SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rotarix suspensie voor **oraal** gebruik in voorgevulde applicator voor **orale** toediening.
Rotarix suspensie voor **oraal** gebruik in samendrukbare tube.
Rotarix suspensie voor **oraal** gebruik in presentatie van samendrukbare tubes met monodosering (5 keer enkele doses) verbonden door een strip.
Rotavirus vaccin, levend

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (1,5 ml) bevat:

Humaan rotavirus RIX4414 stam (levend, verzwakt)* niet minder dan $10^{6.0}$ $CCID_{50}$

* geproduceerd op VERO-cellen

Hulpstoffen met bekend effect:
Dit product bevat 1.073 mg sucrose, 32 mg natrium, 10 microgram glucose en 0,15 microgram fenylalanine per dosis (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor **oraal** gebruik.
Rotarix is een heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rotarix is geïndiceerd voor actieve immunisatie, bij zuigelingen van 6 tot 24 weken, ter voorkoming van gastro-enteritis veroorzaakt door een rotavirusinfectie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

De toepassing van Rotarix moet in overeenstemming zijn met officiële richtlijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De vaccinatie bestaat uit twee doses. De eerste dosis kan vanaf een leeftijd van 6 weken worden toegediend. Tussen de doses moet een interval van ten minste 4 weken zijn. De vaccinatie moet bij voorkeur vóór de leeftijd van 16 weken afgerond worden, maar uiterlijk voor de leeftijd van 24 weken.

Rotarix kan worden gegeven aan premature zuigelingen geboren na ten minste 27 weken zwangerschap in dezelfde dosering (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Tijdens klinische studies werd in zeldzame gevallen spugen en uitbraken van het vaccin waargenomen en in deze omstandigheden werd geen vervangende dosis gegeven. Echter, in het onwaarschijnlijke geval dat een zuigeling het grootste deel van het vaccin uitspuugt of uitbraakt, kan meteen een vervangende dosis gegeven worden.

Het wordt aanbevolen om bij zuigelingen die een eerste dosis Rotarix krijgen van een vaccinatie van twee doses, deze vaccinatie ook af te ronden met Rotarix. Er zijn geen gegevens bekend over veiligheid, immunogeniciteit of werkzaamheid indien Rotarix wordt toegediend bij de eerste dosis en een ander rotavirusvaccin bij de tweede dosis of vice versa.

Pediatrische patiënten

Rotarix mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 24 weken of ouder.

Wijze van toediening

Rotarix is alleen geschikt voor **oraal** gebruik.

Rotarix mag onder geen beding worden geïnjecteerd.

Voor instructies over de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekende overgevoeligheid na voorgaande toediening van rotavirusvaccins.

Voorgeschiedenis met darminvaginatie.

Personen met een ongecorrigeerde aangeboren afwijking van het gastro-intestinale stelsel die gepredisponeerd zijn voor darminvaginatie.

Personen met het ernstige gecombineerde immunodeficiëntiesyndroom (SCID) (zie rubriek 4.8).

Toediening van Rotarix moet uitgesteld worden bij personen met acuut ernstige koorts. De aanwezigheid van een lichte infectie is geen contra-indicatie voor vaccinatie.

De toediening van Rotarix moet worden uitgesteld bij personen met diarree of personen die overgeven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Volgens goed klinisch gebruik moet vaccinatie worden voorafgegaan door een controle van de medische voorgeschiedenis, vooral met betrekking tot de contra-indicaties en door een medisch onderzoek.

Een adequate medische behandeling moet altijd direct beschikbaar zijn in geval van een anafylactische reactie na toediening van het vaccin (zie rubriek 4.8).

Er zijn geen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Rotarix bij zuigelingen met gastrointestinale ziektes of groeiachterstand. Toediening van Rotarix moet zorgvuldig overwogen te worden in deze zuigelingengroep, en alleen dan plaats te vinden als volgens inschatting van de arts het risico groter is bij het onthouden van het vaccin.

Uit voorzorg moeten artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg symptomen die een indicatie zijn voor intussusceptie (ernstige buikpijn, aanhoudend braken, bloederige stoelgang, opzwelling van de buikopzwelling van de buik en/of hoge koorts) monitoren aangezien gegevens uit observationele veiligheidsonderzoeken een toegenomen risico laten zien op intussusceptie, meestal binnen 7 dagen na een vaccinatie met het rotavirus (zie rubriek 4.8). Ouders/verzorgers moet worden geadviseerd om deze symptomen direct te melden aan hun arts.

Voor personen met een aanleg voor darminvaginatie, zie rubriek 4.3.

Er wordt niet verwacht dat asymptomatische HIV-infecties en HIV-infecties met milde symptomen de veiligheid en werkzaamheid van Rotarix zullen beïnvloeden. Uit een klinisch onderzoek met een beperkt aantal asymptomatische HIV-positieve zuigelingen en HIV-positieve zuigelingen met milde symptomen bleken geen veiligheidsproblemen (zie rubriek 4.8).
Toediening van Rotarix aan zuigelingen met een bekende of verdachte immunodeficiëntie, waaronder blootstelling *in utero* aan een immunosuppressieve behandeling, moet worden gebaseerd op een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en risico's.

Uitscheiding van het vaccinvirus in de ontlasting kan voorkomen na vaccinatie met een piekexcretie rond de zevende dag. Virale antigeendeeltjes die met ELISA gedetecteerd werden, werden in 50% van de ontlastingen aangetroffen na de eerste dosis gevriesdroogde formulering van Rotarix en in 4% van de ontlastingen na de tweede dosis. Bij testen van de ontlasting op de aanwezigheid van levende vaccinstammen was slechts 17% positief. In twee vergelijkende gecontroleerde studies was de uitscheiding na toediening van de vloeibare formulering van Rotarix vergelijkbaar met dat van de gevriesdroogde formulering van Rotarix.

Gevallen van transmissie van uitgescheiden vaccinvirus op seronegatieve contacten van de gevaccineerde zijn waargenomen zonder enige klinische symptomen.

Rotarix moet met zorgvuldigheid worden toegediend aan personen met immunodeficiënte contacten in hun nabije omgeving, zoals personen met maligniteiten, of personen die op een andere wijze immunogecompromitteerd zijn of personen die immunosuppressieve therapie ondergaan.

Contacten van de recentelijk gevaccineerde moeten hun persoonlijke hygiëne goed in de gaten houden (bijv. handen wassen nadat de luiers van het kind zijn verschoond).

Het potentiële risico op apnoe en de behoefte om de respiratoire functies gedurende 48 - 72 uur te monitoren moet in beschouwing worden genomen in het geval van primaire immunisatie bij zeer premature kinderen (geboren ≤ 28 weken zwangerschap), in het bijzonder voor kinderen met een nog niet volledig ontwikkeld ademhalingsstelsel in de anamnese.

Aangezien het profijt van vaccineren in deze groep kinderen groot is, moet de vaccinatie niet onthouden of uitgesteld worden.

Het kan zijn dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunreactie wordt bewerkstelligd (zie rubriek 5.1).

In hoeverre Rotarix beschermt tegen andere rotavirusstammen die niet hebben gecirculeerd tijdens klinische studies is momenteel onbekend. Klinische studies waaruit de werkzaamheidsgegevens werden afgeleid zijn in Europa, Centraal- en Zuid-Amerika,Afrika en Azië uitgevoerd (zie rubriek 5.1).

Rotarix beschermt niet tegen gastro-enteritis veroorzaakt door andere pathogenen dan het rotavirus.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Rotarix als profylaxe na blootstelling.

Rotarix mag onder geen beding worden geïnjecteerd.

Hulpstoffen

Dit vaccin bevat sucrose en glucose als hulpstoffen. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose- intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit vaccin niet toegediend krijgen.

Dit vaccin bevat 0,15 microgram fenylalanine per dosis. Fenylalanine kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie (PKU).

Dit vaccin bevat 32 mg natrium per dosis.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Rotarix kan tegelijk worden toegediend met een van de volgende monovalente of combinatievaccins [inclusief hexavalente vaccins (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: difterie-tetanus-hele cel pertussisvaccin (DTPw), difterie-tetanus-acellulaire pertussisvaccin (DTPa), *Haemophilus influenzae* type-b-vaccin (Hib), geïnactiveerd poliovaccin (IPV), hepatitis-B-vaccin (HBV), pneumokokken conjugaatvaccin en meningokokken serogroep-C-conjugaatvaccin. Klinische studies tonen aan dat de immuunrespons en het veiligheidsprofiel van de toegediende vaccins niet beïnvloed werden.

Gelijktijdige toediening van Rotarix en oraal poliovaccin (OPV) beïnvloedt de immuunrespons tegen het polio-antigeen niet. Hoewel de gelijktijdige toediening van OPV mogelijk de immuunrespons op het rotavirusvaccin licht kan verlagen, bleef de klinische bescherming tegen ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis behouden in een klinisch onderzoek waarbij meer dan 4.200 proefpersonen gelijktijdig Rotarix en OPV kregen toegediend.

Er zijn geen beperkingen in consumptie van voedsel of drank door het kind, voor of na de vaccinatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Rotarix is niet bedoeld voor gebruik door volwassenen. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Rotarix tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

Op basis van bewijs, gegenereerd tijdens klinisch onderzoek, kan gesteld worden dat borstvoeding de mate van bescherming door Rotarix tegen rotavirus gastro-enteritis niet vermindert. Daarom kan de borstvoeding worden voortgezet tijdens de vaccinatie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het hieronder weergegeven veiligheidsprofiel is gebaseerd op klinische studies met de gevriesdroogde of de vloeibare formulering van Rotarix. In 4 klinische studies zijn bijna 3.800 doseringen van Rotarix vloeibare formulering toegediend bij bijna 1.900 zuigelingen. Deze studies hebben aangetoond dat het veiligheidsprofiel van de vloeibare formulering vergelijkbaar is met de gevriesdroogde formulering.

In 23 placebogecontroleerde klinische studies zijn ongeveer 106.000 doses Rotarix (gevriesdroogde of vloeibare formulering) toegediend aan ongeveer 51.000 zuigelingen.

In twee klinische studies (Finland) werd alleen de gevriesdroogde formulering van Rotarix toegediend (toediening van de gebruikelijke pediatrische vaccins was opgeschort). De incidentie en ernst van de bijwerkingen (verzameld acht dagen na vaccinatie) diarree, overgeven, gebrek aan eetlust, koorts, prikkelbaarheid en hoesten/loopneus waren niet significant verschillend in de groep die Rotarix kreeg vergeleken met de groep die placebo kreeg toegediend. Er was geen toename in incidentie of de ernst van deze bijwerkingen bij de toediening van de tweede dosis.

In een gepoolde analyse van 17 placebo-gecontroleerde klinische studies (Europa, Noord-Amerika, Azië, Afrika) inclusief studies waarin Rotarix gelijktijdig met gebruikelijke pediatrische vaccins toegediend werd (zie rubriek 4.5), waren de volgende bijwerkingen (verzameld 31 dagen na vaccinatie) mogelijk gerelateerd aan de vaccinatie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
Bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens de volgende frequenties.

Frequenties zijn gerapporteerd als:
Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	niet bekend*	anafylactische reactie
Maagdarmstelselaandoeningen	vaak	diarree
	soms	buikpijn, flatulentie
	zeer zelden	intussusceptie (zie rubriek 4.4)
	niet bekend*	bloederige feces
	niet bekend*	gastro-enteritis met virale shedding van het vaccin bij kinderen met ernstige gecombineerde immuundeficiëntie (SCID)
Huid- en onderhuidaandoeningen	soms	dermatitis
	zeer zelden	urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	prikkelbaarheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	niet bekend*	apnoe bij zeer premature kinderen (geboren ≤ 28 weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4)

* Aangezien deze bijwerkingen spontaan gemeld zijn, is het niet mogelijk om op betrouwbare wijze hun frequentie te schatten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Intussusceptie

Gegevens uit observationale veiligheidsstudies die zijn uitgevoerd in diverse landen tonen aan dat rotavirusvaccins een toegekomen risico op intussusceptie geven, meestal binnen 7 dagen na vaccinatie. Er zijn per jaar tot 6 extra gevallen per 100.000 zuigelingen waargenomen in deze landen tegen een achtergrondincidentie van respectievelijk 25 tot 101 per 100.000 zuigelingen (jonger dan één jaar oud).
Er is beperkt bewijs van een kleiner toegenomen risico na de tweede dosis.
Het blijft, gebaseerd op langere follow-up-perioden, onduidelijk of rotavirusvaccins de totale incidentie van intussusceptie beïnvloeden (zie rubriek 4.4).

Andere speciale populaties

Veiligheid bij premature zuigelingen

In een klinisch onderzoek kregen 670 premature zuigelingen, geboren na 27 tot 36 weken zwangerschap, Rotarix gevriesdroogde formulering en 339 premature zuigelingen placebo toegediend. De eerste dosis werd toegediend vanaf 6 weken na geboorte. Ernstige bijwerkingen werden waargenomen bij 5,1% van de zuigelingen die Rotarix kregen toegediend, vergeleken met 6,8% van de zuigelingen die placebo kregen toegediend. Het aantal andere bijwerkingen waargenomen bij zuigelingen die Rotarix kregen en zuigelingen die placebo kregen, was vergelijkbaar. Er werden geen gevallen van intussusceptie gerapporteerd.

Veiligheid bij zuigelingen met humaan immunodeficiëntie (HIV-) infectie

In een klinisch onderzoek kregen 100 met HIV geïnfecteerde zuigelingen Rotarix gevriesdroogde formulering of placebo toegediend. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar in beide groepen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn enkele gevallen van overdosering gerapporteerd. In het algemeen was het gerapporteerde bijwerkingenprofiel in deze gevallen gelijk aan het bijwerkingenprofiel na toediening van de aanbevolen dosering van Rotarix.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: rotavirus diarreevaccins, ATC-code: J07BH01.

Beschermende werking van de gevriesdroogde formulering

In klinische studies is werkzaamheid aangetoond tegen gastro-enteritis door de meest voorkomende rotavirus genotypen G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8]. Daarnaast is werkzaamheid aangetoond tegen soms voorkomende rotavirus genotypen G8P[4] (ernstige gastro-enteritis) en G12P[6] (alle vormen van gastro-enteritis). Deze stammen circuleren wereldwijd.

Klinische studies zijn uitgevoerd in Europa, Latijns-Amerika,Afrika en Azië om de beschermende werking van Rotarix te onderzoeken tegen alle en ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis (RVGE).

De ernst van gastro-enteritis werd gedefinieerd volgens twee verschillende criteria:

- de Vesikari 20-puntenschaal die het volledige klinische beeld van de rotavirus gastro-enteritis onderzocht door rekening te houden met de ernst en de duur van diarree en braken, de hoogte van de koorts en de mate van uitdroging, evenals de noodzaak tot behandelen

of

- de klinische definitie van de casus op basis van criteria van de World Health Organization (WHO)

Klinische bescherming was bepaald in het ATP-cohort voor effectiviteit, waarin alle proefpersonen van het ATP-cohort voor veiligheid die verder gingen in een follow-upperiode om effectiviteit te bepalen, waren meegenomen.

Beschermende werking in Europa

Een klinische studie uitgevoerd in Europa onderzocht Rotarix, toegediend volgens verschillende Europese schema's (2, 3 maanden; 2, 4 maanden; 3, 4 maanden; 3, 5 maanden) bij 4.000 proefpersonen.

De beschermende werking na twee doses Rotarix waargenomen tijdens het eerste en tweede levensjaar is weergegeven in de onderstaande tabel:

	1e levensjaar Rotarix n=2.572 Placebo n=1.302		**2e levensjaar** Rotarix n=2.554 Placebo n=1.294	
Werkzaamheid (%) tegen alle en ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis [95% BI]				
Genotype	**Alle**	**Ernstige†**	**Alle**	**Ernstige†**
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]
Stammen met P[8] genotype	88,2 [80,8-93,0]	96,5 [90,6-99,1]	75,7 [65,0-83,4]	87,5 [77,8-93,4]
Rotavirusstammen in circulatie	87,1 [79,6-92,1]	95,8 [89,6-98,7]	71,9 [61,2-79,8]	85,6 [75,8-91,9]
Werkzaamheid (%) tegen rotavirus gastro-enteritis die medische behandeling behoeft [95% BI]				
Rotavirusstammen in circulatie	91,8 [84-96,3]		76,2 [63,0-85,0]	
Werkzaamheid (%) tegen ziekenhuisopname vanwege rotavirus gastro-enteritis [95% BI]				
Rotavirusstammen in circulatie	100 [81,8-100]		92,2 [65,6-99,1]	

† Ernstige gastro-enteritis was gedefinieerd als een score ≥ 11 op de Vesikari-schaal
* Niet statistisch significant (p ≥ 0,05). Deze data moeten zorgvuldig worden geïnterpreteerd

De werkzaamheid van het vaccin nam tijdens het eerste levensjaar progressief toe bij toegenomen ernst van de ziekte en bereikte 100% (95% BI: 84,7-100) voor Vesikari-scores ≥ 17.

Beschermende werking in Latijns-Amerika

Een klinische studie die in Latijns-Amerika is uitgevoerd evalueerde Rotarix bij meer dan 20.000 proefpersonen. De ernst van de gastro-enteritis (GE) werd volgens WHO-criteria gedefinieerd. In de volgende tabel wordt de bescherming door het vaccin tegen ernstige rotavirus (RV) gastro-enteritis weergegeven. Het betreft de genotypespecifieke werkzaamheid van het vaccin na 2 doses tegen ernstige rotavirus gastro-enteritis die ziekenhuisopname vereiste en/of een rehydratietherapie in een medische instelling.

Genotype	**Ernstige rotavirus gastro-enteritis (eerste levensjaar)** Rotarix† n=9.009 Placebo n=8.858	**Ernstige rotavirus gastro-enteritis (tweede levensjaar)** Rotarix† n=7.175 Placebo n=7.062
	Werkzaamheid (%) [95% BI]	**Werkzaamheid (%) [95% BI]**
Alle 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 [61,7-98,9]	87,7 [72,9-95,3]
Stammen met P[8] genotype	90,9 [79,2-96,8]	79,5 [67,0-87,9]

† Ernstige rotavirus gastro-enteritis werd gedefinieerd als een periode van diarree met of zonder braken die ziekenhuisopname en/of rehydratietherapie in een medische setting (WHO-criteria) vereiste
* Niet statistisch significant ($p \geq 0,05$). Deze data moeten zorgvuldig worden geïnterpreteerd.
# Het aantal gevallen waarop de bepaling van de werkzaamheid tegen G4P[8] is gebaseerd is erg klein (1 geval in de Rotarixgroep en 2 gevallen in de placebogroep)

Een gepoolde analyse van vijf effectiviteitstudies*, gaf een werkzaamheid van 71,4% (95% BI: 20,1-91,1) voor de bescherming tegen ernstige gastro-enteritis (Vesikari-score ≥ 11) veroorzaakt door rotavirus G2P[4] genotype gedurende het eerste levensjaar.
*In deze studies waren de ”point estimates” en de betrouwbaarheidsintervallen respectievelijk:
100% (95% BI: -1.858,0-100), 100% (95% BI: 21,1-100), 45,4% (95% BI: -81,5-86,6), 74,7% (95% BI: -386,2-99,6). Voor het overgebleven onderzoek was geen “point estimate” beschikbaar.

Beschermende werking in Afrika

In een klinische studie uitgevoerd in Afrika (Rotarix: n = 2.974; placebo: n = 1.443) werd Rotarix onderzocht, gegeven bij een leeftijd van ongeveer 10 en 14 weken oud (2 doses) of 6, 10 en 14 weken oud (3 doses). De werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige rotavirus gastro-enteritis tijdens het eerste levensjaar was 61,2% (95% BI: 44,0-73,2). De beschermende werking van het vaccin (gepoolde doses) waargenomen tegen alle en ernstige vormen van rotavirus gastro-enteritis wordt weergegeven in de volgende tabel:

Genotype	Alle vormen van rotavirus gastro-enteritis Rotarix n=2.974 Placebo n=1.443	Ernstige rotavirus gastro-enteritis† Rotarix n=2.974 Placebo n=1.443
	Effectiviteit (%) [95% BI]	**Effectiviteit (%) [95% BI]**
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]
stammen met P[4] genotype	39,3 [7,7-59,9]	70,9 [37,5-87,0]
stamen metP[6] genotype	46,6 [9,4-68,4]	55,2* [<0,0-81,3]
stammen met P[8] genotype	61,0 [47,3-71,2]	59,1 [32,8-75,3]

† Ernstige gastro-enteritis werd gedefinieerd als een score ≥ 11 op de schaal van Vesikari
* Niet statistisch significant (p ≥ 0,05). Deze data moeten zorgvuldig worden geïnterpreteerd

Aanhoudende effectiviteit bij kinderen tot en met 3 jaar oud in Azië

Een klinische studie uitgevoerd in Azië (Hong Kong, Singapore en Taiwan) (totale gevaccineerde cohort: Rotarix: n = 5.359; placebo: n = 5.349) onderzocht Rotarix toegediend volgens verschillende schema's (2, 4 maanden oud; 3, 4 maanden oud).

Tijdens het eerste jaar, rapporteerden aanzienlijk minder proefpersonen in de Rotarix-groep ernstige rotavirus gastro-enteritis veroorzaakt door het circulerende wild-type rotavirus in vergelijking met de placebogroep vanaf twee weken na de tweede dosis tot de leeftijd van één jaar (0,0% tegenover 0,3%), met een effectiviteit van het vaccin van 100% (95% BI: 72,2-100).

De werkzaamheid van het beschermende vaccin tegen ernstige rotavirus gastro-enteritis na twee doses van Rotarix bij kinderen tot 2 jaar oud wordt getoond in de volgende tabel:

	Werkzaamheid bij kinderen tot 2 jaar oud Rotarix n = 5.263 Placebo n = 5.256
Effectiviteit van het vaccin (%) tegen ernstige rotavirus gastro-enteritis [95% BI]	
genotype	ernstig†
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]
Stammen met P[8] genotype	95,8 [83,8-99,5]
Circulerende rotavirusstammen	96,1 [85,1-99,5]
Effectiviteit van het vaccin (%) tegen rotavirus gastro-enteritis waarbij ziekenhuisopname en/of rehydratietherapie in een medische setting vereist is [95% BI]	
Circulerende rotavirusstammen	94,2 [82,2-98,8]

† Ernstige gastro-enteritis werd gedefinieerd als een score ≥ 11 op de schaal van Vesikari
* niet statistisch significant (p ≥ 0,05). Deze gegevens moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd

In het derde levensjaar waren er geen gevallen van ernstige rotavirus gastro-enteritis in de Rotarix-groep (n = 4.222) versus 13 (0,3%) in de placebogroep (n = 4.185). De effectiviteit van het vaccin was 100% (95% BI: 67,5-100). De ernstige rotavirus gastro-enteritis gevallen waren te wijten aan rotavirusstammen G1P [8], G2P [4], G3P [8] en G9P [8]. De incidentie van ernstige rotavirus gastro-enteritis geassocieerd met individuele genotypen was te klein om een berekening van de werkzaamheid te maken. De werkzaamheid tegen ernstige rotavirus gastro-enteritis die ziekenhuisopname vereisten, was 100% (95% BI: 72,4-100).

Beschermende werking van de vloeibare formulering

Aangezien de immuunrespons die is waargenomen na 2 doseringen van de vloeibare formulering van Rotarix vergelijkbaar was met de immuunrespons van 2 doseringen met de gevriesdroogde formulering van Rotarix, kan de werkzaamheid van de gevriesdroogde formulering worden geëxtrapoleerd naar de vloeibare formulering.

Immuunrespons

Het immunologische werkingsmechanisme waardoor Rotarix beschermt tegen rotavirus gastro-enteritis is niet volledig begrepen. Een relatie tussen antilichaamrespons tegen rotavirusvaccin en bescherming tegen rotavirus gastro-enteritis is nog niet aangetoond.

De onderstaande tabel geeft het percentage weer van het aantal patiënten dat aan het begin seronegatief was voor rotavirus (IgA antilichaamtiters < 20 E/ml) (via ELISA) met serum anti-rotavirus IgA antilichaamgehalte van ≥ 20 E/ml één of twee maanden na de tweede dosis vaccin of placebo zoals waargenomen in verschillende studies met de gevriesdroogde formulering van Rotarix:

Schema	Onderzoeken uitgevoerd in	Vaccin		Placebo	
		n	% ≥ 20 E/ml [95% BI]	n	% ≥ 20 E/ml [95% BI]
2, 3 maanden	Frankrijk, Duitsland	239	82,8 [77,5-87,4]	127	8,7 [4,4-15,0]
2, 4 maanden	Spanje	186	85,5 [79,6-90,2]	89	12,4 [6,3-21,0]
3, 5 maanden	Finland, Italië	180	94,4 [90,0-97,3]	114	3,5 [1,0-8,7]
3, 4 maanden	Tsjechië	182	84,6 [78,5-89,5]	90	2,2 [0,3-7,8]
2, 3 tot 4 maanden	Latijns- Amerika; 11 landen	393	77,9% [73,8-81,6]	341	15,1% [11,7-19,0]
10, 14 weken en 6, 10, 14 weken (gepoold)	Zuid-Afrika, Malawi	221	58,4 [51,6-64,9]	111	22,5 [15,1-31,4]

In drie vergelijkende gecontroleerde studies was de immuunrespons die door de vloeibare formulering van Rotarix werd opgewekt vergelijkbaar met de immuunrespons die door de gevriesdroogde formulering van Rotarix werd opgewekt.

Immuunrespons bij premature zuigelingen

In een klinisch onderzoek bij premature zuigelingen geboren na ten minste 27 weken zwangerschap werd de immunogeniciteit van Rotarix beoordeeld in een subgroep van 147 personen. Hieruit bleek dat Rotarix immunogeen was in deze populatie: 85,7% (95% BI: 79,0-90,9) van de premature zuigelingen bereikte een maand na de tweede vaccindosis serum anti-rotavirus IgA antilichaamtiters van ≥ 20 E/ml (ELISA).

Effectiviteit

In observationele onderzoeken werd de effectiviteit van het vaccin aangetoond tegen ernstige gastro-enteritis die leidt tot ziekenhuisopname veroorzaakt door het rotavirus van gewone genotypes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8], evenals tegen de minder vaak voorkomende rotavirus genotypes G9P[4] en G9P[6]. Al deze stammen circuleren wereldwijd.

Effectiviteit na twee doses ter preventie van RVGE leidend tot ziekenhuisopname

Landen Periode	Leeftijdsrange	n (1) (gevallen/controles)	Stammen	Effectiviteit % [95% BI]
Hoge inkomenslanden				
België 2008-2010(2)	< 4 j 3-11 m	160/198	Alle	90 [81-95] 91 [75-97]
	< 4 j	41/53	G1P[8]	95 [78-99]
	< 4 j 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64-94] 83 [22-96] (3)
	< 4 j	12/13	G3P[8]	87* [<0-98](3)
	< 4 j	16/17	G4P[8]	90 [19-99] (3)
Singapore 2008-2010(2)	< 5 j	136/272	Alle	84 [32-96]
		89/89	G1P[8]	91 [30-99]

Taiwan 2009-2011	< 3 j	184/1.623(4)	All G1P[8]	92 [75-98] 95 [69-100]
VS 2010-2011	< 2 j	85/1.062(5)	Alle G1P[8] G2P[4]	85 [73-92] 88 [68-95] 88 [68-95]
	8-11 m		Alle	89 [48-98]
VS 2009-2011	< 5 j	74/255(4)	Alle	68 [34-85]
Middelinkomenslanden				
Bolivia 2010-2011	< 3 j 6-11 m	300/974	Alle	77 [65-84](6)
				77 [51-89]
	< 3 j 6-11 m		G9P[8]	85 [69-93]
				90 [65-97]
	< 3 j		G3P[8]	93 [70-98]
			G2P[4]	69 [14-89]
			G9P[6]	87 [19-98]
Brazilië 2008-2011	< 2 j	115/1.481	Alle	72 [44-85](6)
			G1P[8]	89 [78-95]
			G2P[4]	76 [64-84]
Brazilië 2008-2009(2)	< 3 j 3-11 m	249/249 (5)	Alle	76 [58-86] 96 [68-99]
	< 3 j 3-11 m	222/222 (5)	G2P[4]	75 [57-86] 95 [66-99] (3)
El Salvador 2007-2009	< 2 j 6-11 m	251/770 (5)	Alle	76 [64-84] (6) 83 [68-91]
Guatemala 2012-2013	< 4 j	NB(7)	Alle	63 [23-82]
Mexico 2010	< 2 j	9/17(5)	G9P[4]	94 [16-100]
Lage inkomenslanden				
Malawi 2012-2014	< 2 j	81/286(5)	Alle	63 [23-83]

m: maanden
j: jaren
* Niet statistisch significant ($p \geq 0,05$). Deze gegevens moeten zorgvuldig worden geïnterpreteerd.
(1): Het aantal van volledig gevaccineerde (2 doses) en niet gevaccineerde gevallen en controles is gegeven.
(2): Door GSK gesponsorde onderzoeken
(3): Gegevens uit een post-hoc analyse
(4): Vaccineffectiviteit was berekend met gebruik van rotavirus-negatieve deelnemende controles uit ziekenhuizen (schattingen uit Taiwan zijn berekend met gebruik van een gecombineerd rotavirus-negatieve ziekenhuiscontrole en ziekenhuiscontroledeelnemers zonder diarree).
(5): Vaccineffectiviteit is berekend met gebruik van controles uit de directe omgeving.
(6) Bij proefpersonen die niet de volledige reeks van vaccinaties heeft ontvangen, varieerde de effectiviteit na 1 dosis van 51% (95% BI: 26-67, El Salvador) tot 60% (95% BI: 37-75, Brazilië).
(7): NB: Niet beschikbaar. Vaccineffectiviteitsschatting is gebaseerd op 41 volledig gevaccineerde gevallen en 175 volledig gevaccineerde controles.

Impact op mortaliteit§

Impact-studies met Rotarix uitgevoerd in Panama, Brazilië en Mexico laten een vermindering zien in mortaliteit als gevolg van diarree ongeacht de oorzaak van 17% tot 73% bij kinderen jonger dan 5 jaar binnen 2 tot 4 jaar na de introductie van de vaccinatie.

Impact op ziekenhuisopname§

In een retrospectieve database-studie uitgevoerd in België bij kinderen van 5 jaar of jonger was de directe en indirecte impact van Rotarix vaccinatie op rotavirus-gerelateerde ziekenhuisopname in de range van 64% (95% BI: 49-76) tot 80% (95 BI: 77-83) twee jaar na introductie van de vaccinatie. Soortgelijke studies in Armenië, Australië, Brazilië, Canada, El Salvador en Zambia laten een reductie zien van respectievelijk 45 tot 93% tussen 2 en 4 jaar na introductie van de vaccinatie.
Daarnaast toonden negen in Afrika en Latijns-Amerika uitgevoerde impact-studies over hospitalisatie door diarree ongeacht de oorzaak een reductie van 14% tot 57% tussen 2 en 5 jaar na de introductie van de vaccinatie.

§NOTITIE: Impact-studies zijn bedoeld om een temporeel maar geen oorzakelijk verband vast te stellen tussen de aandoening en de vaccinatie. Natuurlijke fluctuaties van de incidentie van de aandoening kan het waargenomen temporele effect beïnvloeden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Dinatriumadipaat
Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (bevat fenylalanine, natrium, glucose en andere bestanddelen)
Steriel water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

- Voorgevulde applicator voor orale toediening: 3 jaar.
- Samendrukbare tube met een membraan en een tubedop: 3 jaar.
- Presentatie van samendrukbare tubes met monodosering (5 keer enkele doses) verbonden door een strip: 2 jaar.

Na opening moet het vaccin onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 ˚C – 8 ˚C)
Niet in de vriezer bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde applicator voor orale toediening
1,5 ml suspensie voor **oraal** gebruik in een voorgevulde applicator voor **orale** toediening (type I glas) met een plunjerstop en beschermend kapje voor de punt (butylrubber), in verpakkinggrootten van 1, 5, 10 of 25 stuks.

Samendrukbare tube
1,5 ml suspensie voor **oraal** gebruik in een samendrukbare tube (polyethyleen) met een membraan en een tubedop (polypropyleen), in verpakkinggrootten van 1, 10 of 50 stuks.

Presentatie van samendrukbare tubes met monodosering (5 keer enkele doses) verbonden door een strip
1,5 ml suspensie voor **oraal** gebruik in een samendrukbare tube (polyethyleen) gepresenteerd in een presentatie van samendrukbare tubes met monodosering (5 keer enkele doses) verbonden door een strip, in verpakkinggrootte van 50 tubes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin is een heldere, kleurloze vloeistof zonder zichtbare deeltjes, voor **orale** toediening.

Het vaccin is klaar voor gebruik (er is geen reconstitutie of verdunning nodig).
Het vaccin moet **oraal** toegediend worden zonder het te mengen met andere vaccins of oplossingen.

Het vaccin moet geïnspecteerd worden op vreemde deeltjes en/of verandering van het fysieke uiterlijk, alvorens het wordt toegediend. Gooi het vaccin weg als één van deze gevallen zich voordoet.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor toediening van het vaccin in een voorgevulde applicator voor orale toediening:





2. Dit vaccin is **alleen voor orale toediening.** Het kind kan het beste in een zittende positie licht achterover gehouden worden. Dien de hele inhoud van de applicator voor **orale** toediening **oraal** toe (in de mond van het kind, op de binnenkant van de wang).

3. **Niet injecteren**



1

Gooi de lege applicator voor **orale** toediening en het beschermdopje weg in goedgekeurde containers voor biologisch afval in overeenstemming met lokale voorschriften.

Instructies voor toediening van het vaccin in een samendrukbare tube:

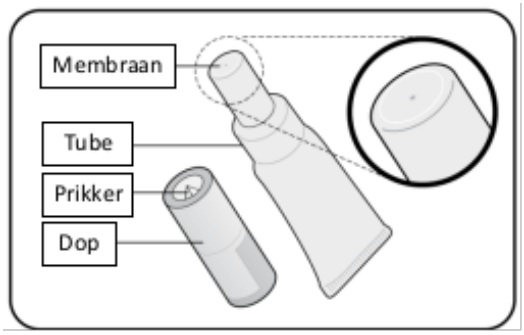
Lees de instructies voor gebruik helemaal door voordat u het vaccin toedient.

A Wat u moet doen voordat u Rotarix toedient

- Controleer de houdbaarheidsdatum.
- Controleer of de tube niet beschadigd is en niet al open is.
- Controleer of de vloeistof helder en kleurloos is, zonder deeltjes erin.

Als u iets abnormaals opvalt, gebruik het vaccin dan niet.

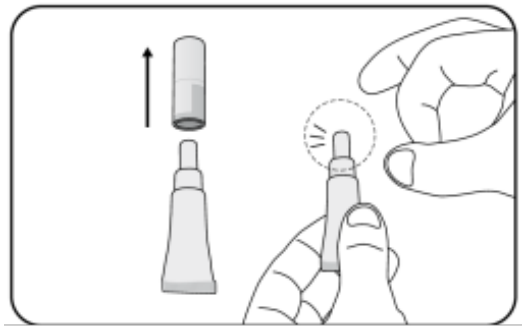
- Dit vaccin wordt oraal toegediend – rechtstreeks uit de tube.
- Het is klaar voor gebruik – u hoeft het niet met iets te mengen.



B De tube klaarmaken

1. Trek de dop eraf

- *Bewaar de dop – u heeft hem nodig om het membraan door te prikken.*
- *Houd de tube rechtop.*

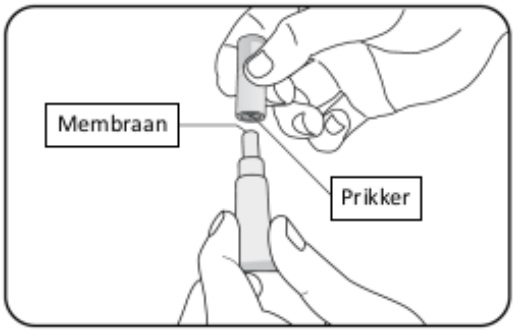


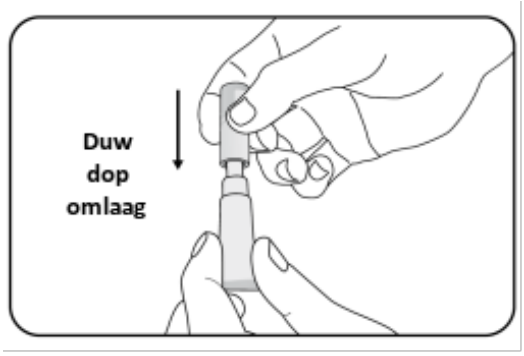
2. Tik herhaaldelijk op de bovenkant van de tube totdat alle vloeistof eruit is.

- Verwijder alle vloeistof uit het dunste deel van de tube door vlak onder het membraan te tikken.

3. Positioneer de dop om de tube te openen

- Houd de tube rechtop.
- Houd de zijkant van de tube vast.
- Binnenin de bovenkant van de dop zit een kleine prikker - in het midden.
- Draai de dop ondersteboven (180°).





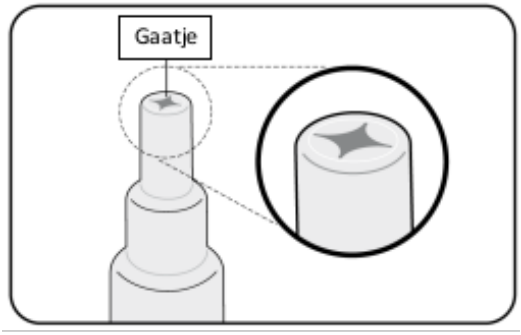
4. Open de tube

- U hoeft niet te draaien. Duw de dop omlaag om het membraan door te prikken.
- Haal dan de dop eraf.

C Controleer of de tube goed geopend is

1. Controleer of het membraan doorgeprikt is

- Er moet een gaatje in de bovenkant van de tube zitten.



2. Wat moet u doen als het membraan niet doorgeprikt is

- Als het membraan niet doorgeprikt is, ga terug naar rubriek B en herhaal stap 2, 3 en 4.

D Het vaccin toedienen

- Als de tube open is, controleert u of de vloeis
zonder deeltjes erin.

Als u iets abnormaals opvalt, gebruik het vacci

- Dien het vaccin direct toe.



1. Positioneer het kind om het vaccin toe te

- Plaats het kind zo dat het enigszins achterov

2. Dien het vaccin toe

- Knijp de vloeistof rustig in de mond van het kind, aan de zijkant - tegen de binnenkant van de wang.
- Het kan nodig zijn om een paar keer in de tube te knijpen om alle vaccinvloeistof eruit te krijgen – het is geen probleem als er een druppel achterblijft in de punt van de tube.

Gooi de lege tube en de dop weg in goedgekeurde containers voor biologisch afval in overeenstemming met lokale voorschriften.

Instructies voor de toediening van het vaccin in de presentatie van samendrukbare tubes met monodosering (5 keer enkele doses) verbonden door een strip:

Lees de instructies voor gebruik helemaal door voordat u het vaccin toedient.

- Dit vaccin wordt oraal toegediend, direct uit een individuele tube.
- Eén tube voor orale toediening levert één dosis van het vaccin.
- Dit vaccin is klaar voor gebruik – meng het niet met iets anders.

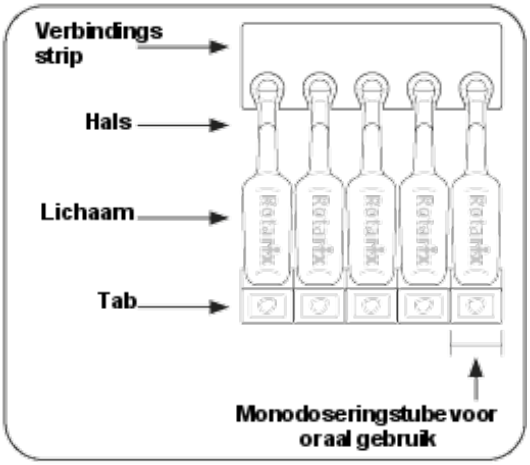
A. Wat u moet doen voordat u Rotarix toedient

1. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de verbindingsstrip.
2. Controleer of de vloeistof in de tubes voor oraal gebruik helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat.

- **Gebruik geen enkele tube voor oraal gebruik van de verbindingsstrip als u iets ongewoons waarneemt.**

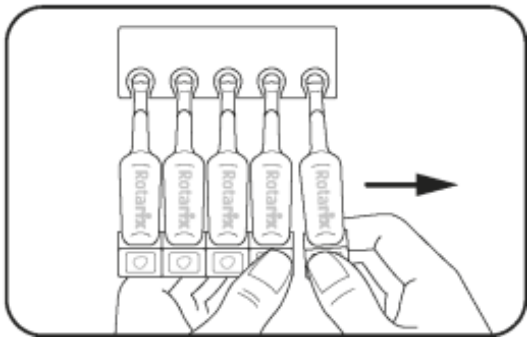
3. Controleer of elke individuele tube voor oraal gebruik niet beschadigd is en nog verzegeld is.

- **Gebruik de bewuste tube voor oraal gebruik niet als u iets ongewoons waarneemt.**

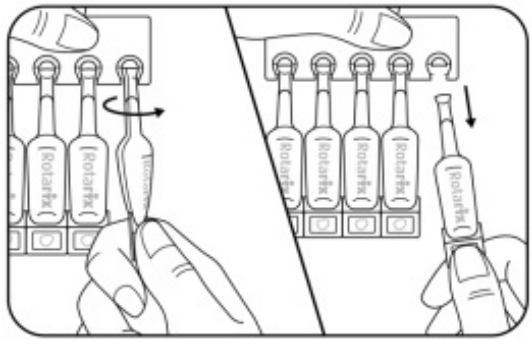


B. Klaarmaken van de tube voor oraal gebruik

1. Start met het losmaken van één tube voor oraal gebruik van de andere, aan één kant van de strip:
a) Houd de tab van één van de buitenste tubes voor oraal gebruik vast om deze van de andere los te maken.
b) Houd, met uw andere hand, de tab van de tube voor oraal gebruik ernaast vast.
c) Trek aan de tab en scheur deze los van de tube voor oraal gebruik ernaast.



2. Open de losgetrokken tube voor oraal gebruik:
d) Houd de losgetrokken tube voor oraal gebruik rechtop.
e) Houd de tab van de losgetrokken tube voor oraal gebruik in de ene hand en de bevestigingsstrip in de andere hand. **Houd niet vast aan het lichaam van de tube voor oraal gebruik, omdat u er wat vaccin uit kunt knijpen.**
f) Draai de losgetrokken tube voor oraal gebruik.
g) Trek deze los van de bevestigingsstrip.



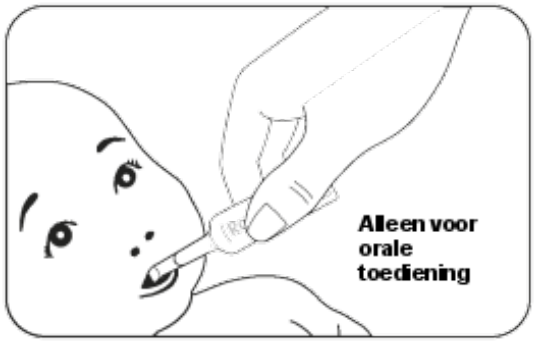
C. Het vaccin oraal toedienen, direct na opening

1. Positioneer het kind om het vaccin toe te dienen:

- Plaats het kind zo, dat het enigszins achterover leunt.

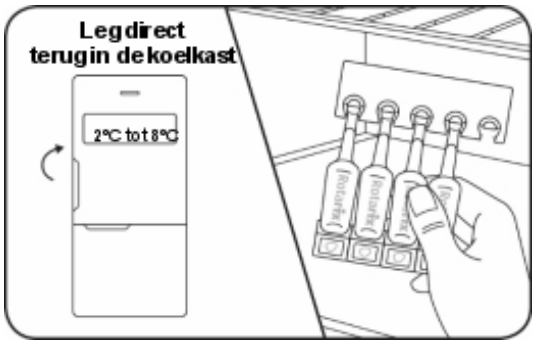
2. Dien het vaccin oraal toe:

- Knijp de vloeistof rustig in de mond van het kind, aan de zijkant, tegen de binnenkant van de wang.
- Het kan nodig zijn om een paar keer in de tube te knijpen om alle vaccinvloeistof eruit te krijgen – het is geen probleem als er een druppel achterblijft in de punt van de tube voor orale toediening.



D. Overgebleven doseringen onmiddellijk in de koelkast bewaren

Ongebruikte tubes voor oraal gebruik die nog bevestigd zijn aan de verbindingsstrip, moeten onmiddellijk worden teruggelegd in de koelkast nadat een tube voor orale toediening is gebruikt. Dit is zodat de ongebruikte tubes voor oraal gebruik kunnen worden gebruikt voor de volgende vaccinatie.
Gooi de gebruikte tubes voor oraal gebruik weg in goedgekeurde containers voor biologisch afval volgens lokale richtlijnen.



7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Voorgevulde applicator voor orale toediening
EU/1/05/330/005
EU/1/05/330/006
EU/1/05/330/007
EU/1/05/330/008

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

Presentatie van samendrukbare tubes met monodosering (5 keer enkele doses) verbonden door een strip
EU/1/05/330/012

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2006
Datum van laatste verlenging: 14 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

20/04/2026

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.