

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rotarix prášek a rozpouštědlo pro **perorální** suspenzi  
Živá rotavirová vakcína

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (1 ml) po rekonstituci obsahuje:

Rotavirus RIX4414 humanum vivum attenuatum\* ne méně než  $10^{6,0}$  CCID<sub>50</sub>

\*Pomnožený na Vero buňkách

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 13,5 mg sorbitolu, 9 mg sacharózy, 10 mikrogramů glukózy a 0,15 mikrogramu fenylalaninu v jedné dávce (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro **perorální** suspenzi.

Prášek je bílý.

Rozpouštědlo je zakalená tekutina s pomalu se usazujícím bílým sedimentem a bezbarvým supernatantem.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí ve věku 6 až 24 týdnů za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotavirovou infekcí (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Rotarix se má podávat podle oficiálních doporučení.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávka se může podávat od 6 týdnů věku. Interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky očkování by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, ale očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku.

Předčasně narozeným dětem, které se narodily alespoň po 27. týdnu gestačního věku, lze Rotarix podat ve stejném dávkování (viz body 4.8 a 5.1).

V klinických zkouškách bylo vzácně pozorováno vyplivnutí nebo regurgitace vakcíny a v takových případech nebyla podána náhradní dávka. Pokud ale dojde k málo pravděpodobnému jevu, že dítě vyplivne nebo vyzvrátí většinu podané dávky vakcíny, je možné podat při stejné návštěvě jednu náhradní dávku.

Doporučuje se, aby děti, které dostaly jako první dávku vakcíny Rotarix, dokončily 2dávkové schéma vakcínou Rotarix. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti

očkování, pokud byl Rotarix podán jako první dávka a jako druhá dávka byla podána jiná rotavirová vakcína či naopak.

#### *Pediatrická populace*

Rotarix se nemá podávat dětem ve věku nad 24 týdnů.

#### Způsob podání

Rotarix je určen pouze k **perorálnímu** podání.

### **Rotarix se za žádných okolností nesmí podat injekčně.**

Návod k přípravě nebo naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersensitivita po předchozím podání rotavirových vakcín.

Intususcepce v anamnéze.

Osoby s nekorigovanou vrozenou malformací gastrointestinálního traktu, které by mohly být predisponovány ke vzniku intususcepce.

Subjekty s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID) (viz bod 4.8).

Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce není kontraindikací imunizace.

Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících průjmem nebo zvracením.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Podle správné klinické praxe by se před zahájením očkování měla sestavit anamnéza očkovaného zejména s ohledem na kontraindikace a klinické vyšetření.

Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti a účinnosti vakcíny Rotarix u dětí trpících gastrointestinálními nemocemi nebo poruchou růstu. U takových dětí se má podání vakcíny Rotarix s opatrností zvážit, zvláště pokud, podle názoru lékaře, nepodání vakcíny znamená vyšší riziko.

Jako preventivní opatření by měli zdravotničtí pracovníci sledovat jakékoliv příznaky svědčící pro intususcepce (závažné bolesti břicha, úporné zvracení, krvavé stolice, nadmutí břicha a/nebo vysoká horečka), protože údaje z pozorovacích bezpečnostních studií ukazují zvýšení rizika výskytu intususcepce většinou během 7 dní po očkování rotaviry (viz bod 4.8). Při výskytu těchto příznaků by rodiče/opatrovníci měli být požádáni o okamžité hlášení takových příznaků zdravotnickým pracovníkům.

Pokyny pro jedince s predispozicí vzniku intususcepce jsou v bodě 4.3.

Nepředpokládá se, že by asymptomatické HIV infekce nebo HIV infekce s mírnými příznaky ovlivňovaly bezpečnost a účinnost vakcíny Rotarix. V klinické studii s omezeným počtem kojenců s asymptomatickou HIV infekcí nebo HIV infekcí s mírnými příznaky nebyly žádné zjevné problémy s bezpečností prokázány (viz bod 4.8).

Aplikace vakcíny Rotarix dětem se známým nebo suspektním deficitem imunity, včetně *in utero* expozice imunosupresivní léčbě, musí být založena na pečlivém zvážení potenciálních přínosů a rizik.

Je známo, že po vakcinaci dochází k vylučování viru z vakcíny stolicí, s maximem exkrece okolo 7. dne. Částice virového antigenu detekované testem ELISA byly nalezeny v 50 % stolic odebraných po první dávce a ve 4 % stolic odebraných po druhé dávce. Když byly tyto stolice testovány na přítomnost živého kmene vakcíny, bylo jich pozitivních jen 17 %.

Byly pozorovány případy přenosu takto vyloučeného viru z vakcíny na séronegativní osoby, které byly v kontaktu s očkovánými jedinci, aniž by to vyvolalo nějaké klinické symptomy.

Rotarix by se měl podávat s opatrností u jedinců, kteří přicházejí do úzkého kontaktu s imunodeficitními osobami, jako jsou například osoby s nádorovým onemocněním nebo jinak imunokomprimované osoby nebo jedinci, kteří dostávají imunosupresivní terapii.

Osoby, které jsou v kontaktu s čerstvě očkovánými jedinci, by měly dodržovat osobní hygienu (např. mytí rukou po výměně dětských plen).

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit, když se podávají dávky základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené ve  $\leq 28$ . týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost.

Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Protektivní imunitní odpovědi nemusí být dosaženo u všech očkováných (viz bod 5.1).

Rozsah ochrany, kterou by Rotarix mohl poskytnout vůči ostatním rotavirovým kmenům, které necirkulovaly v klinických studiích, není v současnosti znám. Klinické studie, z nichž byly získány údaje o účinnosti, byly prováděny v Evropě, ve Střední a v Jižní Americe, Africe a Asii (viz bod 5.1).

Rotarix nechrání proti gastroenteritidě způsobené jinými patogeny, než jsou rotaviry.

Data o použití vakcíny Rotarix k post-expoziční profylaxi nejsou k dispozici.

## **Rotarix se za žádných okolností nesmí podat injekčně.**

### Pomocné látky

Tato vakcína obsahuje pomocné látky sacharózu, glukózu a sorbitol. Pacienti, kteří mají vzácné dědičné problémy s fruktózovou intolerancí, s glukózo-galaktózovou malabsorpcí nebo se sacharázo-isomaltázovou insuficiencí by neměli tuto vakcínu dostávat.

Tato vakcína obsahuje 0,15 mikrogramu fenylalaninu v jedné dávce. Fenylalanin může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií (PKU).

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Rotarix lze podat současně s kteroukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (celobuněčná) (DTPw), vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) (DTPa), vakcína proti

*Haemophilus influenzae* typu b (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV), vakcína proti hepatitidě B (HBV), konjugovaná pneumokoková vakcína a konjugovaná meningokoková vakcína séroskupiny C. Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily podaných vakcín nebyly ovlivněny.

Současné podání vakcíny Rotarix a perorální vakcíny proti poliomyelitidě (OPV) neovlivňuje imunitní odpověď na polio antigeny. I když současné podání OPV může lehce snížit imunitní odpověď na rotavirovou vakcínu, v klinické studii zahrnující více než 4 200 osob, kterým byl podán Rotarix současně s OPV vakcínou se ukázalo, že klinická protekce proti vážné rotavirové gastroenteritidě zůstává zachována.

Nejsou žádná omezení týkající se konzumace potravy nebo tekutin, a to před ani po očkování dítěte.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Rotarix není určen k očkování dospělých. Nejsou dostupné údaje o použití vakcíny Rotarix během těhotenství a kojení.

Na základě údajů získaných v klinických studiích nesnižuje kojení ochranu proti rotavirové gastroenteritidě vyvolané vakcínou Rotarix. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **Přehled bezpečnostního profilu**

Níže prezentovaný bezpečnostní profil je založen na údajích z klinických studií vedených buď s lyofilizovanou nebo tekutou formou vakcíny Rotarix.

Celkově bylo ve čtyřech klinických studiích podáno přibližně 3 800 dávek vakcíny Rotarix v tekuté formě přibližně 1 900 kojencům. Tyto studie ukázaly, že bezpečnostní profil této tekuté formy je srovnatelný s lyofilizovanou formou.

Celkem bylo ve dvaceti třech klinických studiích podáno přibližně 51 000 kojencům zhruba 106 000 dávek vakcíny Rotarix (lyofilizované nebo tekuté formy).

Ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích (Finsko, Indie a Bangladěš), ve kterých byl Rotarix podáván samotný (podání běžných dětských vakcín bylo časově upraveno), nebyl výskyt a závažnost předem určených nežádoucích účinků (údaje získané 8 dní po očkování), průjmu, zvracení, ztráty chuti k jídlu, horečky, podrážděnosti a kašle/výtoku z nosu při srovnání skupiny dostávající Rotarix a skupiny dostávající placebo významně odlišný. Po podání druhé dávky nebylo pozorováno zvýšení výskytu nebo závažnosti těchto nežádoucích účinků.

Ve shromážděných analýzách ze sedmnácti placebem kontrolovaných klinických studií (Evropa, Severní Amerika, Latinská Amerika, Asie, Afrika) včetně klinických studií s vakcínou Rotarix, která byla podávána současně s běžnými dětskými vakcínami (viz bod 4.5) byly následující nežádoucí účinky (údaje získány 31 dní po očkování) zvažovány jako možné v návaznosti na očkování.

##### **Tabulkový výčet nežádoucích účinků**

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny podle následující četnosti výskytu:

Frekvence jsou definovány jako:

Velmi časté	( $\geq 1/10$ )
Časté	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )

Méně časté	( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )
Vzácné	( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
Velmi vzácné	( $< 1/10\ 000$ )

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy	časté	průjem
	méně časté	bolest břicha, nadýmání
	velmi vzácné	intususcepce (viz bod 4.4)
	není známo*	hematochezie
	není známo*	gastroenteritis s vylučováním viru vakcíny u dětí s těžkým kombinovaným imunodeficitem (SCID)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	dermatitida
	velmi vzácné	kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	podrážděnost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	není známo*	apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených ve $\leq 28$ . týdnu těhotenství) (viz bod 4.4).

\* Jelikož byly tyto nežádoucí účinky hlášeny spontánně, není možné spolehlivě odhadovat jejich četnost.

## Popis některých nežádoucích účinků

### Intususcepce

Data získaná z pozorovacích bezpečnostních studií provedených v několika zemích naznačují, že rotavirové vakcíny nesou zvýšené riziko vzniku intususcepce většinou během 7 dní po očkování. V těchto zemích bylo pozorováno až 6 dalších případů ze 100 000 kojenců při běžném výskytu 25 až 101 na 100 000 kojenců (mladších než jeden rok věku) za rok. Existují omezené údaje o menším zvýšení rizika po druhé dávce. Zůstává nejasné, zda rotavirové vakcíny ovlivňují celkový výskyt intususcepce na základě delších období sledování (viz bod 4.4).

## Další zvláštní skupiny populace

### Bezpečnost u předčasně narozených dětí

V klinické studii byl 670 předčasně narozeným dětem v gestačním věku od 27 do 36 týdnů podán Rotarix a 339 bylo podáno placebo. První dávka jim byla podána od šesti týdnů po narození. Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 5,1 % dětí, které obdržely Rotarix, ve srovnání s 6,8 % dětí, které obdržely placebo. Srovnatelný poměr ostatních nežádoucích účinků byl pozorován u dětí, které obdržely Rotarix a u dětí, které obdržely placebo. Nebyly hlášeny žádné případy intususcepce.

### Bezpečnost u dětí s infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV)

V klinické studii byl 100 dětem s HIV infekcí podán Rotarix nebo placebo. Bezpečnostní profil byl mezi dětmi, které obdržely Rotarix, a dětmi, které obdržely placebo, srovnatelný.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik případů předávkování. Obecně, v těchto případech profil hlášených nežádoucích účinků byl podobný tomu, který se vyskytoval po podání doporučené dávky vakcíny Rotarix.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti rotavirovým průjmovým infekcím,  
ATC kód: J07BH01

#### Protektivní účinnost

V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené nejběžnějšími rotavirovými genotypy G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8]. Navíc byla prokázána účinnost proti vzácným rotavirovým genotypům G8P[4] (závažná gastroenteritida) a G12P[6] (jakákoliv gastroenteritida). Tyto kmeny cirkulují po celém světě.

V Evropě, Latinské Americe, Africe a Asii byly provedeny klinické studie, v nichž se hodnotila protektivní účinnost vakcíny Rotarix proti jakékoli a proti závažné rotavirové gastroenteritidě (RVGE).

Závažnost gastroenteritidy byla definována podle dvou rozdílných kritérií:

- Vesikariho 20 bodové škály, v níž se při hodnocení plného klinického obrazu rotavirové gastroenteritidy bere v úvahu závažnost a trvání průjmu a zvracení, závažnost horečky a dehydratace stejně jako nutnost léčby  
nebo
- klinicky definovaných kritérií vytvořených podle kritérií Světové zdravotnické organizace (WHO).

Klinická protekce (ochrana) byla hodnocena ve skupině subjektů (ATP kohorta pro zjištění účinnosti), která zahrnovala všechny subjekty z ATP kohorty pro zjištění bezpečnosti, kteří byli ochotni zúčastnit se sledování účinnosti po stanovenou dobu.

#### Protektivní účinnost v Evropě

V klinické studii provedené v Evropě byl hodnocen Rotarix podávaný podle různých evropských schémat (2, 3 měsíce; 2, 4 měsíce; 3, 4 měsíce; 3, 5 měsíců) na 4 000 subjektech.

Protektivní účinnost pozorovaná po dvou dávkách vakcíny Rotarix během prvního a druhého roku života je uvedena v následující tabulce:

	1. rok života		2. rok života	
	Rotarix n = 2 572 Placebo n = 1 302		Rotarix n = 2 554 Placebo n = 1 294	
<b>Účinnost vakcíny (%) proti jakékoli a závažné rotavirové gastroenteritidě</b> <b>[95% CI]</b>				
Genotyp	Jakákoliv závažnost	Závažná <sup>†</sup>	Jakákoliv závažnost	Závažná <sup>†</sup>
G1P[8]	95,6	96,4	82,7	96,5

	[87,9; 98,8]	[85,7; 99,6]	[67,8; 91,3]	[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]
Kmeny s genotypem 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]
Cirkulující rotavirové kmeny	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>Účinnost vakcíny (%) proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující lékařskou péči [95% CI]</b>				
Cirkulující rotavirové kmeny	91,8 [84; 96,3]		76,2 [63,0; 85,0]	
<b>Účinnost vakcíny (%) proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci [95% CI]</b>				
Cirkulující rotavirové kmeny	100 [81,8; 100]		92,2 [65,6; 99,1]	

† Závažná gastroenteritida byla definována se skóre  $\geq 11$  Vesikariho stupnice.

\* Statisticky nevýznamné ( $p \geq 0,05$ ). Tato data mají být interpretována s opatrností.

Účinnost vakcíny se během prvního roku života progresivně zvyšovala se zvyšující se závažností onemocnění, až dosáhla 100 % (95% CI: 84,7; 100) při Vesikariho skóre  $\geq 17$ .

#### Protektivní účinnost v Latinské Americe

Klinická studie provedená v Latinské Americe hodnotila Rotarix na více než 20 000 subjektech. Závažnost gastroenteritidy (GE) byla definována podle kritérií WHO. Protektivní účinnost vakcíny proti závažné rotavirové (RV) gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci a/nebo rehydratační terapii v lékařském zařízení a genotypově specifická účinnost vakcíny po dvou dávkách vakcíny Rotarix jsou uvedeny v následující tabulce:

<b>Genotyp</b>	<b>Závažná rotavirová gastroenteritida† (první rok života)</b> Rotarix n = 9 009 Placebo n = 8 858	<b>Závažná rotavirová gastroenteritida† (druhý rok života)</b> Rotarix n = 7 175 Placebo n = 7 062
	<b>Účinnost (%) [95% CI]</b>	<b>Účinnost (%) [95% CI]</b>
Všechny RVGE	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	87,7

	[61,7; 98,9]	[72,9; 95,3]
Kmeny s genotypem P[8]	90,9 [79,2; 96,8]	79,5 [67,0; 87,9]

† Závažná rotavirová gastroenteritida byla definována jako epizoda průjmu s nebo bez zvracení, která vyžadovala hospitalizaci a/nebo rehydratační léčbu v léčebném zařízení (kriterium WHO).

\* Statisticky nevýznamné ( $p \geq 0,05$ ). Tato data mají být interpretována s opatrností.

# Počty případů, na kterých byly založeny odhady účinnosti proti G4P[8], byly velmi malé (1 případ ve skupině vakcíny Rotarix a 2 případy ve skupině placeba).

Společná analýza výsledků z pěti studií účinnosti\* ukázala 71,4 % (95% CI: 20,1; 91,1) účinnost proti závažné rotavirové gastroenteritidě (Vesikariho skóre  $\geq 11$ ) způsobené rotavirem genotypu G2P[4] během prvního roku života.

\*V těchto studiích byly body odhadu a intervaly spolehlivosti následující: 100 % (95% CI: -1 858,0; 100), 100 % (95% CI: 21,1; 100) a 45,4 % (95% CI: -81,5; 86,6), 74,7 % (95% CI: -386,2; 99,6). Pro zbývající studii nebyl dostupný žádný bod odhadu.

### Protektivní účinnost v Africe

Klinická studie provedená v Africe (Rotarix:  $n = 2\,974$ ; placebo:  $n = 1\,443$ ) hodnotila Rotarix, který byl podán dětem přibližně ve věku 10 a 14 týdnů (2 dávky), nebo ve věku 6, 10 a 14 týdnů (3 dávky). Účinnost vakcíny byla proti závažné rotavirové gastroenteritidě v průběhu prvního roku života 61,2 % (95% CI: 44,0; 73,2). Protektivní účinek vakcíny (souhrnné dávky) pozorovaný proti jakýmkoliv a závažným rotavirovým gastroenteritidám je uveden v následující tabulce:

Genotyp	Jakákoliv rotavirová gastroenteritida Rotarix $n = 2\,974$ placebo $n = 1\,443$	Závažná rotavirová gastroenteritida† Rotarix $n = 2\,974$ placebo $n = 1\,443$
	Účinnost (%) [95% CI]	Účinnost (%) [95% CI]
G1P[8]	68,3 [53,6; 78,5]	56,6 [11,8; 78,8]
G2P[4]	49,3 [4,6; 73,0]	83,8 [9,6; 98,4]
G3P[8]	43,4* [< 0,0; 83,7]	51,5* [< 0,0; 96,5]
G8P[4]	38,7* [< 0,0; 67,8]	63,6 [5,9; 86,5]
G9P[8]	41,8* [< 0,0; 72,3]	56,9* [< 0,0; 85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7; 70,0]	55,5* [< 0,0; 82,2]
Kmeny s genotypem P[4]	39,3 [7,7; 59,9]	70,9 [37,5; 87,0]
Kmeny s genotypem P[6]	46,6 [9,4; 68,4]	55,2* [< 0,0; 81,3]
Kmeny s genotypem P[8]	61,0 [47,3; 71,2]	59,1 [32,8; 75,3]

† Závažná gastroenteritida byla definována se skóre  $\geq 11$  Vesikariho stupnice

\* Statisticky nevýznamné ( $p \geq 0,05$ ). Tato data mají být interpretována s opatrností.

### Trvalá účinnost až do 3 let věku v Asii

Klinická studie provedená v Asii (Hongkong, Singapur a Tchaj-wan) (celková skupina očkovaných: Rotarix:  $n = 5\,359$ ; placebo:  $n = 5\,349$ ) hodnotila Rotarix, který byl podán odlišnými schémata (ve věku 2, 4 měsíce; ve věku 3, 4 měsíce).



V průběhu prvního roku bylo v období od 2 týdnů po druhé dávce až do věku jednoho roku ve skupině očkované vakcínou Rotarix významně méně subjektů s hlášenou závažnou rotavirovou gastroenteritidou způsobenou cirkulujícím divokým kmenem RV ve srovnání se skupinou očkovanou placebem (0,0 % proti 0,3 %) se 100,0% účinností vakcíny (95% CI: 72,2; 100).

Protektivní účinnost po dvou dávkách vakcíny Rotarix proti závažné rotavirové gastroenteritidě sledované až do dvou let věku je uvedena v následující tabulce:

<b>Účinnost až do 2 let věku</b> Rotarix n = 5 263 Placebo n = 5 256	
Účinnost vakcíny (%) proti závažným rotavirovým gastroenteritidám [95% CI]	
Genotyp	Závažnost†
G1P[8]	100 [80,8; 100]
G2P[4]	100* [< 0,0; 100]
G3P[8]	94,5 [64,9; 99,9]
G9P[8]	91,7 [43,8; 99,8]
Kmeny s genotypem P[8]	95,8 [83,8; 99,5]
Cirkulující rotavirové kmeny	96,1 [85,1; 99,5]
Účinnost vakcíny (%) proti rotavirovým gastroenteritidám vyžadujícím hospitalizaci a/nebo rehydratační léčbu ve zdravotnickém zařízení [95% CI]	
Cirkulující rotavirové kmeny	94,2 [82,2; 98,8]

† Závažná gastroenteritida byla definována se skóre > 11 Vesikariho stupnice

\* Statisticky nevýznamné ( $p \geq 0,05$ ). Tato data mají být interpretována s opatrností.

V průběhu třetího roku života nebyly ve skupině léčené vakcínou Rotarix ( $n = 4 222$ ) žádné případy závažné RV gastroenteritidy proti 13 (0,3 %) ve skupině s placebem ( $n = 4 185$ ). Účinnost vakcíny byla 100% (95% CI: 67,5; 100). Případy těžké RV gastroenteritidy byly způsobeny RV kmeny G1P [8], G2P [4], G3P [8] a G9P [8]. Výskyt závažných RV gastroenteritid spojených s jednotlivými genotypy byl příliš malý pro výpočet samotné účinnosti. Účinnost vakcíny proti závažným RV gastroenteritidám vyžadujícím hospitalizaci byla 100 % (95% CI: 72,4; 100).

### Imunitní odpověď

Imunologický mechanismus, kterým Rotarix chrání proti rotavirové gastroenteritidě, není zcela znám. Závislost mezi protilátkovou odpovědí na očkování proti rotaviru a ochranou proti rotavirové gastroenteritidě nebyla stanovena.

V následující tabulce je ukázáno množství subjektů v procentech původně séronegativních na rotaviry (titry IgA protilátky < 20 U/ml) (podle ELISA) s titry sérových anti-rotavirových IgA protilátek  $\geq 20$  U/ml pozorovanými v různých studiích jeden až dva měsíce po druhé dávce vakcíny nebo placeba.

Očkovací schéma	Země studie	Vakcína		Placebo	
		n	% ≥ 20 U/ml [95% CI]	n	% ≥ 20 U/ml [95% CI]
2, 3 měsíce	Francie, Německo	239	82,8 [77,5; 87,4]	127	8,7 [4,4; 15,0]
2, 4 měsíce	Španělsko	186	85,5 [79,6; 90,2]	89	12,4 [6,3; 21,0]
3, 5 měsíce	Finsko, Itálie	180	94,4 [90,0; 97,3]	114	3,5 [1,0; 8,7]
3, 4 měsíce	Česká republika	182	84,6 [78,5; 89,5]	90	2,2 [0,3; 7,8]
2, 3 až 4 měsíce	Latinská Amerika; 11 zemí	393	77,9 % [73,8; 81,6]	341	15,1 % [11,7; 19,0]
10, 14 týdnů a 6, 10, 14 týdnů (souhrnně)	Severní Afrika, Malawi	221	58,4 [51,6; 64,9]	111	22,5 [15,1; 31,4]

#### Imunitní odpověď u předčasně narozených dětí

Imunogenicitu vakcíny Rotarix byla v klinické studii s předčasně narozenými dětmi, které se narodily po alespoň 27. týdnu gestačního věku, stanovena u podskupiny 147 subjektů a bylo prokázáno, že Rotarix je v této populaci imunogenní: 1 měsíc po podání druhé dávky vakcíny dosáhlo titrů sérových anti-rotavirových IgA protilátek ≥ 20 U/ml (podle ELISA) 85,7 % subjektů (95% CI: 79,0; 90,9).

#### Účinnost

V observačních studiích byla demonstrována účinnost vakcíny proti závažné gastroenteritidě vedoucí k hospitalizaci způsobené běžnými rotavirovými genotypy G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8], jakož i méně běžnými rotavirovými genotypy G9P[4] a G9P[6]. Všechny tyto kmeny cirkulují po celém světě.

#### Účinnost po 2 dávkách v prevenci RVGE vedoucí k hospitalizaci

Země období	Věkové rozpětí	n <sup>(1)</sup> (případy/kontroly)	Kmeny	Účinnost % [95% CI]
<b>Vyspělé země</b>				
Belgie 2008-2010 <sup>(2)</sup>	< 4 roky 3–11 m	160/198	Všechny	90 [81;95] 91 [75;97]
	< 4 roky	41/53	G1P[8]	95 [78;99]
	< 4 roky 3–11 m	80/103	G2P[4]	85 [64;94] 83 [22;96] <sup>(3)</sup>
	< 4 roky	12/13	G3P[8]	87* [<0;98] <sup>(3)</sup>
	< 4 roky	16/17	G4P[8]	90 [19;99] <sup>(3)</sup>
Singapur 2008-2010 <sup>(2)</sup>	< 5 let	136/272	Všechny	84 [32;96]
		89/89	G1P[8]	91 [30;99]
Tchaj-wan 2009-2011	< 3 roky	184/1 623 <sup>(4)</sup>	Všechny G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
USA 2010-2011	< 2 roky	85/1 062 <sup>(5)</sup>	Všechny	85 [73;92]
			G1P[8]	88 [68;95]
			G2P[4]	88 [68;95]

	8–11 m		Všechny	89 [48;98]
USA 2009-2011	< 5 let	74/255 <sup>(4)</sup>	Všechny	68 [34;85]
<b>Středně vyspělé země</b>				
Bolívie 2010-2011	< 3 roky 6–11 m	300/974	Všechny	77 [65;84] <sup>(6)</sup>
				77 [51;89]
	< 3 roky 6–11 m		G9P[8]	85 [69;93]
				90 [65;97]
	< 3 roky		G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
G9P[6]	87 [19;98]			
Brazílie 2008-2011	< 2 roky	115/1 481	Všechny	72 [44;85] <sup>(6)</sup>
			G1P[8]	89 [78;95]
			G2P[4]	76 [64;84]
Brazílie 2008-2009 <sup>(2)</sup>	< 3 roky 3–11 m	249/249 <sup>(5)</sup>	Všechny	76 [58;86] 96 [68;99]
			G2P[4]	75 [57;86] 95 [66;99] <sup>(3)</sup>
Salvádor 2007-2009	< 2 roky 6–11 m	251/770 <sup>(5)</sup>	Všechny	76 [64;84] <sup>(6)</sup> 83 [68;91]
Guatemala 2012-2013	< 4 roky	NA <sup>(7)</sup>	Všechny	63 [23;82]
Mexiko 2010	< 2 roky	9/17 <sup>(5)</sup>	G9P[4]	94 [16;100]
<b>Rozvojové země</b>				
Malawi 2012-2014	< 2 roky	81/286 <sup>(5)</sup>	Všechny	63 [23;83]

m: měsíce

\* Statisticky nevýznamné ( $p \geq 0,05$ ). Tato data mají být interpretována s opatrností.

(1) Počet plně očkovaných (2 dávky) a neočkovaných případů a kontrol.

(2) Studie sponzorované GSK.

(3) Data z post-hoc analýz.

(4) Účinnost vakcíny byla vypočtena využitím hospitalizovaných rotavirus-negativních kontrol (odhady z Tchaj-wanu byly vypočteny využitím hospitalizovaných rotavirus-negativních kontrol a hospitalizovaných osob bez průjmů jako kontrol).

(5) Účinnost vakcíny byla vypočtena využitím sousedů jako kontrol.

(6) U jedinců, kteří neobdrželi celé očkovací schéma, byla účinnost po jedné dávce v rozsahu od 51 % (95% CI: 26; 67, Salvádor) až 60 % (95% CI: 37; 75, Brazílie).

(7) NA: není k dispozici. Odhad účinnosti vakcíny je založen na 41 plně očkovaných případech a 175 plně očkovaných kontrolách.

#### Dopad na úmrtnost<sup>§</sup>

Dopadové studie (Impact studies) s vakcínou Rotarix provedené v Panamě, Brazílii a Mexiku ukázaly, že v průběhu 2 až 4 let po zahájení očkování poklesla úmrtnost na průměr z jakékoli příčiny u dětí mladších 5 let věku v rozsahu od 17 % do 73 %.

#### Dopad na hospitalizaci<sup>§</sup>

V retrospektivní studii databáze v Belgii provedené u dětí ve věku 5 let a mladších byl dva roky po zahájení očkování přímý i nepřímý dopad očkování vakcínou Rotarix na hospitalizaci spojenou s rotavirem v rozsahu od 64 % (95% CI: 49; 76) do 80 % (95% CI: 77; 83). Podobné studie v Arménii,

Austrálii, Brazílii, Kanadě, Salvádoru a Zambii ukázaly snížení o 45 až 93 % mezi 2 a 4 lety po zahájení očkování.

Navíc devět dopadových studií provedených v Africe a Latinské Americe ukázalo, že mezi 2 a 5 lety po zahájení očkování se snížil výskyt případů průjmů z jakékoliv příčiny spojených s hospitalizací o 14 % až 57 %.

§POZNÁMKA: Dopadové studie mají zjistit časovou souvislost, ale ne příčinnou souvislost mezi onemocněním a očkováním. Přírozená fluktuace výskytu onemocnění může rovněž ovlivnit pozorovaný časový efekt.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neuplatňuje se.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

### Prášek

Sacharóza

Dextran

Sorbitol (E420)

Aminokyseliny (včetně fenylalaninu)

Živná půda DMEM (obsahující fenylalanin, sodík, glukózu a další látky)

### Rozpouštědlo

Uhličitan vápenatý

Xanthanová klovatina

Voda pro injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### Po rekonstituci:

Po rekonstituci se vakcína musí okamžitě aplikovat. Pokud není vakcína použita okamžitě, neměla by být připravená vakcína uchovávána při teplotě 2 – 25 °C po dobu delší než 24 hodin.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

1 dávka prášku ve skleněném obalu (sklo třídy I) se zátkou (butylpryž).

1 ml rozpouštědla v **perorálním** aplikátoru (sklo třídy I) s pístovou zátkou a ochranným uzávěrem (butylpryž).

Převodní adaptér na rekonstituci (1 na dávku) v následujících velikostech balení:

- balení obsahující 1 skleněný obal s práškem a 1 **perorální** aplikátor s rozpouštědlem;
- balení obsahující 5 skleněných obalů s práškem a 5 **perorálních** aplikátorů s rozpouštědlem;
- balení obsahující 10 skleněných obalů s práškem a 10 **perorálních** aplikátorů s rozpouštědlem;
- balení obsahující 25 skleněných obalů s práškem a 25 **perorálních** aplikátorů s rozpouštědlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před rekonstitucí:

V **perorálním** aplikátoru obsahujícím rozpouštědlo lze při uchovávání pozorovat bílý sediment a čirý supernatant.

Před rekonstitucí by mělo být rozpouštědlo vizuálně zkontrolováno, zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn fyzikální vzhled.

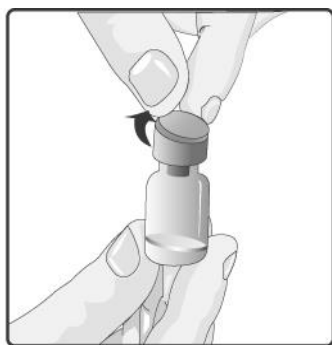
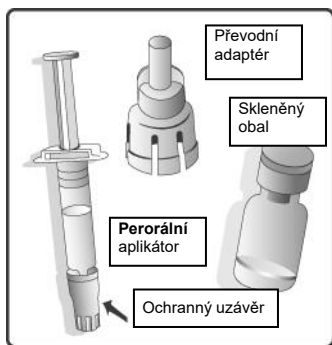
Po rekonstituci:

Rekonstituovaná vakcína je trochu více zakalená než rozpouštědlo a má mléčně bílý vzhled.

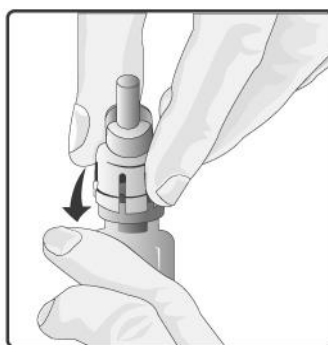
Také rekonstituovaná vakcína by měla být před aplikací vizuálně zkontrolována, zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn fyzikální vzhled. Pokud jsou pozorovány cizorodé částice nebo změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

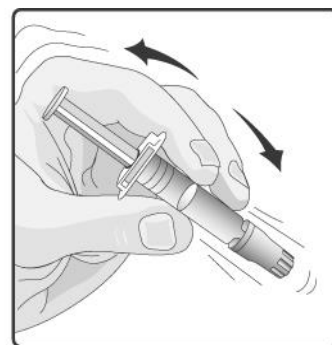
Návod na rekonstituci a aplikaci vakcíny:



1. Odstraňte plastový kryt ze skleněného obalu obsahujícího prášek.



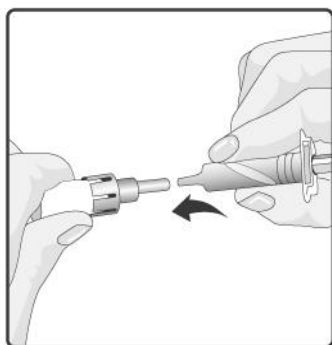
2. Nasadte převodní adaptér na skleněný obal a tlačte ho směrem dolů, dokud není převodní adaptér správně a bezpečně připojen.



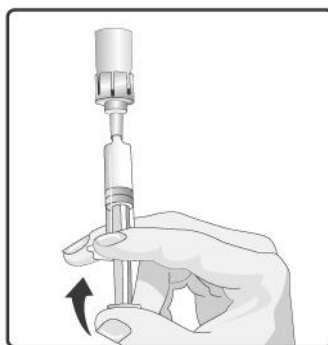
3. **Perorální aplikátor** obsahující rozpouštědlo řádně protřepejte. Protřepaná suspenze se bude jevit jako zakalená tekutina s pomalu se oddělujícím bílým sedimentem.



4. Odstraňte ochranný uzávěr z **perorálního aplikátoru**.



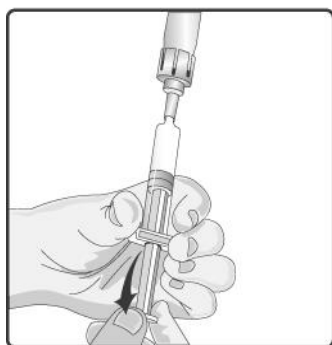
5. Nasadte **perorální aplikátor** na převodní adaptér a silně jej do něho zatlačte.



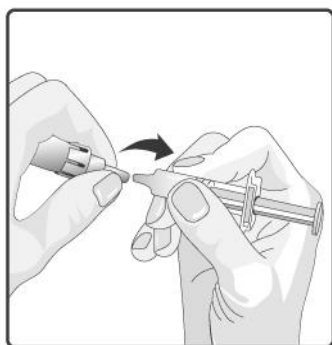
6. **Přenešte** plný obsah **perorálního aplikátoru** do skleněného kontejneru obsahujícího prášek.



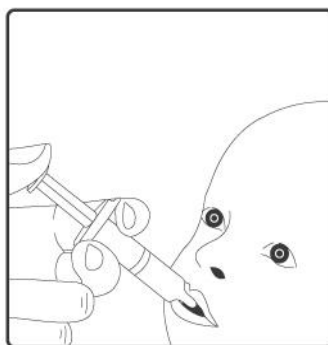
7. Skleněný obal se stále připojeným **perorálním aplikátorem** protřepejte a kontrolujte, zda se prášek úplně rozpustil. Rekonstituovaná vakcína bude vypadat o trochu více zakalená než samotné rozpouštědlo. Tento vzhled je normální.



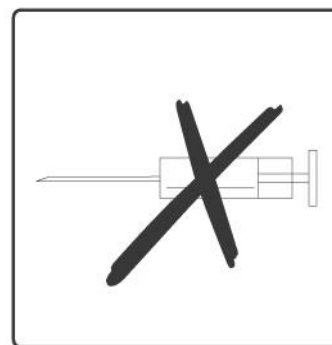
8. Natáhněte veškerou směs zpět do **perorálního aplikátoru**.



9. Odstraňte **perorální aplikátor** od převodního adaptéru.



10. Tato vakcína je určena **pouze k perorálnímu podání**. Dítě by se mělo usadit do zakloněné polohy. Aplikujte plný obsah **perorálního aplikátoru perorálně** (podáním plného obsahu **perorálního aplikátoru** na vnitřní stranu tváře).



11. **Nepodávejte injekčně.**

Pokud se má rekonstituovaná vakcína před podáním dočasně uchovávat, nasadte znovu na **perorální aplikátor** ochranný uzávěr. **Perorální aplikátor** obsahující rekonstituovanou vakcínu se má před **perorálním** podáním znovu lehce protřepat. **Nepodávejte injekčně.**

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgique

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. února 2006  
Datum posledního prodloužení registrace: 14. ledna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11/01/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.