

## MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

# ROTARIX<sup>®</sup>

## Poudre et solvant pour suspension buvable, Vaccin à rotavirus (vivant).

### **COMPOSITION :**

Après reconstitution, 1 dose (1 ml) contient :

Rotavirus humain, souche RIX4414 (vivante, atténuée)\* :  $\geq 10^{6,0}$  DICC<sub>50</sub>.

\* Produite sur cellules Vero.

Excipients : Poudre : saccharose (9 mg), dextran, sorbitol (13,5 mg), acides aminés, milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM) ; Solvant : carbonate de calcium, gomme xanthane, eau stérile.

### **FORME PHARMACEUTIQUE :**

Poudre et solvant pour suspension **buvable**.

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

### **DONNÉES CLINIQUES :**

#### **Indications thérapeutiques :**

Rotarix<sup>®</sup> 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 « Posologie et Mode d'administration », « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques »).

L'utilisation de Rotarix<sup>®</sup> doit se baser sur les recommandations officielles.

#### **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<sup>®</sup> peut être administré à la même posologie à des nourrissons nés prématurés à 27 semaines de grossesse ou plus (voir « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques »).

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<sup>®</sup> de terminer le schéma de vaccination en 2 doses avec Rotarix<sup>®</sup>. Il n'y a aucune donnée de tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité quand Rotarix<sup>®</sup> est administré comme 1<sup>ère</sup> dose et un autre vaccin à rotavirus comme seconde dose ou vice-versa.

##### Population pédiatrique :

Rotarix<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de plus de 24 semaines.

##### Méthode d'administration :

Rotarix<sup>®</sup> doit être administré uniquement par voie **orale**.

**ROTARIX<sup>®</sup> NE DOIT JAMAIS ÊTRE INJECTÉ.**

Pour les instructions pour la préparation ou la reconstruction du vaccin avant administration, voir « Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

### **Contre-indications :**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- 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 ImmunoDéficiency Combinée Sévère (IDCS) (voir « Effets indésirables »).
- L'administration de Rotarix<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements.

### **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<sup>®</sup> chez les nourrissons ayant une pathologie gastro-intestinale ou un retard de croissance. L'administration de Rotarix<sup>®</sup> 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.

- Il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'invagination intestinale dans les essais cliniques suivant l'administration de Rotarix<sup>®</sup> comparé au placebo.

Cependant une faible augmentation du risque d'invagination intestinale dans la période des 31 jours principalement dans les 7 jours suivant l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose de Rotarix<sup>®</sup> ne peut être exclue en se basant sur les données post-commercialisation des études de tolérance (voir « Effets indésirables »).

Par conséquent, par précaution, les professionnels de santé doivent surveiller tout symptôme suggérant une invagination intestinale (douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, présence de sang dans les selles, ballonnements abdominaux et/ou fièvre élevée). Il doit être recommandé aux parents/tuteurs de rapporter immédiatement de tels symptômes.

Pour les sujets ayant une prédisposition aux invaginations intestinales, voir « Contre-indications ».

- Une altération de la tolérance ou de l'efficacité de Rotarix<sup>®</sup> 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 « Effets indésirables »).

L'administration de Rotarix<sup>®</sup> 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<sup>ème</sup> jour. Les particules antigéniques virales détectées par ELISA ont été retrouvées dans 50 % des selles après la 1<sup>ère</sup> 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<sup>®</sup> 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 (telles 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 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des deux doses vaccinales chez les 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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

- L'étendue de la protection que Rotarix<sup>®</sup> pourrait conférer à d'autres souches de rotavirus qui n'ont pas circulé 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 « Propriétés pharmacodynamiques »).

- Rotarix<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> en prophylaxie post-exposition.

#### **- ROTARIX<sup>®</sup> 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.

#### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

Rotarix<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 4 200 sujets ayant reçu de façon concomitante Rotarix<sup>®</sup> 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.

#### **Fertilité, grossesse et allaitement :**

Rotarix<sup>®</sup> n'étant 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<sup>®</sup>. Ainsi, l'allaitement peut être poursuivi pendant le schéma de vaccination.

#### **Effets indésirables :**

##### **• Essais cliniques :**

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<sup>®</sup> 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), les effets indésirables suivants (rapportés dans les 31 jours post-vaccination) ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination.

Les réactions indésirables suivantes sont listées par classe-organe et fréquence.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent :  $\geq 10\%$ , Fréquent :  $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ , Peu fréquent :  $\geq 0,1\%$  et  $< 1\%$ , Rare :  $\geq 0,01\%$  et  $< 0,1\%$ .

#### Affections gastro-intestinales :

Fréquent : diarrhée.

Peu fréquents : douleurs abdominales, flatulences.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : dermatite.

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : irritabilité.

Le risque d'invagination intestinale a été évalué dans une large étude clinique de tolérance, conduite en Amérique Latine et en Finlande, dans laquelle 63 225 nourrissons étaient inclus. Cet essai ne montrait aucune augmentation du risque d'invaginations intestinales dans le groupe Rotarix<sup>®</sup> par rapport au groupe placebo tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous.

Invaginations intestinales dans les 31 jours après l'administration de la :	Rotarix <sup>®</sup> (N= 31 673)	Placebo (N= 31 552)	Risque relatif (IC* 95 %)
1 <sup>ère</sup> dose	1	2	0,50 (0,07 ; 3,80)
2 <sup>nde</sup> dose	5	5	0,99 (0,31 ; 3,21)

\*IC : intervalle de confiance

#### Tolérance chez les nourrissons nés prématurés

Dans une étude clinique, 670 nourrissons prématurés nés entre 27 et 36 semaines de grossesse ont reçu Rotarix<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> ou un placebo. Le profil de sécurité était similaire entre les nourrissons ayant reçu Rotarix<sup>®</sup> et ceux ayant reçu le placebo.

#### • Surveillance post-commercialisation :

Parce que ces événements sont issus de la notification spontanée, il n'est pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence.

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### Affections gastro-intestinales :

Invagination intestinale (voir « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi »)

Rectorragies

Gastro-entérite avec excrétion du virus vaccinal chez les nourrissons ayant une ImmunoDéficiência Combinée Sévère (IDCS).

**Surdosage :** Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

### **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**

#### **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 4 000 sujets.

Après 2 doses de Rotarix®, l'efficacité protectrice du vaccin observée au cours des 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> années de vie est présentée dans le tableau suivant :

	<b>1<sup>ère</sup> année de vie</b> Rotarix N=2572 Placebo N=1302		<b>2<sup>ème</sup> année de vie</b> Rotarix N=2554 Placebo N=1294	
<b>Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus de tout grade et les gastro-entérites à rotavirus sévères [ IC 95 % ]</b>				
<b>Type</b>	<b>Tout grade</b>	<b>Sévère<sup>†</sup></b>	<b>Tout grade</b>	<b>Sévère<sup>†</sup></b>
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	88,2 [80,8;93,0]	96,5 [90,6;99,1]	75,7 [65,0;83,4]	87,5 [77,8;93,4]

génotype P[8]				
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]
<b>Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus nécessitant une prise en charge médicale [ IC 95 % ]</b>				
Souches de rotavirus circulantes	91,8 [84;96,3]		76,2 [63,0;85,0]	
<b>Efficacité du vaccin (%) contre les hospitalisations causées par une gastro-entérite à rotavirus [ IC 95% ]</b>				
Souches de rotavirus circulantes	100 [81,8;100]		92,2 [65,6;99,1]	

† La gastro-entérite sévère était définie par un score  $\geq 11$  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  $\geq 17$ .

#### Efficacité protectrice en Amérique Latine :

Une étude clinique conduite en Amérique Latine a évalué Rotarix<sup>®</sup> chez plus de 20 000 sujets. La sévérité des gastro-entérites était définie selon les critères OMS. L'efficacité protectrice du vaccin contre les gastro-entérites sévères à rotavirus 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<sup>®</sup> sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Génotype	Gastro-entérite sévère à rotavirus † (1 <sup>ère</sup> année de vie) Rotarix N=9009 Placebo N=8858	Gastro-entérite sévère à rotavirus † (2 <sup>ème</sup> année de vie) Rotarix N=7175 Placebo N=7062
	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<sup>®</sup> 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  $\geq 11$ ) dues au rotavirus de type G2P[4] pendant la 1<sup>ère</sup> année de vie.

\*Dans ces études, l'efficacité estimée et les intervalles de confiance étaient respectivement : 100 % (IC 95 % : -1858,0 ; 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 = 2974 ; placebo : N = 1443) 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 % (95 % IC : 44,0 ; 73,2). L'efficacité protectrice du vaccin (doses combinées) observée contre toutes gastro-entérites sévères à rotavirus est présentée dans le tableau suivant :

<b>Génotype</b>	<b>Toutes gastro-entérites à rotavirus Rotarix N=2974 Placebo N=1443</b>	<b>Gastro-entérite sévère à rotavirus Rotarix † N=2974 Placebo N=1443</b>
	<b>Efficacité (%) [ IC 95 % ]</b>	<b>Efficacité (%) [ IC 95 % ]</b>
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  $\geq 11$  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 = 5359; placebo: N = 5349) a évalué la vaccination de 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<sup>ème</sup> 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= 5263 Placebo N= 5256	
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  $\geq 11$  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 = 4222) contre 13 (0,3%) dans le groupe placebo (n = 4185). 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<sup>®</sup> 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 UI/ml) (par ELISA) ayant un taux sérique en anticorps IgA anti-rotavirus  $\geq 20$  UI/ml 1 à 2 mois après la seconde dose de vaccin ou placebo, dans les différentes études.

Schéma	Études 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 (combinés)	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<sup>®</sup> a été évaluée dans un sous-groupe de 147 sujets et a montré que Rotarix<sup>®</sup> 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.

### **Données de sécurité préclinique :**

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

### **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :**

#### **Incompatibilités :**

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

#### **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 l'état ne doit pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 25 °C.

#### **Précautions particulières de conservation :**

À 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.

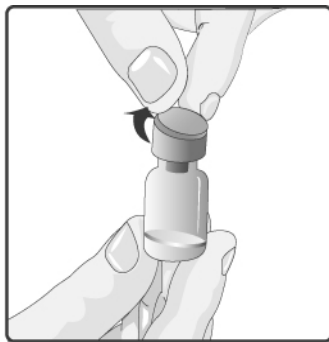
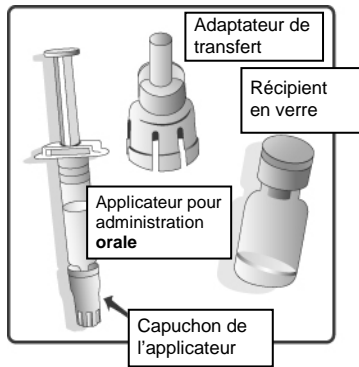
Pour connaître les conditions de stabilité du médicament reconstitué, voir « Durée de conservation ».

#### **Précautions particulières d'élimination et manipulation :**

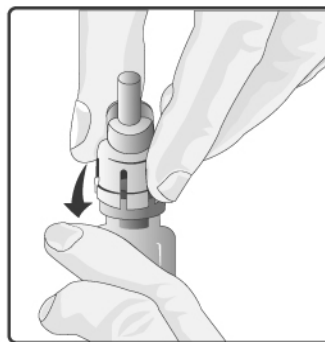
Avant reconstitution : Un dépôt blanc et un surnageant limpide sont observés lors de la conservation de l'applicateur pour administration **orale** contenant le solvant. Le solvant doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique 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 détecter la présence de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique avant administration. En cas de non-conformité, jetez le vaccin. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

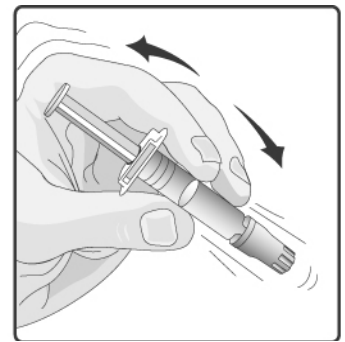
## Instructions pour la reconstitution et l'administration du vaccin :



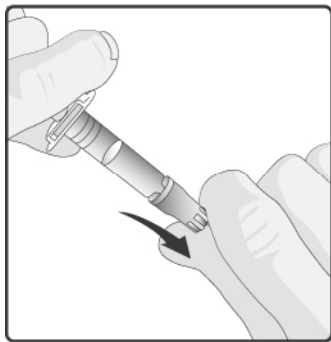
1. Retirez le bouchon plastique du récipient en verre contenant la poudre.



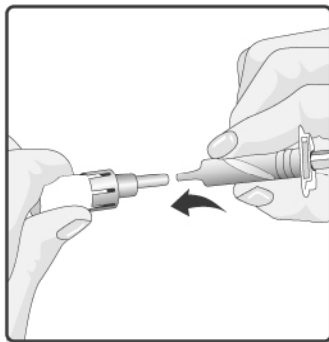
2. Connectez l'adaptateur de transfert sur le récipient en verre en le poussant vers le bas jusqu'à ce que l'adaptateur de transfert soit positionné correctement et de façon sûre.



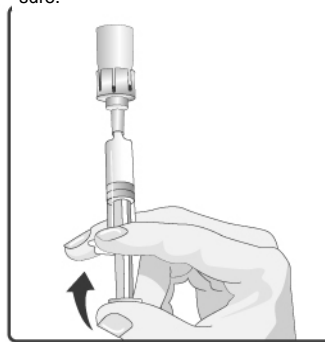
3. Agitez vigoureusement l'applicateur pour administration orale contenant le solvant. La suspension agitée apparaîtra comme un liquide trouble avec un dépôt blanc sédimentant lentement.



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



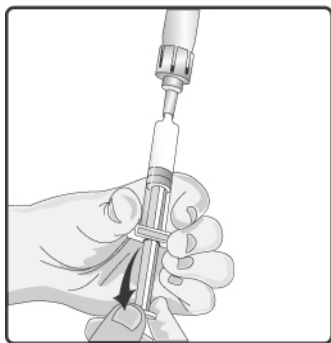
5. Connectez l'applicateur pour administration orale sur l'adaptateur de transfert en le poussant fermement sur le dispositif.



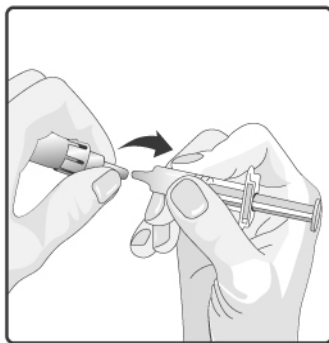
6. Transférez le contenu de l'applicateur pour administration orale dans le récipient en verre contenant la poudre.



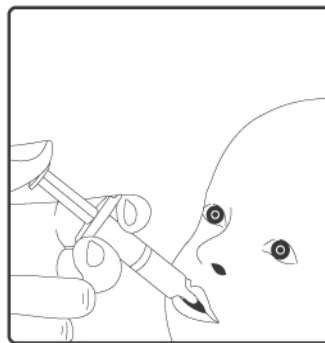
7. Avec l'applicateur pour administration orale encore attaché, secouez le récipient en verre et examinez-le jusqu'à obtenir une suspension complète de la poudre. Le vaccin reconstitué apparaîtra plus trouble que le solvant seul. Cette apparence est normale



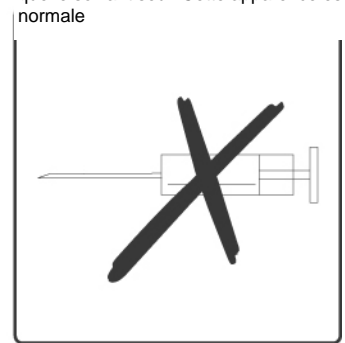
8. Récupérez la totalité du mélange avec l'applicateur pour administration orale.



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**

**PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :**

AMM : EU/1/05/330/001, code CIP : 34009 372 325 9 3 : poudre et solvant pour suspension buvable – vaccin rotavirus, vivant – poudre : 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), 1 adaptateur de transfert pour la reconstitution.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :**

**Liste I.** Non remboursé à la date du 24 novembre 2011 (demande d'admission à l'étude).

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**

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

**REPRÉSENTANT LOCAL :**

**Laboratoire GlaxoSmithKline. 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00. Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45.**

**DATE D'APPROBATION / RÉVISION :**

Octobre 2011

**Version n°ROTAC4\_11**