5 256 | |
|--|--------------------|
| Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à Rotavirus sévères (IC 95%) | |
| Génotype | Sévère† |
| G1P[8] | 100,0 (80,8;100,0) |
| G2P[4] | 100,0* (<0;100,0) |
| G3P[8] | 94,5 (64,9;99,9) |
| G9P[8] | 91,7 (43,8;99,8) |
| Souches avec le génotype P[8] | 95,8 (83,8;99,5) |
| Souches de rotavirus circulant | 96,1 (85,1;99,5) |
| Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à Rotavirus sévères conduisant à une hospitalisation et/ou un traitement de réhydratation dans une structure médicales [IC 95%] | |
| Souches de rotavirus circulant | 94,2 (82,2;98,8) |

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

* Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Durant la troisième année de vie, il n'y avait aucun cas de gastro-entérites sévères à RV dans le groupe Rotarix (N = 4 222) contre 13 (0,3%) dans le groupe placebo (n = 4 185). L'efficacité du vaccin était de 100,0% (IC 95% : 67,5; 100,0). Les cas de gastro-entérites sévères à RV étaient dus à des souches RV G1P[8], G2P[4], G3P[8] et G9P[8]. L'incidence des gastro-entérites sévères à RV associée à des génotypes individuels était trop faible pour permettre le calcul de l'efficacité. L'efficacité contre les gastro-entérites sévères à RV conduisant à une hospitalisation a été de 100% (IC 95% : 72,4; 100,0).

Efficacité protectrice de la formulation liquide

Etant donné que la réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix formulation liquide était comparable à la réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix formulation lyophilisée, l'efficacité vaccinale observée avec la formulation lyophilisée peut être transposée à la formulation liquide.

Réponse immunitaire

Le mécanisme immunologique selon lequel Rotarix protège contre les gastro-entérites à rotavirus n'est pas complètement connu. La relation entre les réponses en anticorps après vaccination contre le rotavirus et la protection contre les gastro-entérites à rotavirus n'a pas été établie.

Le tableau suivant montre le pourcentage de sujets initialement séronégatifs au rotavirus (taux en anticorps IgA < 20 U/ml) (par ELISA) ayant un taux sérique en anticorps IgA anti-rotavirus ≥ 20 UI/ml 1 à 2 mois après la seconde dose de vaccin ou placebo, dans les différentes études réalisées avec Rotarix formulation lyophilisée.

| Schéma | Etudes conduites en | Vaccin | | Placebo | |
|--|--------------------------|--------|--------------------------|---------|--------------------------|
| | | N | % ≥ 20 UI/ml [IC 95%] | N | % ≥ 20 UI/ml [IC 95%] |
| 2, 3 mois | France, Allemagne | 239 | 82,8 [77,5 ; 87,4] | 127 | 8,7 [4,4 ; 15,0] |
| 2, 4 mois | Espagne | 186 | 85,5 [79,6 ; 90,2] | 89 | 12,4 [6,3 ; 21,0] |
| 3, 5 mois | Finlande Italie | 180 | 94,4 [90,0 ; 97,3] | 114 | 3,5 [1,0 ; 8,7] |
| 3, 4 mois | République Tchèque | 182 | 84,6 [78,5 ; 89,5] | 90 | 2,2 [0,3 ; 7,8] |
| 2, 3 à 4 mois | Amérique latine, 11 pays | 393 | 77,9 [73,8 ; 81,6] | 341 | 15,1 [11,7 ; 19,0] |
| 10, 14 semaines et 6, 10, 14 semaines (compilés) | Afrique du sud Malawi | 221 | 58,4 [51,6 ; 64,9] | 111 | 22,5 [15,1 ; 31,4] |

Dans trois essais comparatifs contrôlés, la réponse immunitaire obtenue avec Rotarix formulation liquide était comparable à celle obtenue avec Rotarix formulation lyophilisée.

Réponse immunitaire chez les nourrissons nés prématurés

Dans une étude clinique réalisée chez des nourrissons nés prématurés, à 27 semaines de grossesse ou plus, l'immunogénicité de Rotarix a été évaluée dans un sous-groupe de 147 sujets et a montré que Rotarix est immunogène dans cette population ; 85,7% (IC 95% : 79,0 ; 90,9) des sujets ont atteint des titres sériques en anticorps IgA anti-rotavirus ≥ 20 UI/ml (par méthode ELISA), un mois après la seconde dose de vaccin.

Efficacité sur le terrain après 2 doses, dans la prévention des gastro-entérites à rotavirus conduisant à une hospitalisation

| Pays Période (Age) | Souches Tranche d'âge | N § (cas/témoins) | Efficacité sur le terrain % [IC 95%] | Durée du suivi |
|---|--------------------------|----------------------|---|----------------|
| Etudes soutenues par GSK | | | | |
| Belgique 2008-2010 < 4 ans | Toutes | 160/198 | 90 [81; 95] | 2,4 ans |
| | 3-11 m | | 91 [75; 97] | |
| | ≥12 m | | 90 [76; 96] | |
| | G1P[8] | 41/53 | 95 [78; 99] | |
| | G2P[4] | 80/103 | 85 [64; 94] | |
| | 3-11 m | | 83 [11; 96] ‡ | |
| | ≥ 12m | | 86 [58; 95] ‡ | |
| Brésil (Belém) 2008-2009 < 3 ans | Toutes | 249/249 £ | 76 [58; 86] | 1 an |
| | 3-11 m | | 96 [68; 99] | |
| | ≥ 12 m | | 65 [37; 81] | |
| | G2P[4] | 222/222 £ | 75 [57; 86] | |
| | 3-11 m | | 95 [66; 99] ‡ | |
| | ≥ 12 m | | 64 [34; 81] ‡ | |
| Brésil (Recife) 2006-2008 < 5 ans | Toutes | NA § | NA | 2,5 ans |
| | 6-11 m | | 81 [47; 93] | |
| | ≥12 m | | 5 [<0; 69] * | |
| | G2P[4] | 61/424 § | NA | |
| | 6-11 m | | 85 [54; 95] | |
| | ≥ 12 m | | 5 [<0; 69]* | |
| | Toutes | NA † | NA | |
| | 6-11 m | | 80 [48; 92] | |
| | ≥12 m | | 41 [<0; 81] * | |
| | G2P[4] | 61/371 † | NA | |
| | 6-11 m | | 83 [51; 94] | |
| | ≥ 12 m | | 41 [<0; 81] * | |
| Singapour 2008-2010 < 5 ans | Toutes | 136/272 | 84 [32; 96] | 2 ans |
| | G1P[8] | 89/89 | 91 [30; 99] | |
| Autres études | | | | |
| El Salvador 2007-2009 < 2 ans | Toutes | 251/770 £ | 76 [64; 84] ** | 2,5 ans |
| | 6-11 m | | 83 [68; 91] | |
| | ≥ 12 m | | 59 [27; 77] | |

m: mois

NA: Non disponible

£ Le nombre de cas et témoins complètement vaccinés (2 doses) ou non vaccinés est présenté.

£ L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins provenant du voisinage.

§ L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins hospitalisés non infectés par le rotavirus.

† L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des patients témoins hospitalisés pour une infection aiguë des voies respiratoires.

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

** Chez les sujets n'ayant pas reçu le schéma vaccinal complet, l'efficacité sur le terrain après une dose était de 51% (IC 95% : 26;67).

‡ Données issues d'une analyse post-hoc.

Impact sur la mortalité[§]

Les études d'impact avec Rotarix menées au Panama, au Brésil et au Mexique ont montré une diminution de la mortalité pour diarrhée de toutes causes allant de 22% à 56% chez les enfants de moins de 5 ans, dans les 2 à 3 ans après l'introduction du vaccin.

Impact sur les hospitalisations[§]

Dans une étude rétrospective de base de données menée en Belgique chez les enfants de 5 ans et moins, l'impact direct et indirect de la vaccination par Rotarix sur les hospitalisations liées au rotavirus allaient de 64% (IC 95% : 49; 76) à 80% (IC 95% : 77; 83) deux ans après l'introduction du vaccin. Des études similaires au Brésil, en Australie et au Salvador ont montré une réduction de 59%, 75% et 81%, respectivement. De plus, trois études d'impact sur les hospitalisations pour diarrhée de toutes causes menées en Amérique latine ont montré une réduction de 29% à 37% deux ans après l'introduction du vaccin.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Non applicable

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Adipate disodique
Milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM)
Eau stérile

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.
Le vaccin doit être utilisé immédiatement après ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,5 ml de suspension **buvable** en applicateur prérempli pour administration **orale** (verre de type I) avec un bouchon-piston (gomme butyle) et un capuchon protecteur (gomme butyle) en boîte de 1, 5, 10 ou 25.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

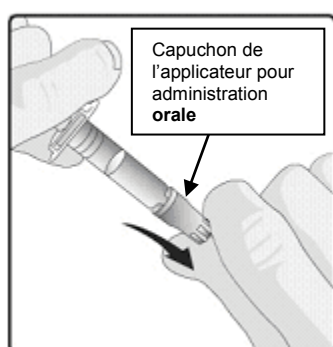
Le vaccin est prêt à l'emploi (aucune reconstitution ou dilution n'est requise).

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

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou changement de l'aspect physique avant administration. Dans l'un et/ou l'autre de ces cas, jetez le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

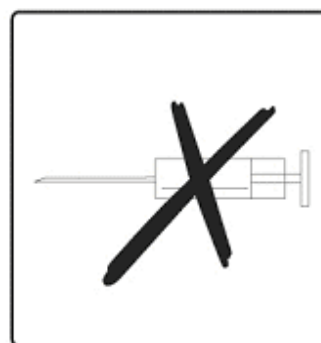
Instructions pour l'administration du vaccin :



1. Retirez le capuchon protecteur de l'applicateur pour administration **orale**.



2. Ce vaccin est destiné à une **administration orale uniquement**. L'enfant doit être assis en position inclinée. Administrez **oralement** tout le contenu de l'applicateur pour administration **orale** (dans la bouche de l'enfant, sur la face interne de la joue).



3. **Ne pas injecter.**

Jetez l'applicateur pour administration **orale** vide et le capuchon dans des conteneurs biologiques prévus à cet effet selon les recommandations locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 février 2006

Date du dernier renouvellement : 14 janvier 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne du Médicament [http ://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rotarix suspension **buvable**
Vaccin à rotavirus, vivant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (1,5 ml) contient :

Rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante, atténuée)* $\geq 10^{6.0}$ DICC₅₀

* Produite sur cellules Vero

Excipient à effet notoire
Ce produit contient 1073 mg de saccharose (voir rubrique 4.4)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension **buvable**.
Rotarix est un liquide limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rotarix est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

L'utilisation de Rotarix doit se baser sur les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma de vaccination comporte 2 doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. L'intervalle entre les doses doit être au moins de 4 semaines. Le schéma de vaccination doit préférentiellement être administré avant l'âge de 16 semaines, et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines.

Rotarix peut être administré à la même posologie à des nourrissons nés prématurés à 27 semaines de grossesse ou plus (voir rubriques 4.8 et 5.1).

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

Il est recommandé aux nourrissons qui ont reçu une première dose de Rotarix de terminer le schéma de vaccination en 2 doses avec Rotarix. Il n'y a aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité quand Rotarix est administré comme 1^{ère} dose et un autre vaccin à rotavirus comme seconde dose ou vice-versa.

Population pédiatrique

Rotarix ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de plus de 24 semaines.

Méthode d'administration

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

Rotarix ne doit jamais être injecté.

Pour les instructions pour la préparation ou la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.

Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccins à rotavirus.

Antécédents d'invagination intestinale.

Sujets ayant une malformation congénitale non opérée de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.

Sujets ayant une ImmunoDéfiance Combinée Sévère (IDCS) (voir rubrique 4.8).

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux notamment concernant les contre-indications et d'un examen clinique.

Il n'y a aucune donnée de tolérance et d'efficacité de Rotarix chez les nourrissons ayant une pathologie gastro-intestinale ou un retard de croissance. L'administration de Rotarix peut être considérée avec prudence chez ces nourrissons quand, selon l'avis du médecin, le fait de différer la vaccination entraîne un risque plus grand.

Par mesure de précaution, les professionnels de santé doivent surveiller tout symptôme évocateur d'une invagination intestinale (douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, présence de sang dans les selles, ballonnements abdominaux et/ou fièvre élevée) car les données issues d'études observationnelles de tolérance indiquent une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin à rotavirus (voir rubrique 4.8). Il doit être recommandé aux parents/tuteurs de rapporter immédiatement de tels symptômes à leurs professionnels de santé.

Pour les sujets ayant une prédisposition aux invaginations intestinales, voir rubrique 4.3.

Une altération de la tolérance ou de l'efficacité de Rotarix n'est pas attendue dans le cas d'une infection par le VIH asymptomatique ou légèrement symptomatique. Un essai clinique réalisé chez un nombre limité de nourrissons séropositifs au VIH et asymptomatiques ou légèrement symptomatiques n'a montré aucun problème apparent de tolérance (voir rubrique 4.8).

L'administration de Rotarix à des nourrissons ayant une immunodéficience connue ou suspectée doit être soigneusement évaluée compte tenu des bénéfices et des risques potentiels.

L'excrétion du virus vaccinal dans les selles est connue pour survenir après vaccination avec un pic d'excrétion vers le 7^{ème} jour. Les particules antigéniques virales détectées par ELISA ont été retrouvées dans 50% des selles après la 1^{ère} dose de Rotarix formulation lyophilisée et dans 4% des selles après la seconde dose. Quand la présence de souche vaccinale vivante a été recherchée dans les selles, seules 17% des selles étaient positives. Dans 2 essais comparatifs contrôlés, l'élimination du vaccin après vaccination par Rotarix formulation liquide était comparable à celle observée après vaccination par Rotarix formulation lyophilisée.

Des cas de transmission de ces virus vaccinaux excrétés ont été observés chez des sujets contacts sans symptôme clinique associé.

Rotarix doit être administré avec prudence chez les personnes en contact proche avec des patients immunodéprimés, tels que des patients atteints d'affections malignes ou des patients sous traitement immunosuppresseur.

Les personnes en contact avec des sujets récemment vaccinés doivent observer des règles d'hygiène personnelle (tel que se laver les mains après avoir changé les couches du nourrisson).

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des deux doses vaccinales chez les très grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire.

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

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1).

L'étendue de la protection que Rotarix pourrait conférer à d'autres souches de rotavirus qui n'ont pas circulées lors des essais cliniques n'est actuellement pas connue. Les données d'efficacité sont issues d'études cliniques réalisées en Europe, en Amérique Centrale et du Sud, en Afrique et en Asie (voir rubrique 5.1).

Rotarix ne protège pas contre les gastro-entérites dues à des pathogènes autres que les rotavirus.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Rotarix en prophylaxie post-exposition.

Rotarix ne doit jamais être injecté.

Le vaccin contient du saccharose en tant qu'excipient. Les sujets qui ont de rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas recevoir ce vaccin.

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

Rotarix peut être administré simultanément avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants [incluant les vaccins hexavalents (DTCa-HepB-IPV/Hib)] : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche à germes entiers (DTCe), vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), vaccin *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (IPV), vaccin hépatite B (HepB), vaccin conjugué pneumococcique et vaccin conjugué méningococcique du groupe C. Les études cliniques ont montré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins administrés n'étaient pas modifiés.

L'administration concomitante de Rotarix et du vaccin poliomyélitique oral (VPO) n'affecte pas la réponse immunitaire aux antigènes poliomyélitiques. Bien que l'administration concomitante du vaccin poliomyélitique oral puisse faiblement réduire la réponse immunitaire au vaccin rotavirus, un essai clinique impliquant plus de 4200 sujets ayant reçu de façon concomitante Rotarix et le VPO a montré que la protection clinique contre les gastro-entérites à rotavirus sévères était conservée.

Il n'y a aucune restriction concernant la consommation de nourriture ou de liquide, y compris le lait maternel, que ce soit avant ou après la vaccination.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Rotarix n'est pas destiné à l'adulte. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du vaccin chez la femme pendant la grossesse et l'allaitement.

D'après les données issues des essais cliniques, l'allaitement ne réduit pas la protection contre les gastro-entérites à rotavirus, conférée par Rotarix. Ainsi, l'allaitement peut être poursuivi pendant le schéma de vaccination.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de sécurité présenté ci-dessous repose sur les données issues des essais cliniques réalisés, soit avec la formulation lyophilisée, soit avec la formulation liquide de Rotarix.

Au cours de 4 essais cliniques, environ 3 800 doses de Rotarix formulation liquide ont été administrées à environ 1 900 nourrissons. Ces essais ont montré que le profil de sécurité de la formulation liquide est comparable à celui de la formulation lyophilisée.

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

Dans 3 essais cliniques contrôlés versus placebo (Finlande, Inde et Bangladesh), dans lesquels Rotarix a été administré seul (l'administration des vaccins pédiatriques usuels était décalée), l'incidence et la sévérité des événements sollicités (rapportés dans les 8 jours post-vaccination), diarrhées, vomissements, perte d'appétit, fièvre, irritabilité et toux/écoulement nasal n'étaient pas significativement différentes dans le groupe recevant Rotarix comparé au groupe placebo. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité de ces événements n'a été observée après la seconde dose.

Au cours d'une analyse poolée de 17 essais cliniques contrôlés versus placebo (Europe, Amérique du Nord, Amérique Latine, Asie, Afrique) incluant les essais dans lesquels Rotarix était co-administré avec des vaccins pédiatriques habituels (voir rubrique 4.5), les effets indésirables suivants (rapportés dans les 31 jours post-vaccination) ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes

Les fréquences sont reportées comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare (<1/10 000)

| Classes de systemes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|--|--------------|--|
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Diarrhée |
| | Peu fréquent | Douleurs abdominales, flatulences |
| | Très rare | Invagination intestinale (voir rubrique 4.4) |
| | Inconnue* | Rectorragies |
| | Inconnue* | Gastroentérite avec excrétion du virus vaccinal chez les nourrissons ayant une ImmunoDéficience Combinée Sévère (IDCS) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Dermatites |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Irritabilité |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : | Inconnue* | Apnée chez les très grands prématurés (≤ 28 semaines de grossesse) (voir rubrique 4.4) |

* Ces événements ayant été rapportés spontanément, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence.

Description de certains effets indésirables

Invagination intestinale

Les données d'études observationnelles de tolérance réalisées dans plusieurs pays indiquent que les vaccins à rotavirus sont associés à une augmentation du risque d'invagination intestinale, principalement dans les 7 jours suivant la vaccination. Jusqu'à 6 cas additionnels pour 100 000 nourrissons ont été observés dans ces pays, au regard d'une incidence basale annuelle de 25 à 101 pour 100 000 nourrissons (âgés de moins de un an), respectivement.

Il existe des preuves limitées d'une faible augmentation de ce risque après la seconde dose. A ce jour, il n'a pas été déterminé si les vaccins à rotavirus affectent l'incidence globale des invaginations intestinales sur la base de périodes de suivi plus longues (voir rubrique 4.4).

Autres populations spécifiques

Tolérance chez les nourrissons nés prématurés

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

Tolérance chez les nourrissons infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Dans une étude clinique, 100 nourrissons infectés par le VIH ont reçu du Rotarix formulation lyophilisée ou un placebo. Le profil de sécurité était similaire entre les nourrissons ayant reçu Rotarix et ceux ayant reçu le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique : vaccins contre les diarrhées à rotavirus, code ATC : J07BH01

Efficacité protectrice de la formulation lyophilisée

L'efficacité a été démontrée dans les essais cliniques, contre les gastro-entérites à rotavirus des génotypes les plus courants G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] et G9P [8]. En outre, l'efficacité contre les génotypes peu fréquents de rotavirus G8P [4] (gastro-entérites sévères) et G12P [6] (autres gastro-entérites) a été démontrée. Ces souches sont en circulation à travers le monde.

Des études cliniques ont été conduites en Europe, en Amérique Latine, en Afrique et en Asie pour évaluer l'efficacité protectrice de Rotarix contre toutes les gastro-entérites et les gastro-entérites sévères à rotavirus.

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

- l'échelle à 20 points de Vesikari qui évalue le tableau clinique complet de la gastro-entérite à rotavirus en tenant compte de la sévérité et de la durée de la diarrhée et des vomissements, la sévérité de la fièvre et de la déshydratation ainsi que la nécessité de recourir à un traitement
- ou
- la définition des cas cliniques basée sur le critère de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'efficacité de la protection clinique était évaluée dans la cohorte per protocole (ATP) qui inclut tous les sujets entrant dans la période de suivi de l'efficacité.

Efficacité protectrice en Europe

Une étude clinique réalisée en Europe a évalué Rotarix administré selon différents schémas d'administration européens (2, 3 mois ; 2, 4 mois ; 3, 4 mois ; 3, 5 mois) chez 4 000 sujets

Après 2 doses de Rotarix, l'efficacité protectrice du vaccin observée au cours des 1^{ère} et 2^{ème} années de vie est présentée dans le tableau suivant :

| | 1^{ère} année de vie Rotarix N=2 572 Placebo N=1 302 | | 2^{ème} année de vie Rotarix N=2 554 Placebo N=1 294 | |
|--|---|---------------------------|---|---------------------------|
| Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus de tout grade et les gastro-entérites à rotavirus sévères [IC 95%] | | | | |
| Génotype | Tout grade | Sévère[†] | Tout grade | Sévère[†] |
| 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] |
| Souches contenant le génotype 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] |
| Souches de rotavirus circulantes | 87,1 [79,6;92,1] | 95,8 [89,6;98,7] | 71,9 [61,2;79,8] | 85,6 [75,8;91,9] |
| Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus nécessitant une prise en charge médicale [IC 95%] | | | | |
| Souches de rotavirus circulantes | 91,8 [84;96,3] | | 76,2 [63,0;85,0] | |
| Efficacité du vaccin (%) contre les hospitalisations causées par une gastro-entérite à rotavirus [IC 95%] | | | | |
| Souches de rotavirus circulantes | 100 [81,8;100] | | 92,2 [65,6;99,1] | |

[†] La gastro-entérite sévère était définie par un score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari * Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

L'efficacité du vaccin durant la première année de vie a progressivement augmenté avec la sévérité de la maladie, en atteignant 100% (IC 95% : 84,7;100) pour les scores de Vesikari ≥ 17 .

Efficacité protectrice en Amérique latine

Une étude clinique conduite en Amérique Latine a évalué Rotarix chez plus de 20 000 sujets. La sévérité des gastro-entérites (GE) était définie selon les critères OMS. L'efficacité protectrice du vaccin contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (RV) nécessitant une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale et l'efficacité spécifique du vaccin par génotype après 2 doses de Rotarix sont présentés dans le tableau ci-dessous :

| Génotype | Gastro-entérite sévère à rotavirus† (1 ^{ère} année de vie) Rotarix N=9 009 Placebo N=8 858 | Gastro-entérite sévère à rotavirus† (2 ^{ème} année de vie) Rotarix N=7 175 Placebo N=7 062 |
|------------------------------------|--|--|
| | Efficacité (%) [IC 95%] | Efficacité (%) [IC 95%] |
| Toute gastro-entérite à 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] |
| Souches contenant le génotype P[8] | 90,9 [79,2 ; 96,8] | 79,5 [67,0 ; 87,9] |

† La gastro-entérite sévère à rotavirus était définie comme un épisode de diarrhée avec ou sans vomissements qui a nécessité une hospitalisation et/ou un traitement par réhydratation dans une structure médicale (critère de l'OMS)

* Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Le nombre de cas sur lequel repose l'estimation de l'efficacité contre le sérotype G4P[8] était faible (1 cas dans le groupe Rotarix et 2 cas dans le groupe placebo).

Une analyse poolée de 5 études d'efficacité* a estimé à 71,4% (IC 95% : 20,1 ; 91,1) l'efficacité contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (score Vesikari ≥ 11) dues au rotavirus de génotype G2P[4] pendant la 1^{ère} année de vie.

*Dans ces études, l'efficacité estimée et les intervalles de confiance étaient respectivement : 100% (IC : 95% : -1 858,0 ; 100), 100% (IC 95% : 21,1 ; 100), 45,4% (IC 95% : -81,5 ; 86,6) et 74,7% (IC 95% : -386,2 ; 99,6). Aucune estimation n'était disponible dans la dernière étude.

Efficacité protectrice en Afrique

Une étude clinique réalisée en Afrique (Rotarix: N = 2 974; placebo: N = 1 443) a évalué Rotarix administré à des enfants âgés d'environ 10 et 14 semaines (2 doses) ou à des enfants âgés de 6, 10 et 14 semaines (3 doses). L'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites graves à rotavirus au cours de la première année de vie était de 61,2% (IC 95% : 44,0 ; 73,2). L'efficacité protectrice du vaccin (mise en commun des doses) observée contre toutes gastro-entérites sévères à rotavirus est présentée dans le tableau suivant:

| Genotype | Toutes gastro-entérites à rotavirus Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443 | Gastro-entérite sévère à rotavirus† Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443 |
|-------------------------------|--|--|
| | Efficacy (%) [IC 95%] | Efficacy (%) [IC 95%] |
| G1P[8] | 68,3 [53,6;78,5] | 56,6 [11,8;78,8] |
| G2P[4] | 49,3 [4,6;73,0] | 83,8 [9,6;98,4] |
| G3P[8] | 43,4* [<0;83,7] | 51,5* [<0;96,5] |
| G8P[4] | 38,7* [<0;67,8] | 63,6 [5,9;86,5] |
| G9P[8] | 41,8* [<0;72,3] | 56,9* [<0;85,5] |
| G12P[6] | 48,0 [9,7;70,0] | 55,5* [<0; 82,2] |
| Souches avec le génotype P[4] | 39,3 [7,7;59,9] | 70,9 [37,5;87,0] |
| Souches avec le génotype P[6] | 46,6 [9,4;68,4] | 55,2* [<0;81,3] |
| Souches avec le génotype P[8] | 61,0 [47,3;71,2] | 59,1 [32,8;75,3] |

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

* Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

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

Une étude clinique menée en Asie (Hong Kong, Singapour et Taïwan) (cohorte total vaccinée: Rotarix: N = 5 359; placebo: N = 5 349) a évalué Rotarix selon des calendriers différents (2, 4 mois d'âge; 3, 4 mois d'âge).

Durant la première année, il y avait significativement moins de sujets dans le groupe Rotarix ayant présenté des gastro-entérites sévères à rotavirus dues à la circulation du rotavirus de type sauvage comparés au groupe placebo pendant les 2 semaines après la 2^{ème} dose jusqu'à un an d'âge (0,0% contre 0,3%) , avec une efficacité vaccinale de 100% (IC 95% : 72,2; 100)

L'efficacité protectrice du vaccin après deux doses de Rotarix observée contre les gastro-entérites sévères à rotavirus jusqu'à 2 ans d'âge est présentée dans le tableau suivant:

| | Efficacité jusqu'à 2 ans d'âge Rotarix N= 5 263 Placebo N= 5 256 |
|--|--|
| Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à Rotavirus sévères (IC 95%) | |
| Génotype | Sévère† |
| G1P[8] | 100,0 (80,8;100,0) |
| G2P[4] | 100,0* (<0;100,0) |
| G3P[8] | 94,5 (64,9;99,9) |
| G9P[8] | 91,7 (43,8;99,8) |
| Souches avec le génotype P[8] | 95,8 (83,8;99,5) |
| Souches de rotavirus circulant | 96,1 (85,1;99,5) |
| Efficacité vaccinale (%) contre les gastro-entérites à Rotavirus sévères conduisant à une hospitalisation et/ou un traitement de réhydratation dans une structure médicales [IC 95%] | |
| Souches de rotavirus circulant | 94,2 (82,2;98,8) |

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

* Statistiquement non significatif ($p > 0,05$). Ces données sont à interpréter avec précaution.

Durant la troisième année de vie, il n'y avait aucun cas de gastro-entérites sévères à RV dans le groupe Rotarix (N = 4 222) contre 13 (0,3%) dans le groupe placebo (n = 4 185). L'efficacité du vaccin était de 100,0% (IC 95% : 67,5 ; 100,0). Les cas de gastro-entérites sévères à RV étaient dus à des souches RV G1P[8], G2P[4], G3P[8] et G9P[8]. L'incidence des gastro-entérites sévères à RV associée à des génotypes individuels était trop faible pour permettre le calcul de l'efficacité. L'efficacité contre les gastro-entérites sévères à RV conduisant à une hospitalisation a été de 100% (IC 95% : 72,4 ; 100,0).

Efficacité protectrice de la formulation liquide

Etant donné que la réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix formulation liquide était comparable à la réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix formulation lyophilisée, l'efficacité vaccinale observée avec la formulation lyophilisée peut être transposée à la formulation liquide.

Réponse immunitaire

Le mécanisme immunologique selon lequel Rotarix protège contre les gastro-entérites à rotavirus n'est pas complètement connu. La relation entre les réponses en anticorps après vaccination contre le rotavirus et la protection contre les gastro-entérites à rotavirus n'a pas été établie.

Le tableau suivant montre le pourcentage de sujets initialement séronégatifs au rotavirus (taux en anticorps IgA < 20 U/ml) (par ELISA) ayant un taux sérique en anticorps IgA anti-rotavirus ≥ 20 UI/ml 1 à 2 mois après la seconde dose de vaccin ou placebo, dans les différentes études réalisées avec Rotarix formulation lyophilisée.

| Schéma | Etudes conduites en | Vaccin | | Placebo | |
|--|--------------------------|--------|--------------------------|---------|--------------------------|
| | | N | % ≥ 20 UI/ml [IC 95%] | N | % ≥ 20 UI/ml [IC 95%] |
| 2, 3 mois | France, Allemagne | 239 | 82,8 [77,5 ; 87,4] | 127 | 8,7 [4,4 ; 15,0] |
| 2, 4 mois | Espagne | 186 | 85,5 [79,6 ; 90,2] | 89 | 12,4 [6,3 ; 21,0] |
| 3, 5 mois | Finlande Italie | 180 | 94,4 [90,0 ; 97,3] | 114 | 3,5 [1,0 ; 8,7] |
| 3, 4 mois | République Tchèque | 182 | 84,6 [78,5 ; 89,5] | 90 | 2,2 [0,3 ; 7,8] |
| 2, 3 à 4 mois | Amérique latine, 11 pays | 393 | 77,9 [73,8 ; 81,6] | 341 | 15,1 [11,7 ; 19,0] |
| 10, 14 semaines et 6, 10, 14 semaines (compilés) | Afrique du sud Malawi | 221 | 58,4 [51,6 ; 64,9] | 111 | 22,5 [15,1 ; 31,4] |

Dans trois essais comparatifs contrôlés, la réponse immunitaire obtenue avec Rotarix formulation liquide était comparable à celle obtenue avec Rotarix formulation lyophilisée.

Réponse immunitaire chez les nourrissons nés prématurés

Dans une étude clinique réalisée chez des nourrissons nés prématurés, à 27 semaines de grossesse ou plus, l'immunogénicité de Rotarix a été évaluée dans un sous-groupe de 147 sujets et a montré que Rotarix est immunogène dans cette population ; 85,7% (IC 95% : 79,0 ; 90,9) des sujets ont atteint des titres sériques en anticorps IgA anti-rotavirus ≥ 20 UI/ml (par méthode ELISA), un mois après la seconde dose de vaccin.

Efficacité sur le terrain après 2 doses, dans la prévention des gastro-entérites à rotavirus conduisant à une hospitalisation

| Pays Période (Age) | Souches Tranche d'âge | N § (cas/témoins) | Efficacité sur le terrain % [IC 95%] | Durée du suivi |
|---|--------------------------|----------------------|---|----------------|
| Etudes soutenues par GSK | | | | |
| Belgique 2008-2010 < 4 ans | Toutes | 160/198 | 90 [81; 95] | 2,4 ans |
| | 3-11 m | | 91 [75; 97] | |
| | ≥12 m | | 90 [76; 96] | |
| | G1P[8] | 41/53 | 95 [78; 99] | |
| | G2P[4] | 80/103 | 85 [64; 94] | |
| | 3-11 m | | 83 [11; 96] ‡ | |
| | ≥ 12m | | 86 [58; 95] ‡ | |
| Brésil (Belém) 2008-2009 < 3 ans | Toutes | 249/249 £ | 76 [58; 86] | 1 an |
| | 3-11 m | | 96 [68; 99] | |
| | ≥ 12 m | | 65 [37; 81] | |
| | G2P[4] | 222/222 £ | 75 [57; 86] | |
| | 3-11 m | | 95 [66; 99] ‡ | |
| | ≥ 12 m | | 64 [34; 81] ‡ | |
| Brésil (Recife) 2006-2008 < 5 ans | Toutes | NA § | NA | 2,5 ans |
| | 6-11 m | | 81 [47; 93] | |
| | ≥12 m | | 5 [<0; 69] * | |
| | G2P[4] | 61/424 § | NA | |
| | 6-11 m | | 85 [54; 95] | |
| | ≥ 12 m | | 5 [<0; 69]* | |
| | Toutes | NA † | NA | |
| | 6-11 m | | 80 [48; 92] | |
| | ≥12 m | | 41 [<0; 81] * | |
| | G2P[4] | 61/371 † | NA | |
| | 6-11 m | | 83 [51; 94] | |
| | ≥ 12 m | | 41 [<0; 81] * | |
| Singapour 2008-2010 < 5 ans | Toutes | 136/272 | 84 [32; 96] | 2 ans |
| | G1P[8] | 89/89 | 91 [30; 99] | |
| Autres études | | | | |
| El Salvador 2007-2009 < 2 ans | Toutes | 251/770 £ | 76 [64; 84] ** | 2,5 ans |
| | 6-11 m | | 83 [68; 91] | |
| | ≥ 12 m | | 59 [27; 77] | |

m: mois

NA: Non disponible

§ Le nombre de cas et témoins complètement vaccinés (2 doses) ou non vaccinés est présenté.

£ L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins provenant du voisinage.

§ L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des témoins hospitalisés non infectés par le rotavirus.

† L'efficacité sur le terrain du vaccin a été calculée en utilisant des patients témoins hospitalisés pour une infection aiguë des voies respiratoires.

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

** Chez les sujets n'ayant pas reçu le schéma vaccinal complet, l'efficacité sur le terrain après une dose était de 51% (IC 95% 26;67).

‡ Données issues d'une analyse post-hoc.

Impact sur la mortalité§

Les études d'impact avec Rotarix menées au Panama, au Brésil et au Mexique ont montré une diminution de la mortalité pour diarrhée de toutes causes allant de 22% à 56% chez les enfants de moins de 5 ans, dans les 2 à 3 ans après l'introduction du vaccin.

Impact sur les hospitalisations§

Dans une étude rétrospective de base de données menée en Belgique chez les enfants de 5 ans et moins, l'impact direct et indirect de la vaccination par Rotarix sur les hospitalisations liées au rotavirus allaient de 64% (IC 95% : 49 ; 76) à 80% (IC 95% : 77 ; 83) deux ans après l'introduction du vaccin. Des études similaires au Brésil, en Australie et au Salvador ont montré une réduction de 59%, 75% et 81%, respectivement. De plus, trois études d'impact sur les hospitalisations pour diarrhée de toutes causes menées en Amérique latine ont montré une réduction de 29% à 37% deux ans après l'introduction du vaccin.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Non applicable

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Adipate disodique
Milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM)
Eau stérile

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.
Le vaccin doit être utilisé immédiatement après ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,5 ml de suspension **buvable** en tube souple (polyéthylène) terminé par une membrane et un capuchon (polypropylène) en boîte de 1, 10 ou 50.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou changement de l'aspect physique avant administration. Dans l'un et/ou l'autre de ces cas, jetez le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'administration du vaccin :

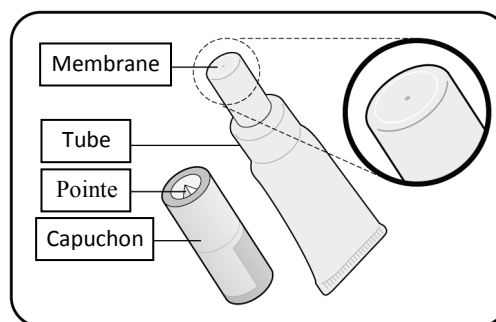
Veillez lire les instructions d'utilisation jusqu'au bout avant d'administrer le vaccin.

A Ce que vous devez faire avant de donner Rotarix

- Vérifiez la date d'expiration.
- Vérifiez que tube ne soit pas endommagé ou déjà ouvert.
- Vérifiez que le liquide soit clair et incolore, sans particule.

Ne pas utiliser le vaccin si vous remarquez quelque chose d'anormal.

- Ce vaccin est donné oralement directement au moyen du tube.
- Il est prêt à l'emploi - vous n'avez pas besoin de le mélanger avec autre chose.



B Préparez le tube

1. Retirez le capuchon

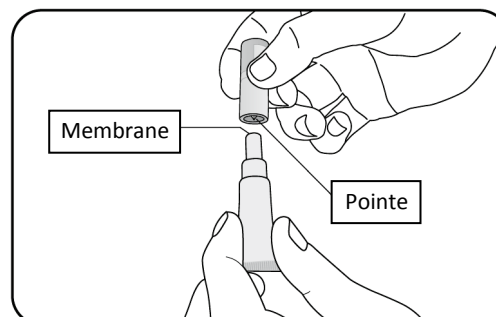
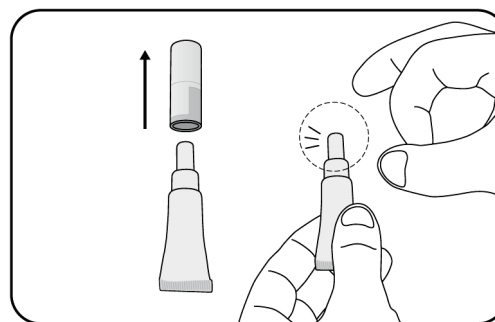
- Gardez le capuchon – vous en aurez besoin pour percer la membrane.
- Tenez le tube vertical.

2. Tapotez plusieurs fois le haut du tube jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de liquide

- Éliminez le liquide de la section la plus mince du tube en tapotant juste en dessous de la membrane.

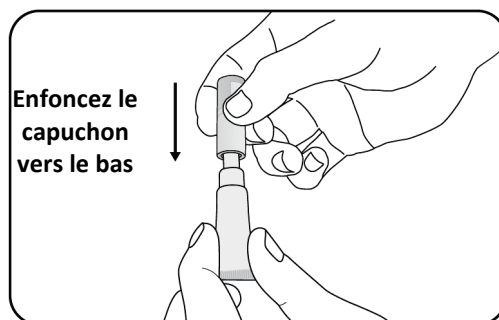
3. Positionnez le capuchon pour ouvrir le tube

- Gardez le tube droit.
- Maintenez les côtés du tube
- Il y a une petite pointe à l'intérieur du haut du capuchon - au centre.
- Retournez le capuchon à l'envers (180°).



4. Pour ouvrir le tube

- Vous ne devez pas le tordre. Remettez le bouchon sur le tube et appuyez afin de percer la membrane.
- Puis retirez le bouchon.



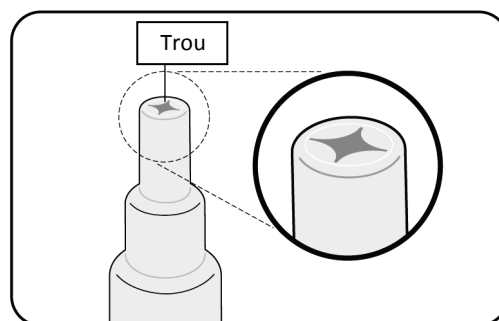
C Vérifiez que le tube a été correctement ouvert

1. Vérifiez que la membrane a été percée

- Il doit y avoir un trou dans la partie supérieure du tube.

2. Que faire si la membrane n'a pas été percée

- Reprendre à la section B et répétez les étapes 2, 3 et 4 si la membrane n'a pas été percée.

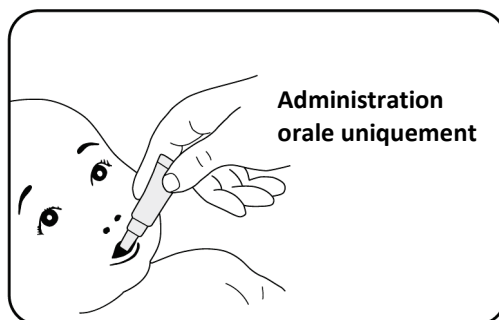


D Administration du vaccin

- Une fois le tube ouvert, vérifiez que le liquide est clair et sans particule.
Ne pas utiliser le vaccin si vous remarquez quelque chose d'anormal.
- Administrez le vaccin tout de suite.

1. Position de l'enfant pour donner le vaccin

- Asseyez l'enfant en position légèrement inclinée vers l'arrière.



2. Administration du vaccin

- Pressez le liquide doucement sur le côté de la bouche sur la face interne de la joue de l'enfant.
- Vous pourriez avoir besoin de presser le tube à plusieurs reprises pour vider tout le vaccin - une goutte résiduelle peut rester dans l'embout du tube, ce n'est pas un problème.

Jetez le tube vide et le capuchon dans des conteneurs biologiques prévus à cet effet selon les recommandations locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 février 2006
Date du dernier renouvellement : 14 janvier 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DES SUSBTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) du (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Parc de la Noire Epine
Rue Fleming, 20
1300 Wavre
Belgique

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

Libération officielle des lots :

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/EC, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'Etat ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

● **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

● **Plan de Gestion du Risque (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2. de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que toutes toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence Européenne du Médicament
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Afin de remédier à la présence de circovirus porcin de type 1 (PCV-1) dans Rotarix, le titulaire s'engage à:

- Développer un vaccin sans PCV selon le plan d'implémentation convenu avec du CHMP. La mise à jour du plan d'implémentation devra être soumise avant le 30 juin 2016.
- Fournir des mises à jour sur les progrès réalisés tous les de 6 mois.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
RECIPIENT EN VERRE AVEC APPLICATEUR POUR ADMINISTRATION ORALE ET
ADAPTATEUR DE TRANSFERT, BOITE DE 1, 5, 10 OU 25**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rotarix poudre et solvant pour suspension **buvable**
Vaccin à rotavirus, vivant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, 1 dose (1 ml) contient :

Rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante, atténuée)* $\geq 10^{6.0}$ DICC₅₀

*Produit sur cellules Vero

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : Saccharose, sorbitol

Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension **buvable**

1 récipient en verre : poudre
1 applicateur pour administration **orale**: solvant
1 adaptateur de transfert
1 dose (1 ml)

5 récipients en verre : poudre
5 applicateurs pour administration **orale** : solvant
5 adaptateurs de transfert
5 x 1 dose (1 ml)

10 récipients en verre : poudre
10 applicateurs pour administration **orale** : solvant
10 adaptateurs de transfert
10 x 1 dose (1 ml)

25 récipients en verre : poudre
25 applicateurs pour administration **orale** : solvant
25 adaptateurs de transfert
25 x 1 dose (1 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie **orale**

Ne pas injecter !

Agiter avant emploi

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

Lire la notice pour la date de péremption du médicament reconstitué.

EXP {MM/YYYY}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer conformément à la réglementation nationale en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/05/330/001 – boîte de 1 (récipient en verre + applicateur pour administration **orale** + adaptateur de transfert)

EU/1/05/330/002 – boîte de 5 (récipient en verre + applicateur pour administration **orale** + adaptateur de transfert)

EU/1/05/330/003 – boîte de 10 (récipient en verre + applicateur pour administration **orale** + adaptateur de transfert)

EU/1/05/330/004 – boîte de 25 (récipient en verre + applicateur pour administration **orale** + adaptateur de transfert)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification pour la non-inclusion du Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES BLISTERS
APPLICATEUR POUR ADMINISTRATION ORALE AVEC SOLVANT DE
RECONSTITUTION DE LA POUDRE**

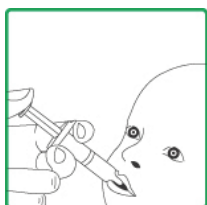
1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

4. NUMERO DU LOT

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
RECIPIENT EN VERRE AVEC POUDRE A RECONSTITUER AVEC LE SOLVANT**

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rotarix
Poudre pour suspension **buvable**
Vaccin à rotavirus, vivant
Voie **orale**

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
APPLICATEUR POUR ADMINISTRATION ORALE AVEC SOLVANT POUR
RECONSTITUTION DE LA POUDRE**

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Rotarix
Voie **orale**

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose (1 ml)

6. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
PRESENTATION EN APPLICATEUR PRE-REMPII POUR ADMINISTRATION ORALE
BOITE DE 1, 5, 10 OU 25**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rotarix suspension **buvable** en applicateur prérempli pour administration **orale**
Vaccin à rotavirus, vivant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (1,5 ml) contient :

Rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante, atténuée) $\geq 10^{6.0}$ DICC₅₀

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose

Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension **buvable** en applicateur prérempli pour administration **orale**
1 applicateur prérempli pour administration **orale**
1 dose (1,5 ml)

5 applicateurs préremplis pour administration **orale**
5 x 1 dose (1,5 ml)

10 applicateurs préremplis pour administration **orale**
10 x 1 dose (1,5 ml)

25 applicateurs préremplis pour administration **orale**
25 x 1 dose (1,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie **orale**

Ne pas injecter !

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Prêt à l'emploi
Aucune reconstitution requise

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/YYYY}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer conformément à la réglementation nationale en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/05/330/005 – boîte de 1 applicateur prérempli pour administration **orale**
EU/1/05/330/006 – boîte de 5 applicateurs préremplis pour administration **orale**
EU/1/05/330/007 – boîte de 10 applicateurs préremplis pour administration **orale**
EU/1/05/330/008 – boîte de 25 applicateurs préremplis pour administration **orale**

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
PRESENTATION EN TUBE, BOITE DE 1, 10 OU 50**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rotarix suspension **buvable**
Vaccin à rotavirus, vivant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (1,5 ml) contient :

Rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante, atténuée) $\geq 10^{6.0}$ DICC₅₀

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose

Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension **buvable**

1 tube

1 dose (1,5 ml)

10 tubes

10 x 1 dose (1,5 ml)

50 tubes

50 x 1 dose (1,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie **orale**

Ne pas injecter !

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE



Lire les instructions avant administration du vaccin.



Ce vaccin est destiné **uniquement** à l'administration par voie orale.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/YYYY}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer conformément à la réglementation nationale en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/05/330/009 – boîte de 1 tube
EU/1/05/330/010 – boîte de 10 tubes
EU/1/05/330/011 – boîte de 50 tubes

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification pour la non-inclusion du Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES BLISTERS
APPLICATEUR PRE-REPLI POUR ADMINISTRATION ORALE**

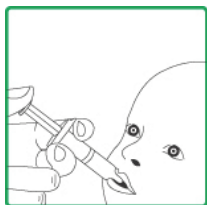
1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

4. NUMERO DU LOT

5. AUTRES



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
APPLICATEUR PRE-REMPII POUR ADMINISTRATION ORALE**

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rotarix
Suspension **buvable**
Vaccin à rotavirus, vivant
Voie **orale**

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose (1,5 ml)

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
TUBE**

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Rotarix
Suspension **buvable**
Vaccin à rotavirus, vivant
Voie **orale**

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose (1,5 ml)

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Rotarix poudre et solvant pour suspension buvable

Vaccin rotavirus, vivant

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant ne reçoive ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit personnellement à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si vous observez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Rotarix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne reçoive Rotarix
3. Comment Rotarix est donné
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rotarix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rotarix et dans quel cas est-il utilisé

Rotarix est un vaccin viral, contenant le rotavirus humain, vivant, atténué qui aide à protéger votre enfant, à partir de l'âge de 6 semaines, contre les gastro-entérites (diarrhée et vomissements) dues à une infection à rotavirus.

Comment Rotarix marche :

L'infection à rotavirus est la cause la plus fréquente de diarrhées sévères chez les nourrissons et les jeunes enfants. Le rotavirus se transmet facilement par contact oro-fécal suite au contact avec les selles d'une personne infectée. La plupart des enfants avec une diarrhée à rotavirus guérissent spontanément. Cependant, certains enfants deviennent très malades avec des vomissements sévères, une diarrhée et une déshydratation pouvant mettre en jeu le pronostic vital et qui nécessite une hospitalisation.

Quand une personne est vaccinée, le système immunitaire (les défenses naturelles du corps) fabrique des anticorps contre les types les plus fréquents de rotavirus. Les anticorps protègent contre les maladies provoquées par ces types de rotavirus.

Comme tous les vaccins, Rotarix peut ne pas protéger toutes les personnes qui sont vaccinées contre les infections à rotavirus qu'il devrait prévenir.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne reçoive Rotarix

Rotarix ne doit pas être donné :

- si votre enfant a précédemment présenté une réaction allergique aux vaccins rotavirus ou à l'un des autres composants contenus dans Rotarix (listés dans la rubrique 6). Les signes de réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.
- si votre enfant a précédemment présenté une invagination intestinale (obstruction de l'intestin au cours de laquelle un segment de l'intestin se replie dans un autre segment).

- si votre enfant est né avec une malformation de l'intestin pouvant conduire à une invagination intestinale.
- si votre enfant a une maladie rare héréditaire, appelée ImmunoDéficience Combinée Sévère (IDCS), qui affecte son système immunitaire.
- si votre enfant a une infection sévère avec une forte fièvre. Il peut être nécessaire de reporter la vaccination jusqu'à la guérison complète. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais informez-en d'abord votre médecin.
- si votre enfant a une diarrhée ou vomit. Il peut être nécessaire de reporter la vaccination jusqu'à la guérison complète.

Avvertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à un professionnel de santé avant que votre enfant ne reçoive Rotarix si :

- il/elle est en contact étroit avec une personne, tel qu'un membre du foyer, ayant un système immunitaire affaibli, par exemple une personne ayant un cancer ou prenant des médicaments qui peuvent affaiblir son système immunitaire.
- il/elle présente un quelconque trouble de l'appareil gastro-intestinal.
- il/elle n'a pas pris de poids ou grandi comme prévu.
- il/elle a une maladie ou prend un médicament diminuant sa résistance à une infection.

Après que votre enfant ait reçu Rotarix, contactez immédiatement un médecin/professionnel de santé si votre enfant présente des douleurs sévères de l'estomac, des vomissements persistants, du sang dans ses selles, un ventre ballonné et/ou une fièvre élevée (voir également rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).

Comme toujours, prenez soin de bien vous laver les mains après avoir changé les couches.

Autres médicaments et Rotarix

Informez votre médecin ou votre pharmacien si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

Rotarix peut être administré en même temps que d'autres vaccins classiquement recommandés, tels que les vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélitique oral ou inactivé, hépatite B ainsi que les vaccins conjugués pneumococcique et méningococcique du groupe C.

Rotarix avec des aliments et boissons

Il n'y a aucune restriction à la consommation de nourriture ou de liquide, y compris le lait maternel, ni avant ni après la vaccination.

Allaitement

D'après les données issues des essais cliniques, l'allaitement ne réduit pas la protection contre les gastro-entérites à rotavirus, conférée par Rotarix. Ainsi, l'allaitement peut être poursuivi pendant le schéma de vaccination.

Rotarix contient du saccharose et du sorbitol

Si votre médecin vous a informé que l'enfant qui va être vacciné souffre d'une intolérance à certains sucres, veuillez le signaler à votre médecin avant que l'enfant ne reçoive ce vaccin.

3. Comment Rotarix est donné

Le médecin ou l'infirmière administrera la dose recommandée de Rotarix à votre enfant. Le vaccin (1 ml de liquide) sera donné par voie **orale**. Ce vaccin ne doit jamais être injecté.

Votre enfant recevra 2 doses de vaccin. Chaque dose sera administrée à une visite séparée avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les 2 doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. Les 2 doses de vaccin doivent être administrées avant l'âge de 24 semaines, bien qu'il soit préférable que ces 2 doses soient administrées avant l'âge de 16 semaines.

Rotarix peut être administré à des nourrissons nés prématurément selon le même schéma de vaccination, sous réserve que la grossesse ait duré au moins 27 semaines.

Au cas où votre enfant recrache ou régurgite la majeure partie de la dose administrée de vaccin, une dose unique de remplacement peut être donnée lors de la même consultation.

Quand Rotarix a été administré à votre enfant pour la 1^{ère} dose, il est recommandé que votre enfant reçoive Rotarix pour la seconde dose (et pas un autre vaccin rotavirus).

Il est important que vous suiviez les instructions de votre médecin ou infirmière pour la prochaine visite. Si vous oubliez de revenir chez le médecin à la date prévue, demandez conseil à votre médecin.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître avec ce vaccin :

- ◆ Fréquents (Ceux-ci peuvent survenir avec au maximum 1 dose de vaccin sur 10)
 - diarrhée
 - irritabilité

- ◆ Peu fréquents (Ceux-ci peuvent survenir avec au maximum 1 dose de vaccin sur 100)
 - douleurs abdominales (voir également ci-dessous pour les signes d'un effet indésirable très rare qui est l'invagination intestinale)
 - flatulences
 - inflammation de la peau

Les effets indésirables qui ont été rapportés durant la commercialisation de Rotarix sont les suivants :

- très rare : invagination intestinale (partie de l'intestin bloquée ou tordue). Les signes peuvent inclure une forte douleur de l'estomac, des vomissements persistants, du sang dans les selles, un ventre gonflé et/ou une forte fièvre. **Contactez immédiatement un médecin ou un professionnel de la santé si votre enfant présente un de ces symptômes.**
- présence de sang dans les selles
- chez les nourrissons nés très grands prématurés (à 28 semaines de grossesse ou moins) des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours après la vaccination
- les enfants ayant une maladie rare héréditaire appelée ImmunoDéfiance Combinée Sévère (IDCS) peuvent avoir une inflammation de l'estomac ou de l'intestin (gastroentérite) et excréter le virus vaccinal dans leurs selles. Les signes de gastroentérite peuvent inclure des nausées, des vomissements, des crampes d'estomac ou des diarrhées

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rotarix

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce vaccin après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

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

Après reconstitution, le vaccin contenu dans l'applicateur pour administration **orale** doit être administré rapidement. Si le vaccin reconstitué n'est pas utilisé dans les 24 heures, il doit être jeté.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Rotarix

- Les substances actives sont :

Rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante, atténuée)*..... $\geq 10^{6.0}$ DICC₅₀

*Produite sur cellules Vero

- Les autres composants de Rotarix sont :

Poudre : dextran, saccharose, sorbitol (voir également rubrique 2, Rotarix contient du saccharose et du sorbitol), acides aminés, milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM)

Solvant : carbonate de calcium, gomme xanthane, eau stérile

Qu'est-ce que Rotarix et contenu de l'emballage extérieur

Poudre et solvant pour suspension **buvable**.

Rotarix est fourni sous la forme d'une poudre blanchâtre dans un récipient monodose en verre et un applicateur pour administration **orale** séparé contenant le solvant sous forme d'un dépôt blanc sédimentant lentement et d'un surnageant incolore. Il y a aussi un dispositif de transfert permettant de faciliter le transfert du solvant dans le récipient en verre contenant la poudre afin de mélanger les différents composants du vaccin.

Les 2 composants doivent être mélangés ensemble avant que votre enfant ne reçoive le vaccin. Le vaccin reconstitué apparaît comme un liquide plus trouble que le solvant seul.

Rotarix est disponible en boîte de 1, 5, 10 ou 25.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

România

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

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími : +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0) 800 221 441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Avant reconstitution :

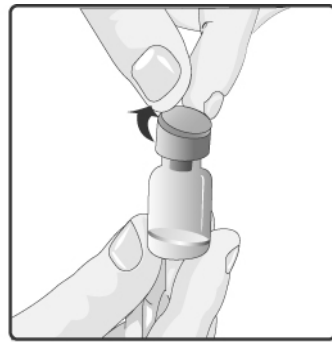
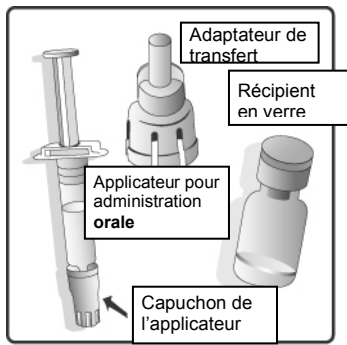
Un dépôt blanc et un surnageant limpide sont observés lors de la conservation de l'applicateur pour administration **orale** contenant le solvant. Le solvant doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou changement de l'aspect physique avant la reconstitution.

Après reconstitution :

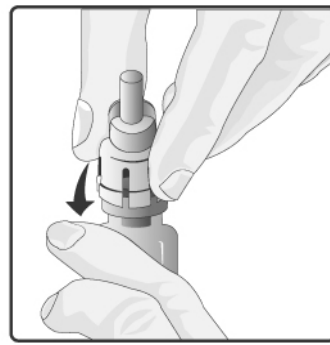
Le vaccin reconstitué est légèrement plus trouble que le solvant et d'aspect blanc laiteux.

Le vaccin reconstitué doit également être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou changement de l'aspect physique avant administration. Dans l'un et/ou l'autre de ces cas, jetez le vaccin. Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

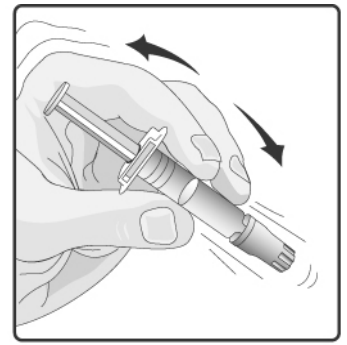
Instructions pour la reconstitution et l'administration du vaccin :



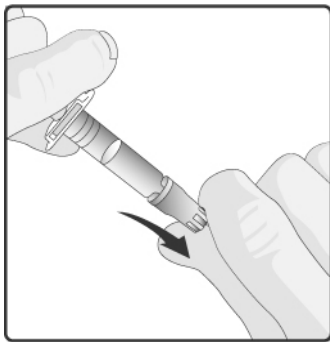
1. Retirez le bouchon plastique du récipient en verre contenant la poudre.



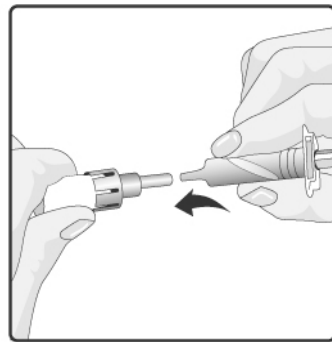
2. Fixez l'adaptateur de transfert sur le récipient en verre en le poussant vers le bas jusqu'à ce qu'il soit placé correctement et de façon sûre.



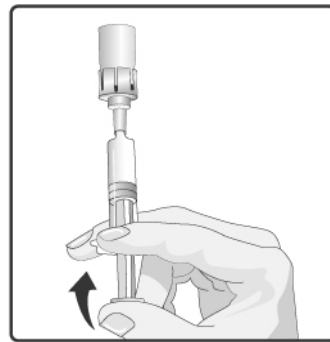
3. Agitez vigoureusement l'applicateur pour administration orale contenant le solvant. La suspension agitée apparaîtra comme un liquide trouble avec un dépôt blanc sédimentant lentement.



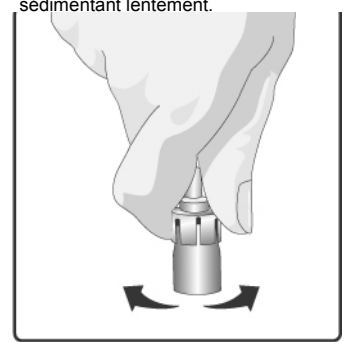
4. Retirez le capuchon protecteur de l'applicateur pour administration orale.



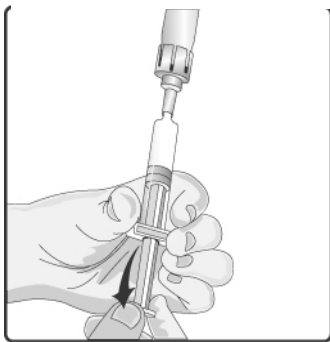
5. Connectez l'applicateur pour administration orale sur l'adaptateur de transfert en le poussant fermement sur le dispositif.



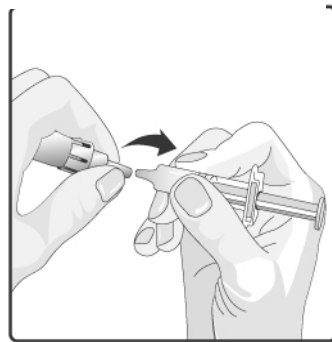
6. Transférer le contenu de l'applicateur pour administration orale dans le récipient en verre contenant la poudre.



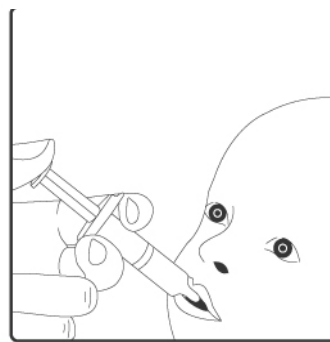
7. Avec l'applicateur pour administration orale encore attaché, secouez le récipient en verre et examinez-le jusqu'à obtenir une suspension complète de la poudre. Le vaccin reconstitué apparaîtra plus trouble que le solvant seul. Cette apparence est normale.



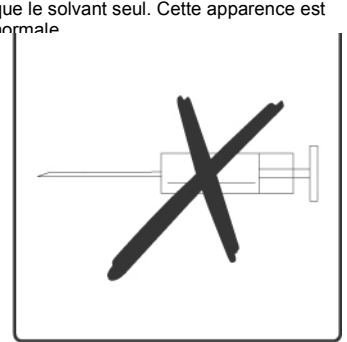
8. Récupérez la totalité du mélange avec l'applicateur pour administration orale.



9. Retirez l'applicateur pour administration orale de l'adaptateur de transfert.



10. Ce vaccin est destiné à une **administration orale uniquement**. L'enfant doit être assis en position inclinée. Administrez **oralement** tout le contenu de l'applicateur pour administration orale (en administrant le contenu complet de l'applicateur pour administration orale à l'intérieur de la joue).



11. Ne pas injecter.

Si le vaccin reconstitué doit être conservé temporairement avant l'administration, remplacez le capuchon d'embout protecteur sur l'applicateur pour administration orale. L'applicateur pour administration orale contenant le vaccin reconstitué doit être agité doucement avant de l'administrer par voie orale. **Ne pas injecter.**

Notice: Information de l'utilisateur

Rotarix suspension buvable en applicateur prérempli pour administration orale Vaccin rotavirus, vivant

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant ne reçoive ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit personnellement à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si vous observez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Rotarix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne reçoive Rotarix
3. Comment Rotarix est donné
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rotarix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rotarix et dans quel cas est-il utilisé

Rotarix est un vaccin viral, contenant le rotavirus humain, vivant, atténué qui aide à protéger votre enfant, à partir de l'âge de 6 semaines, contre les gastro-entérites (diarrhée et vomissements) dues à une infection à rotavirus.

Comment Rotarix marche :

L'infection à rotavirus est la cause la plus fréquente de diarrhées sévères chez les nourrissons et les jeunes enfants. Le rotavirus se transmet facilement par contact oro-fécal suite au contact avec les selles d'une personne infectée. La plupart des enfants avec une diarrhée à rotavirus guérissent spontanément. Cependant, certains enfants deviennent très malades avec des vomissements sévères, une diarrhée et une déshydratation pouvant mettre en jeu le pronostic vital et qui nécessite une hospitalisation.

Quand une personne est vaccinée, le système immunitaire (les défenses naturelles du corps) fabrique des anticorps contre les types les plus fréquents de rotavirus. Les anticorps protègent contre les maladies provoquées par ces types de rotavirus.

Comme tous les vaccins, Rotarix peut ne pas protéger toutes les personnes qui sont vaccinées contre les infections à rotavirus qu'il devrait prévenir.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne reçoive Rotarix

Rotarix ne doit pas être donné :

- si votre enfant a précédemment présenté une réaction allergique aux vaccins rotavirus ou à l'un des autres composants contenus dans Rotarix (listés dans la rubrique 6). Les signes de réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.

- si votre enfant a précédemment présenté une invagination intestinale (obstruction de l'intestin au cours de laquelle un segment de l'intestin se replie dans un autre segment).
- si votre enfant est né avec une malformation de l'intestin pouvant conduire à une invagination intestinale.
- si votre enfant a une maladie rare héréditaire, appelée ImmunoDéfiance Combinée Sévère (IDCS), qui affecte son système immunitaire.
- si votre enfant a une infection sévère avec une forte fièvre. Il peut être nécessaire de reporter la vaccination jusqu'à la guérison complète. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais informez-en d'abord votre médecin.
- si votre enfant a une diarrhée ou vomit. Il peut être nécessaire de reporter la vaccination jusqu'à la guérison complète.

Avvertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à un professionnel de santé avant que votre enfant ne reçoive Rotarix si :

- il/elle est en contact étroit avec une personne, tel qu'un membre du foyer, ayant un système immunitaire affaibli, par exemple une personne ayant un cancer ou prenant des médicaments qui peuvent affaiblir son système immunitaire.
- il/elle présente un quelconque trouble de l'appareil gastro-intestinal.
- il/elle n'a pas pris de poids ou grandi comme prévu.
- il/elle a une maladie ou prend un médicament diminuant sa résistance à une infection.

Après que votre enfant ait reçu Rotarix, contactez immédiatement un médecin/professionnel de santé si votre enfant présente des douleurs sévères de l'estomac, des vomissements persistants, du sang dans ses selles, un ventre ballonné et/ou une fièvre élevée (voir également rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).

Comme toujours, prenez soin de bien vous laver les mains après avoir changé les couches.

Autres médicaments et Rotarix

Informez votre médecin ou votre pharmacien si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

Rotarix peut être administré en même temps que d'autres vaccins classiquement recommandés, tels que les vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélitique oral ou inactivé, hépatite B ainsi que les vaccins conjugués pneumococcique et méningococcique du groupe C.

Rotarix avec des aliments et boissons

Il n'y a aucune restriction à la consommation de nourriture ou de liquide, y compris le lait maternel, ni avant ni après la vaccination.

Allaitement

D'après les données issues des essais cliniques, l'allaitement ne réduit pas la protection contre les gastro-entérites à rotavirus, conférée par Rotarix. Ainsi, l'allaitement peut être poursuivi pendant le schéma de vaccination.

Rotarix contient du saccharose

Si votre médecin vous a informé que l'enfant qui va être vacciné souffre d'une intolérance à certains sucres, veuillez le signaler à votre médecin avant que l'enfant ne reçoive ce vaccin.

3. Comment Rotarix est donné

Le médecin ou l'infirmière administrera la dose recommandée de Rotarix à votre enfant. Le vaccin (1,5 ml de liquide) sera donné par voie **orale**. Ce vaccin ne doit jamais être injecté.

Votre enfant recevra 2 doses de vaccin. Chaque dose sera administrée à une visite séparée avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les 2 doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. Les 2 doses de vaccin doivent être administrées avant l'âge de 24 semaines, bien qu'il soit préférable que ces 2 doses soient administrées avant l'âge de 16 semaines.

Rotarix peut être administré à des nourrissons nés prématurément selon le même schéma de vaccination, sous réserve que la grossesse ait duré au moins 27 semaines.

Au cas où votre enfant recrache ou régurgite la majeure partie de la dose administrée de vaccin, une dose unique de remplacement peut être donnée lors de la même consultation.

Quand Rotarix a été administré à votre enfant pour la 1^{ère} dose, il est recommandé que votre enfant reçoive Rotarix pour la seconde dose (et pas un autre vaccin rotavirus).

Il est important que vous suiviez les instructions de votre médecin ou infirmière pour la prochaine visite. Si vous oubliez de revenir chez le médecin à la date prévue, demandez conseil à votre médecin.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître avec ce vaccin :

- ◆ Fréquents (Ceux-ci peuvent survenir avec au maximum 1 dose de vaccin sur 10)
 - diarrhée
 - irritabilité

- ◆ Peu fréquents (Ceux-ci peuvent survenir avec au maximum 1 dose de vaccin sur 100)
 - douleurs abdominales (voir également ci-dessous pour les signes d'un effet indésirable très rare qui est l'invagination intestinale)
 - flatulences
 - inflammation de la peau

Les effets indésirables qui ont été rapportés durant la commercialisation de Rotarix sont les suivants :

- très rare : invagination intestinale (partie de l'intestin bloquée ou tordue). Les signes peuvent inclure une forte douleur de l'estomac, des vomissements persistants, du sang dans les selles, un ventre gonflé et/ou une forte fièvre. **Contactez immédiatement un médecin ou un professionnel de la santé si votre enfant présente un de ces symptômes.**
- présence de sang dans les selles
- chez les nourrissons nés très grands prématurés (à 28 semaines de grossesse ou moins) des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours après la vaccination
- les enfants ayant une maladie rare héréditaire appelée ImmunoDéficiency Combinée Sévère (IDCS) peuvent avoir une inflammation de l'estomac ou de l'intestin (gastroentérite) et excréter le virus vaccinal dans leurs selles. Les signes de gastroentérite peuvent inclure des nausées, des vomissements, des crampes d'estomac ou des diarrhées

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rotarix

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce vaccin après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

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

Le vaccin doit être utilisé immédiatement après ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Rotarix

- Les substances actives sont :

Rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante, atténuée)*..... $\geq 10^{6.0}$ DICC₅₀

*Produite sur cellules Vero

- Les autres composants de Rotarix sont : saccharose (voir également la rubrique 2, Rotarix contient du saccharose), adipate disodique, milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM), eau stérile

A quoi ressemble Rotarix et contenu de l'emballage extérieur

Suspension **buvable** en applicateur prérempli pour administration **orale**.

Rotarix est fourni sous la forme d'un liquide limpide et incolore dans un applicateur monodose prérempli pour administration **orale** (1,5 ml).

Rotarix est disponible en boîte de 1, 5, 10 ou 25.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími : +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Tel: + 39 04 59 21 81 11

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0) 800 221 441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

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

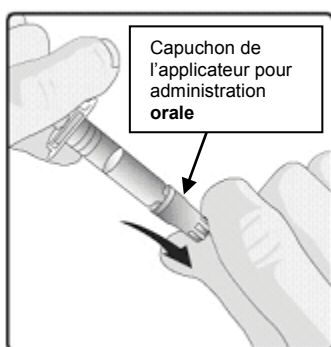
Le vaccin est prêt à l'emploi (aucune reconstitution ou dilution n'est requise).

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

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou changement de l'aspect physique. Dans l'un et/ou l'autre cas, jetez le vaccin.

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

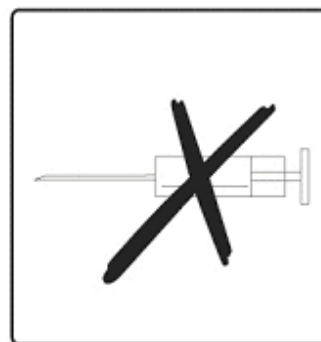
Instructions pour l'administration du vaccin :



1. Retirez le capuchon protecteur de l'applicateur pour administration **orale**.



2. Ce vaccin est destiné à une **administration orale uniquement**. L'enfant doit être assis en position inclinée. Administrez **oralement** tout le contenu de l'applicateur pour administration **orale** (dans la bouche de l'enfant, sur la face interne de la joue).



3. **Ne pas injecter.**

Jeter l'applicateur pour administration **orale** vide et le capuchon dans des conteneurs biologiques prévus à cet effet selon les recommandations locales.

Notice : Information de l'utilisateur

Rotarix suspension buvable

Vaccin rotavirus, vivant

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant ne reçoive ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit personnellement à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si vous observez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Rotarix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne reçoive Rotarix
3. Comment Rotarix est donné
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Rotarix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rotarix et dans quel cas est-il utilisé

Rotarix est un vaccin viral, contenant le rotavirus humain, vivant, atténué qui aide à protéger votre enfant, à partir de l'âge de 6 semaines, contre les gastro-entérites (diarrhée et vomissements) dues à une infection à rotavirus.

Comment Rotarix marche :

L'infection à rotavirus est la cause la plus fréquente de diarrhées sévères chez les nourrissons et les jeunes enfants. Le rotavirus se transmet facilement par contact oro-fécal suite au contact avec les selles d'une personne infectée. La plupart des enfants avec une diarrhée à rotavirus guérissent spontanément. Cependant, certains enfants deviennent très malades avec des vomissements sévères, une diarrhée et une déshydratation pouvant mettre en jeu le pronostic vital et qui nécessite une hospitalisation.

Quand une personne est vaccinée, le système immunitaire (les défenses naturelles du corps) fabrique des anticorps contre les types les plus fréquents de rotavirus. Les anticorps protègent contre les maladies provoquées par ces types de rotavirus.

Comme tous les vaccins, Rotarix peut ne pas protéger toutes les personnes qui sont vaccinées contre les infections à rotavirus qu'il devrait prévenir.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne reçoive Rotarix

Rotarix ne doit pas être donné :

- si votre enfant a précédemment présenté une réaction allergique aux vaccins rotavirus ou à l'un des autres composants contenus dans Rotarix (listés dans la rubrique 6). Les signes de réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.

- si votre enfant a précédemment présenté une invagination intestinale (obstruction de l'intestin au cours de laquelle un segment de l'intestin se replie dans un autre segment).
- si votre enfant est né avec une malformation de l'intestin pouvant conduire à une invagination intestinale.
- si votre enfant a une maladie rare héréditaire, appelée ImmunoDéficiency Combinée Sévère (IDCS), qui affecte son système immunitaire.
- si votre enfant a une infection sévère avec une forte fièvre. Il peut être nécessaire de reporter la vaccination jusqu'à la guérison complète. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais informez-en d'abord votre médecin.
- si votre enfant a une diarrhée ou vomit. Il peut être nécessaire de reporter la vaccination jusqu'à la guérison complète.

Avvertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à un professionnel de santé avant que votre enfant ne reçoive Rotarix si :

- il/elle est en contact étroit avec une personne, tel qu'un membre du foyer, ayant un système immunitaire affaibli, par exemple une personne ayant un cancer ou prenant des médicaments qui peuvent affaiblir son système immunitaire.
- il/elle présente un quelconque trouble de l'appareil gastro-intestinal.
- il/elle n'a pas pris de poids ou grandi comme prévu.
- il/elle a une maladie ou prend un médicament diminuant sa résistance à une infection.

Après que votre enfant ait reçu Rotarix, contactez immédiatement un médecin/professionnel de santé si votre enfant présente des douleurs sévères de l'estomac, des vomissements persistants, du sang dans ses selles, un ventre ballonné et/ou une fièvre élevée (voir également rubrique 4 « Effets indésirables éventuels »).

Comme toujours, prenez soin de bien vous laver les mains après avoir changé les couches.

Autres médicaments et Rotarix

Informez votre médecin ou votre pharmacien si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

Rotarix peut être administré en même temps que d'autres vaccins classiquement recommandés, tels que les vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélitique oral ou inactivé, hépatite B ainsi que les vaccins conjugués pneumococcique et méningococcique du groupe C.

Rotarix avec des aliments et boissons

Il n'y a aucune restriction à la consommation de nourriture ou de liquide, y compris le lait maternel, ni avant ni après la vaccination.

Allaitement

D'après les données issues des essais cliniques, l'allaitement ne réduit pas la protection contre les gastro-entérites à rotavirus, conférée par Rotarix. Ainsi, l'allaitement peut être poursuivi pendant le schéma de vaccination.

Rotarix contient du saccharose

Si votre médecin vous a informé que l'enfant qui va être vacciné souffre d'une intolérance à certains sucres, veuillez le signaler à votre médecin avant que l'enfant ne reçoive ce vaccin.

3. Comment Rotarix est donné

Le médecin ou l'infirmière administrera la dose recommandée de Rotarix à votre enfant. Le vaccin (1,5 ml de liquide) sera donné par voie **orale**. Ce vaccin ne doit jamais être injecté.

Votre enfant recevra 2 doses de vaccin. Chaque dose sera administrée à une visite séparée avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les 2 doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. Les 2 doses de vaccin doivent être administrées avant l'âge de 24 semaines, bien qu'il soit préférable que ces 2 doses soient administrées avant l'âge de 16 semaines.

Rotarix peut être administré à des nourrissons nés prématurément selon le même schéma de vaccination, sous réserve que la grossesse ait duré au moins 27 semaines.

Au cas où votre enfant recrache ou régurgite la majeure partie de la dose administrée de vaccin, une dose unique de remplacement peut être donnée lors de la même consultation.

Quand Rotarix a été administré à votre enfant pour la 1^{ère} dose, il est recommandé que votre enfant reçoive Rotarix pour la seconde dose (et pas un autre vaccin rotavirus).

Il est important que vous suiviez les instructions de votre médecin ou infirmière pour la prochaine visite. Si vous oubliez de revenir chez le médecin à la date prévue, demandez conseil à votre médecin.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître avec ce vaccin :

- ◆ Fréquents (Ceux-ci peuvent survenir avec au maximum 1 dose de vaccin sur 10)
 - diarrhée
 - irritabilité
- ◆ Peu fréquents (Ceux-ci peuvent survenir avec au maximum 1 dose de vaccin sur 100)
 - douleurs abdominales (voir également ci-dessous pour les signes d'un effet indésirable très rare qui est l'invagination intestinale)
 - flatulences
 - inflammation de la peau

Les effets indésirables qui ont été rapportés durant la commercialisation de Rotarix sont les suivants :

- très rare : invagination intestinale (partie de l'intestin bloquée ou tordue). Les signes peuvent inclure une forte douleur de l'estomac, des vomissements persistants, du sang dans les selles, un ventre gonflé et/ou une forte fièvre. **Contactez immédiatement un médecin ou un professionnel de la santé si votre enfant présente un de ces symptômes.**
- présence de sang dans les selles
- chez les nourrissons nés très grands prématurés (à 28 semaines de grossesse ou moins) des pauses respiratoires peuvent survenir pendant 2 à 3 jours après la vaccination
- les enfants ayant une maladie rare héréditaire appelée ImmunoDéfiance Combinée Sévère (IDCS) peuvent avoir une inflammation de l'estomac ou de l'intestin (gastroentérite) et excréter le virus vaccinal dans leurs selles. Les signes de gastroentérite peuvent inclure des nausées, des vomissements, des crampes d'estomac ou des diarrhées

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rotarix

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce vaccin après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

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

Le vaccin doit être utilisé immédiatement après ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Rotarix

- Les substances actives sont :

Rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante, atténuée)*..... $\geq 10^{6.0}$ DICC₅₀

*Produite sur cellules Vero

- Les autres composants de Rotarix sont : saccharose (voir également rubrique 2, Rotarix contient du saccharose), adipate disodique, milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM), eau stérile

A quoi ressemble Rotarix et contenu de l'emballage extérieur

Suspension **buvable**.

Rotarix est fourni sous la forme d'un liquide limpide et incolore en tube souple monodose (1,5 ml).

Rotarix est disponible en boîte de 1,10 ou 50.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

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

България

Luxembourg/Luxemburg

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími : +354 535 7000

Italia

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0) 800 221 441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

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

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

Le vaccin doit être administré **oralement** sans être mélangé à tout autre vaccin ou solution.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou changement de l'aspect physique avant administration. Dans l'un et/ou l'autre de ces cas, jetez le vaccin.

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Instructions pour l'administration du vaccin :

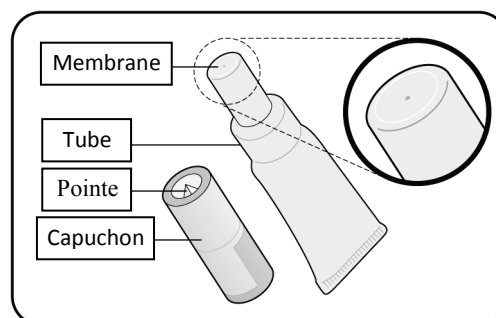
Veillez lire les instructions d'utilisation jusqu'au bout avant d'administrer le vaccin.

A Ce que vous devez faire avant de donner Rotarix

- Vérifiez la date d'expiration.
- Vérifiez que tube ne soit pas endommagé ou déjà ouvert.
- Vérifiez que le liquide soit clair et incolore, sans particule.

Ne pas utiliser le vaccin si vous remarquez quelque chose d'anormal.

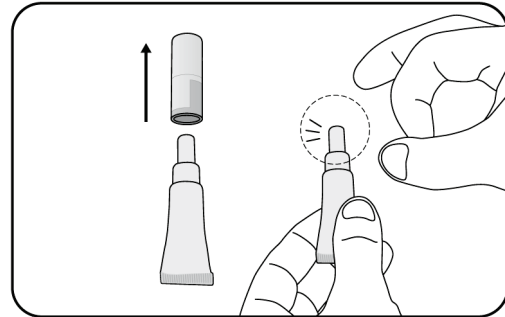
- Ce vaccin est donné oralement directement au moyen du tube.
- Il est prêt à l'emploi - vous n'avez pas besoin de le mélanger avec autre chose.



B Préparez le tube

1. Retirez le capuchon

- Gardez le capuchon – vous en aurez besoin pour percer la membrane.
- Tenez le tube vertical.

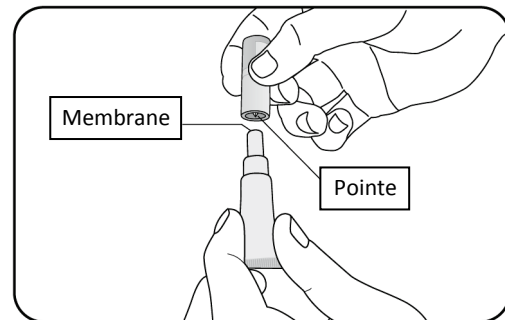


2. Tapotez plusieurs fois le haut du tube jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de liquide

- Éliminez le liquide de la section la plus mince du tube en tapotant juste en dessous de la membrane.

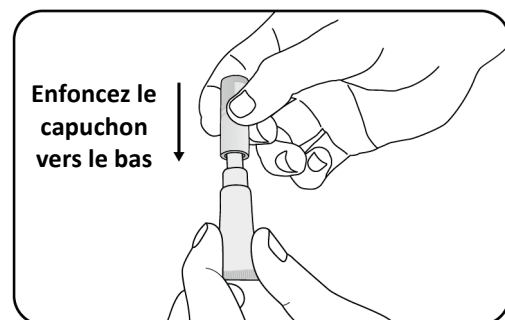
3. Positionnez le capuchon pour ouvrir le tube

- Gardez le tube droit.
- Maintenez les côtés du tube
- Il y a une petite pointe à l'intérieur du haut du capuchon - au centre.
- Retournez le capuchon à l'envers (180°).



4. Pour ouvrir le tube

- Vous ne devez pas le tordre. Remettez le bouchon sur le tube et appuyez afin de percer la membrane.
- Puis retirez le bouchon.



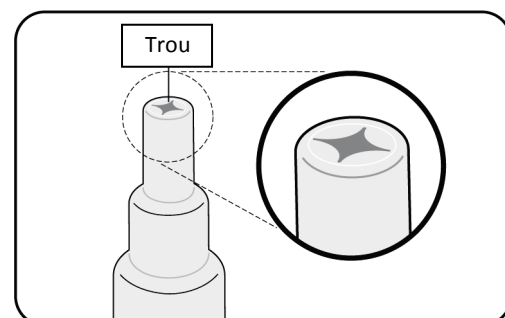
C Vérifiez que le tube a été correctement ouvert

1. Vérifiez que la membrane a été percée

- Il doit y avoir un trou dans la partie supérieure du tube.

2. Que faire si la membrane n'a pas été percée

- Reprendre à la section B et répétez les étapes 2, 3 et 4 si la membrane n'a pas été percée.



D Administration du vaccin

- Une fois le tube ouvert, vérifiez que le liquide est clair et sans particule.
Ne pas utiliser le vaccin si vous remarquez quelque chose d'anormal.
- Administrez le vaccin tout de suite.

1. Position de l'enfant pour donner le vaccin

- Asseyez l'enfant en position légèrement inclinée vers l'arrière.



2. Administration du vaccin

- Pressez le liquide doucement sur le côté de la bouche sur la face interne de la joue de l'enfant.
- Vous pourriez avoir besoin de presser le tube à plusieurs reprises pour vider tout le vaccin - une goutte résiduelle peut rester dans l'embout du tube, ce n'est pas un problème.

Jetez le tube vide et le capuchon dans des conteneurs biologiques prévus à cet effet selon les recommandations locales.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le vaccin à rotavirus monovalent (vivant, oral), les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Aucun nouveau risque important n'a été identifié au cours de la période de notification de ces PSUR (Periodic Safety Update Report). Cependant, en ce qui concerne le risque d'invagination intestinale, les données d'une étude (Stowe et al., 2016) réalisée en Angleterre, ont montré une augmentation du risque de survenue d'invagination intestinale dans ce pays européen, principalement pendant la période de 1 à 7 jours après la première dose de Rotarix. Dans cette étude, l'incidence relative était plus élevée (c'est-à-dire $RI = 13,81$; IC à 95%: 6,44-28,32) pendant la période de 1 à 7 jours après l'administration de la 1ère dose, que dans d'autres études similaires. Le risque attribuable était de 1,68 pour 100 000 doses pour la même période.

Il est essentiel d'assurer une communication continue pour informer correctement à la fois les parents et les professionnels de la santé sur les risques et les bénéfices de la vaccination contre le rotavirus et surtout sur les premiers signes et symptômes de l'invagination intestinale qui devront être reconnus dès que possible pour permettre la prise en charge médicale rapide indispensable, assurant le meilleur pronostic pour le nourrisson.

Le PRAC a accepté de refléter les résultats de l'étude ci-dessus à la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour Rotarix et est d'accord pour renforcer le message dans la notice demandant aux parents de consulter immédiatement si des symptômes d'invagination intestinale se développent.

En résumé, il est important de garder à l'esprit que :

- les parents doivent systématiquement être informés qu'une invagination intestinale peut survenir très rarement dans le mois suivant la vaccination mais que ce problème médical peut être résolu avec une prise en charge médicale immédiate ;

- les parents doivent systématiquement être informés qu'un médecin ou un professionnel de la santé doit être immédiatement consulté si l'enfant présente l'un des signes suggérant une invagination intestinale (douleur abdominale sévère, vomissements persistants, sang dans les selles, ventre gonflé et/ou fièvre élevée) ;

- les médecins et les professionnels de la santé doivent suivre tout symptôme indiquant une invagination intestinale (douleur abdominale sévère, vomissements persistants, selles sanglantes, ballonnements abdominaux et/ou fièvre élevée) chez les enfants vaccinés contre le rotavirus dans le mois précédent ;

- le schéma vaccinal doit être systématiquement terminé à l'âge de 24 semaines.

De plus, comme le risque d'invagination intestinale est commun aux vaccins Rotarix et Rotateq (vaccins à rotavirus), le PRAC est d'avis que la mise à jour de l'information produit et la possibilité d'une communication au niveau national devraient être envisagées pour les deux vaccins.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au vaccin à rotavirus monovalent (vivant, oral) le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant le vaccin à rotavirus monovalent (vivant, oral) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées de l'information produit.

Le CHMP recommande que les termes des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.