1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RotaTeq, **orale** oplossing

Rotavirusvaccin (levend)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis (2 ml) bevat:

rotavirus type* G1	niet minder dan $2{,}2 \times 10^6$ IE[1,2]
rotavirus type* G2	niet minder dan $2{,}8 \times 10^6$ IE[1,2]
rotavirus type* G3	niet minder dan $2{,}2 \times 10^6$ IE[1,2]
rotavirus type* G4	niet minder dan $2{,}0 \times 10^6$ IE[1,2]
rotavirus type* P1A[8]	niet minder dan $2{,}3 \times 10^6$ IE[1,2]

* humaan-boviene rotavirusreassortanten (levend), geproduceerd in Verocellen.

[1] Infectieuze eenheden
[2] Als onderste betrouwbaarheidsgrens (p = 0,95)

Hulpstoffen met bekend effect
Dit vaccin bevat 1080 milligram sucrose en 37,6 milligram natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale oplossing

Lichtgele, heldere vloeistof met mogelijk een roze kleurschakering

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RotaTeq is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van zuigelingen vanaf de leeftijd van 6 weken tot en met 32 weken voor de preventie van gastro-enteritis door een rotavirusinfectie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

RotaTeq moet worden gebruikt op basis van officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Vanaf de geboorte tot 6 weken
RotaTeq is niet geïndiceerd voor kinderen van deze leeftijd.

De veiligheid en werkzaamheid van RotaTeq bij zuigelingen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 6 weken zijn niet vastgesteld.

Van 6 weken tot en met 32 weken
De vaccinatiereeks bestaat uit drie doses.

De eerste dosis kan vanaf de leeftijd van 6 weken en niet later dan de leeftijd van 12 weken worden toegediend.

RotaTeq mag gegeven worden aan te vroeg geboren zuigelingen, op voorwaarde dat de zwangerschap minstens 25 weken heeft geduurd. Deze zuigelingen moeten de eerste dosis RotaTeq minstens 6 weken na de geboorte toegediend krijgen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De doses moeten met een tussenperiode van ten minste 4 weken worden toegediend.

De vaccinatiereeks van drie doses dient bij voorkeur vóór de leeftijd van 20-22 weken te worden voltooid. Indien nodig kan de derde (laatste) dosis tot en met de leeftijd van 32 weken worden gegeven (zie rubriek 5.1).

Aangezien er geen gegevens bestaan over de onderlinge uitwisselbaarheid van RotaTeq met een ander rotavirusvaccin, wordt het aanbevolen dat zuigelingen die RotaTeq krijgen voor de eerste immunisatie tegen het rotavirus ditzelfde vaccin krijgen bij de daaropvolgende doses.

Als wordt waargenomen, of als er sterke vermoedens zijn, dat een onvolledige dosis is ingeslikt (bv. als de zuigeling het vaccin uitspuwt of uitbraakt), mag tijdens hetzelfde vaccinatiebezoek een enkele vervangdosis worden gegeven; dit werd echter niet in klinische studies onderzocht. Als het probleem zich opnieuw voordoet, mogen er geen bijkomende vervangdoses worden gegeven.

Na het afronden van de vaccinatiereeks van 3 doses worden er geen verdere doses aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.1 met betrekking tot de beschikbare informatie over de persistentie van bescherming).

Van 33 weken tot 18 jaar
RotaTeq is niet geïndiceerd voor kinderen van deze leeftijd.

Wijze van toediening
RotaTeq is uitsluitend bestemd voor **orale** toediening.

RotaTeq MAG ONDER GEEN BEDING GEÏNJECTEERD WORDEN.

RotaTeq kan worden toegediend zonder rekening te moeten houden met voedsel, vloeistoffen of moedermelk.

Zie rubriek 6.6 voor aanwijzingen over de toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid na een eerdere toediening van rotavirusvaccins.

Voorgeschiedenis van intussusceptie.
Personen met een aangeboren afwijking van het maag-darmstelsel die een predispositie kan vormen voor intussusceptie.

Zuigelingen met een bekende of vermoede immunodeficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Toediening van RotaTeq moet worden uitgesteld bij zuigelingen die een acute, ernstige ziekte met koorts hebben. De aanwezigheid van een lichte infectie vormt geen contra-indicatie voor immunisatie.

Bij personen die acute diarree hebben of acuut moeten braken, moet de toediening van RotaTeq worden uitgesteld.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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.

Zoals bij alle vaccins dient adequate medische behandeling direct beschikbaar te zijn voor het geval er zich na toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoet (zie rubriek 4.8).

Er zijn geen veiligheids- of werkzaamheidsgegevens beschikbaar over de toediening van RotaTeq bij zuigelingen met een immunodeficiëntie, zuigelingen die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan een immunosuppressieve behandeling, zuigelingen met een hiv-besmetting of zuigelingen die binnen de 42 dagen voorafgaand aan een dosis een bloedtransfusie of immunoglobulinen hebben gekregen. Men verwacht niet dat een asymptomatische besmetting met hiv invloed heeft op de veiligheid of werkzaamheid van RotaTeq. Aangezien er echter onvoldoende gegevens zijn, wordt de toediening van RotaTeq bij zuigelingen met asymptomatische hiv niet aanbevolen. Toediening van RotaTeq aan zuigelingen die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan een immunosuppressieve behandeling, moet gebaseerd worden op een zorgvuldige afweging van mogelijke voordelen en risico's.

Gevallen van gastro-enteritis geassocieerd met het vaccinvirus werden gemeld na het op de markt brengen van RotaTeq bij zuigelingen met ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID, zie rubriek 4.3).

Bij studies werd RotaTeq bij 8,9 % van de gevaccineerden vrijwel uitsluitend in de week na dosis 1 in de stoelgang uitgescheiden en bij slechts één gevaccineerde (0,3 %) na dosis 3. Piekuitscheiding gebeurde binnen 7 dagen na een dosis. Overdracht van vaccinvirusstammen naar niet-gevaccineerde contactpersonen werd vastgesteld na het op de markt brengen. RotaTeq moet met voorzichtigheid worden toegediend aan personen die nauw in contact komen met personen met een immunodeficiëntie (bijvoorbeeld personen met maligniteiten of anderszins met een immunodeficiëntie, of personen die een immunosuppressieve behandeling krijgen). Ook de zorgverleners van recent gevaccineerde personen moeten een zorgvuldige hygiëne in acht nemen, met name bij aanraking van excreten.

Tijdens een klinische studie werd RotaTeq toegediend aan ongeveer 1000 zuigelingen geboren na een zwangerschap van 25 tot 36 weken. De eerste dosis werd toegediend vanaf 6 weken na de geboorte. De veiligheid en doeltreffendheid van RotaTeq bij deze subgroep waren vergelijkbaar met die bij zuigelingen die na een normale zwangerschap geboren werden. Negentien van de ongeveer 1000 zuigelingen waren echter geboren na een zwangerschap van 25 tot 28 weken, 55 waren geboren na een zwangerschap van 29 tot 31 weken en de rest was geboren na een zwangerschap van 32 tot 36 weken. Zie rubrieken 4.2 en 5.1.

Intussusceptie

Uit voorzorg dienen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg elk symptoom dat kan wijzen op intussusceptie (ernstige buikpijn, persistent braken, bloed in de ontlasting, gezwollen buik en/of hoge koorts) verder te controleren, omdat gegevens uit observationeel onderzoek wijzen op een verhoogd risico op intussusceptie, meestal binnen 7 dagen na vaccinatie met rotavirus (zie rubriek 4.8). Ouders/verzorgers moeten worden geadviseerd om dergelijke symptomen onmiddellijk te melden aan hun zorgverlener.

Voor personen die een verhoogde kans hebben op intussusceptie, zie rubriek 4.3.

Voor zuigelingen met een actieve aandoening van het maag-darmstelsel (inclusief chronische diarree) of groeiachterstand zijn er geen veiligheids- of werkzaamheidsgegevens beschikbaar. Bij dergelijke zuigelingen kan de toediening van RotaTeq met de nodige voorzichtigheid worden overwogen wanneer, volgens de arts, het niet toedienen van het vaccin een groter risico inhoudt.

De mate van bescherming door RotaTeq is gebaseerd op het voltooien van de reeks van 3 doses. Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met RotaTeq niet bij alle gevaccineerden volledige bescherming biedt. RotaTeq biedt geen bescherming tegen gastro-enteritis veroorzaakt door andere pathogenen dan het rotavirus.

In Europa, de Verenigde Staten, Latijns-Amerika en Azië werden er klinische studies naar de werkzaamheid tegen rotavirus-gastro-enteritis uitgevoerd. Tijdens deze studies was het rotavirusgenotype dat het meest circuleerde G1P[8], terwijl de rotavirusgenotypes G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8] minder vaak geïdentificeerd werden. De mate van bescherming die RotaTeq zou kunnen bieden tegen andere rotavirustypes en bij andere populaties is niet bekend.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van RotaTeq voor profylaxe na blootstelling.

Wanneer de vaccinatie aan zeer premature baby's (geboren na ≤ 28 weken zwangerschap) wordt toegediend, moet rekening worden gehouden met een potentieel risico op apneu en de noodzaak van het monitoren van de luchtwegen gedurende 48-72 uur, vooral bij kinderen met een voorgeschiedenis van respiratoire immaturiteit Aangezien het voordeel van vaccinatie voor deze groep kinderen groot is, zou de vaccinatie niet moeten worden onthouden of uitgesteld.

RotaTeq MAG ONDER GEEN BEDING GEÏNJECTEERD WORDEN.

Sucrose
RotaTeq bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit vaccin niet innemen. Zie rubriek 2.

Natrium
Dit vaccin bevat 37,6 mg natrium per dosis, overeenkomend met 1,88 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Zie rubriek 2.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdige toediening van RotaTeq op een leeftijd rond de 2, 4 en 6 maanden met de volgende kindervaccins die een of meer van de volgende antigenen bevatten, bleek dat de immuunrespons en het veiligheidsprofiel van de toegediende vaccins ongewijzigd bleven:

- Difterie-tetanus-acellulairpertussisvaccin (DTaP)
- *Haemophilus influenzae* type bvaccin (Hib)
- Geïnactiveerd poliomyelitisvaccin (IPV)
- Hepatitis B-vaccin (HBV)
- Pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV)

De gelijktijdige toediening van RotaTeq met het DTaP-IPV-HBV-Hib-vaccin (Infanrix hexa), op de leeftijd van ongeveer 2, 3 en 4 maanden, toonde aan dat de immuunrespons en het veiligheidsprofiel van de gelijktijdig toegediende vaccins ongewijzigd waren in vergelijking met afzonderlijke toedieningen.

De gelijktijdige toediening van RotaTeq met een meningokokken groep C conjugaatvaccin (MenCC, het bestudeerde vaccin was een tetanustoxoïdeconjugaat) op de leeftijd van 3 en 5 maanden (en meestal samen met het DTaP-IPV-Hib-vaccin), gevolgd door een derde dosis van RotaTeq op de leeftijd van ongeveer 6 maanden, toonde aan dat de immuunrespons van RotaTeq en MenCC ongewijzigd bleven. De gelijktijdige toediening gaf een aanvaardbaar veiligheidsprofiel.

Gelijktijdige toediening van RotaTeq met het orale poliomyelitisvaccin (OPV) beïnvloedde de immuunrespons op de poliovirusantigenen niet. Hoewel gelijktijdige toediening van OPV de immuunrespons op het rotavirusvaccin licht verminderde, zijn er op dit moment geen aanwijzingen dat hierdoor de klinische bescherming tegen ernstige rotavirus-gastro-enteritis beïnvloed wordt. De immuunrespons op RotaTeq was onveranderd wanneer OPV werd toegediend twee weken na de toediening van RotaTeq.

Daarom mag RotaTeq gelijktijdig worden toegediend met monovalente of gecombineerde vaccins voor zuigelingen met een of meerdere van de volgende antigenen: DTaP, Hib, IPV of OPV, HBV, PCV en MenCC.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

RotaTeq is uitsluitend voor gebruik bij zuigelingen bedoeld. Daarom zijn er geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij mensen tijdens de zwangerschap of borstvoeding en werden er geen vruchtbaarheids- of voortplantingsstudies bij dieren uitgevoerd.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Bij een subgroep zuigelingen uit 3 placebogecontroleerde klinische studies (n=6130 gevaccineerden met RotaTeq en 5560 gevaccineerden met placebo) werd RotaTeq beoordeeld op alle bijwerkingen binnen 42 dagen na vaccinatie met of zonder gelijktijdige toediening van andere kindervaccins. In totaal ervoer 47 % van de zuigelingen die RotaTeq kregen een bijwerking tegenover 45,8 % van de zuigelingen die placebo kregen. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen, die frequenter optraden bij het vaccin dan bij placebo, waren: pyrexie (20,9 %), diarree (17,6 %) en braken (10,1 %).

Bij alle deelnemers van 3 klinische studies (36.150 gevaccineerden met RotaTeq en 35.536 gevaccineerden met placebo) werden ernstige bijwerkingen tot 42 dagen na elke dosis beoordeeld. De algemene frequentie van deze ernstige bijwerkingen bedroeg 0,1 % bij gevaccineerden met RotaTeq en 0,2 % bij gevaccineerden met placebo.

b. Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm
Bijwerkingen die vaker optraden in de vaccingroep in klinische studies worden hieronder per systeem/orgaanklasse en volgens frequentie vermeld. Op basis van gepoolde gegevens van 3 klinische studies waarbij 6130 zuigelingen RotaTeq kregen en 5560 zuigelingen placebo kregen, traden de vermelde bijwerkingen met tussen 0,2 % en 2,5 % hogere incidentie op bij de met RotaTeq gevaccineerde zuigelingen ten opzichte van de met placebo gevaccineerde zuigelingen.

Frequenties werden gerapporteerd als:
Zeer vaak (≥ 1/10); Vaak (≥ 1/100, < 1/10); Soms (≥ 1/1000, < 1/100); Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000), Zeer zelden (< 1/10.000), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen na toediening van RotaTeq in klinische studies en bijwerkingen die na het in de handel brengen werden gerapporteerd (cursief)		
Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Bovensteluchtweginfectie
	Soms	Nasofaryngitis, otitis media
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	*Anafylactische reactie*‡
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasme
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, braken
	Soms	*Hematochezie*†, pijn in de bovenbuik
	Zeer zelden	*Intussusceptie* α*
	Niet bekend	*Gastro-enteritis*‡ §
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag
	Zelden	*Urticaria*†
	Niet bekend	*Angio-oedeem*‡
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie
	Niet bekend	*Prikkelbaarheid*‡

† Deze bijwerking werd vastgesteld via postmarketingonderzoek. De frequentiecategorie werd bepaald op grond van relevante klinische studies.
α De frequentiecategorie is geschat op basis van gegevens uit observationeel onderzoek.
* Zie rubriek 4.4.
‡ Postmarketingbijwerkingen (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
§ Gastro-enteritis geassocieerd met uitscheiding van vaccinvirus (*shedding*) is gemeld.

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Bij 5 van de 36.150 gevaccineerde personen (< 0,1 %) en bij 1 van de 35.536 personen die placebo kregen (< 0,1 %) werd de ziekte van Kawasaki gerapporteerd met een relatief risico (RR) van 4,9 [95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI), 0,6 – 239,1] (niet statistisch significant).
Er werd geen verhoogd risico op de ziekte van Kawasaki waargenomen bij zuigelingen die RotaTeq kregen in een groot observationeel postmarketingveiligheidsonderzoek (zie rubriek 5.1).

Intussusceptie
Gegevens uit observationeel veiligheidsonderzoek dat in meerdere landen werd uitgevoerd wijzen erop dat rotavirusvaccins een verhoogd risico geven op intussusceptie, met maximaal 6 extra gevallen per 100.000 zuigelingen, binnen 7 dagen na de vaccinatie. Er zijn beperkte aanwijzingen voor een in mindere mate verhoogd risico na de tweede dosis. De achtergrondincidentie van intussusceptie bij zuigelingen jonger dan één jaar varieerde in deze landen van 25 tot 101 per 100.000 zuigelingen per jaar. Het blijft onduidelijk of rotavirusvaccins invloed hebben op de totale incidentie van intussusceptie op basis van langere periodes van follow-up (zie rubriek 4.4).

d. Andere specifieke populaties
Apneu bij zeer premature baby's (geboren na ≤ 28 weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

Gastro-enteritis geassocieerd met uitscheiding van vaccinvirus (*shedding*) bij zuigelingen met *Severe Combined Immunodeficiency Disease* (SCID) werd gerapporteerd na het in de handel brengen.

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: **voor België:** 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 meldingen van toediening van meer dan de aanbevolen doses van RotaTeq.

Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel dat bij overdosering werd gerapporteerd vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat bij aanbevolen doses RotaTeq werd geobserveerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, viraal vaccin, ATC-code: **J07BH02.**

Werkzaamheid

In klinische studies werd werkzaamheid aangetoond tegen gastro-enteritis veroorzaakt door rotavirus van genotypes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8].

De beschermende werkzaamheid van RotaTeq werd op twee manieren beoordeeld in de placebogecontroleerde Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST – werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek bij rotavirus).

1. Bij 5673 gevaccineerde zuigelingen (2834 in de vaccingroep) werd een beschermende werkzaamheid gemeten als een daling van de incidentie van gastro-enteritis door rotavirus (RV), veroorzaakt door vaccingenotypes (G1-G4) die ten minste 14 dagen na de derde dosis van het vaccin optrad tijdens het eerste volledige rotavirusseizoen na de vaccinatie.

2. Bij 68.038 gevaccineerde zuigelingen (34.035 in de vaccingroep) werd een beschermende werkzaamheid gemeten als een daling in het percentage ziekenhuisopnames en bezoeken aan de Spoedeisende Hulp voor gastro-enteritis door rotavirus (RV) vanaf 14 dagen na de derde dosis.

De resultaten van deze analyses worden in onderstaande tabellen weergegeven.

Daling van incidentie van gastro-enteritis door RV tijdens één volledig seizoen na vaccinatie (RotaTeq n=2834) (% [95 %-BI])						
		Werkzaamheid tegen gelijk welke ernst per rotavirus genotype				
Ernstige* ziekte (G1-G4)	Gelijk welke ernst (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G9
98,0 % [88,3; 100,0]†	74,0 % [66,8; 79,9]†	74,9 % [67,3; 80,9]†	63,4 % [2,6; 88,2]†	82,7 % [< 0; 99,6]	48,1 % [< 0; 91,6]	65,4 % [< 0; 99,3]

* Ernstig, gedefinieerd met een score > 16/24 aan de hand van een gevalideerd klinisch beoordelingssysteem, gebaseerd op de intensiteit en duur van de symptomen (koorts, braken, diarree en gedragswijzigingen)
† Statistisch significant

Daling van ziekenhuisopnames/bezoeken aan de afdeling Spoedeisende Hulp voor gastro-enteritis door RV tot 2 jaar na de vaccinatie (RotaTeq n=34.035) (% [95 %-BI])					
G1-G4	G1	G2	G3	G4	G9
94,5 % [91,2; 96,6]†	95,1 % [91,6; 97,1]†	87,6 % [<0; 98,5]	93,4 % [49,4; 99,1]†	89,1 % [52,0; 97,5]†	100 % [69,6; 100]†

† Statistisch significant

De daling van de incidentie van gastro-enteritis door RV, veroorzaakt door genotypes G1-G4 tijdens het tweede rotavirusseizoen na vaccinatie, bedroeg 88,0 % [95 %-BI 49,4; 98,7] voor een ernstige ziekte en 62,6 % [95 %-BI 44,3; 75,4] voor een ziekte van gelijk welke ernst.

De doeltreffendheid tegen genotypes G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8] rotavirus was gebaseerd op minder gevallen dan voor G1. De doeltreffendheid tegen G2P[4] die werd waargenomen, was heel waarschijnlijk het gevolg van de G2-component van het vaccin.

In een gecombineerde post-hoc-analyse van REST en een andere fase III-studie bedroeg de vaccin-werkzaamheid tegen G1-, G2-, G3- en G4-serotype RVG-gevallen (van gelijk welke ernst) 61,5 % [95 %-BI: 14,2; 84,2] bij zuigelingen die de leeftijd van > 26 tot ≤ 32 weken hadden bij dosis 3.

Er werd, uitsluitend in Finland, een uitbreidingsstudie op REST uitgevoerd. Deze Finse uitbreidingsstudie (Finnish Extension Study - FES) omvatte een subgroep van 20.736 personen die eerder al in REST werden opgenomen. De zuigelingen werden tot 3 jaar na de vaccinatie opgevolgd in de FES.

In REST waren er 403 gezondheidszorgcontacten (20 in de vaccingroep en 383 in de placebogroep) in het kader van gastro-enteritis veroorzaakt door G1-G4 en G9 RV in de per protocol populatie. De bijkomende gegevens van de FES vermeerderden dit aantal met in totaal 136 contacten, waaronder 9 in de vaccingroep en 127 in de placebogroep. Globaal vonden 31 % en 25 % van de contacten in de respectievelijke groepen plaats tijdens de FES.

Op basis van de gecombineerde gegevens van REST en FES bedroeg de daling van het aantal ziekenhuisopnames en bezoeken aan de afdeling Spoedeisende Hulp voor RV gastro-enteritis tot 3 jaar na de vaccinatie 94,4 % (95 %-BI 91,6; 96,2) voor de genotypes G1-G4**,** 95,5 % (95 %-BI 92,8; 97.2) voor het genotype G1, 81,9 % (95 %-BI 16,1; 98,0) voor het genotype G2, 89,0 % (95 %-BI 53,3; 98,7) voor het genotype G3, 83,4 % (95 %-BI 51,2; 95,8) voor het genotype G4 en 94,2 % (95 %-BI: 62,2; 99,9) voor het genotype G9. In de loop van het derde jaar waren er geen gezondheidszorgcontacten voor RV-gastro-enteritis in de vaccingroep (n=3112) en één (atypisch) in de placebogroep (n=3126).

Een volledige vaccinatiereeks van 3 doses RotaTeq moet worden toegediend (zie rubriek 4.2) om het niveau en de duur van bescherming tegen rotavirus-gastro-enteritis te bieden zoals waargenomen bij de klinische studies. Post-hoc-analyses toonden echter aan dat RotaTeq vóór voltooiing van de reeks van alle drie doses (d.w.z. vanaf ongeveer 14 dagen na de toediening van de eerste dosis) zorgde voor een zekere daling van het aantal gevallen van rotavirus-gastro-enteritis die voldoende ernstig waren om een ziekenhuisopname of bezoek aan de afdeling Spoedeisende Hulp noodzakelijk te maken.

Doeltreffendheid bij te vroeg geboren zuigelingen
In REST werd RotaTeq toegediend aan ongeveer 1000 zuigelingen geboren na een zwangerschap van 25 tot 36 weken. De doeltreffendheid van RotaTeq bij deze subgroep was vergelijkbaar met die bij zuigelingen die na een normale zwangerschapsduur geboren werden.

Observationeel post-marketingveiligheidsonderzoek
In een groot prospectief observationeel post-marketingveiligheidsonderzoek in de VS werd bij 85.150 zuigelingen die een of meer doses RotaTeq kregen het risico geanalyseerd op de ziekte van Kawasaki (17.433 persoonsjaren follow-up).

Tijdens de follow-upperiode van 0-30 dagen na vaccinatie was er geen statistisch significant verschil in de frequentie van de ziekte van Kawasaki in vergelijking met de te verwachten achtergrondfrequentie. Bovendien was er geen statistisch significant verhoogd risico op deze bijwerking gedurende de follow-upperiode van 0-30 dagen in vergelijking met een gelijktijdige controlegroep van zuigelingen die DTaP, maar geen RotaTeq kregen (n=62.617, 12.339 persoonsjaren follow-up). Er was één dossier-bevestigd geval bij de zuigelingen gevaccineerd met RotaTeq en één dossier-bevestigd geval in de gelijktijdige DTaP-controlegroep (relatief risico = 0,7, 95 %-BI: 0,01-55,56). In de algemene veiligheidsanalyses werden geen specifieke veiligheidsproblemen vastgesteld.

Onderzoeksgegevens over de effectiviteit
Postmarketingstudies die de effectiviteit aantonen bij het voorkomen van RV-gastro-enteritis (RVGE).

Studieopzet (Regio)	Studiepopulatie	Eindpunten	Effectiviteit % [95 %-BI]	RV-seizoenen
Analyse databank verzekeringsclaims (VS)	33.140 gevaccineerd 26.167 niet gevaccineerd Leeftijd ≥ 7 maanden 3 doses gekregen	Ziekenhuisopname en bezoeken aan de afdeling Spoedeisende Hulp wegens RVGE Ambulante behandeling wegens RVGE Ziekenhuisopname en bezoeken aan de afdeling Spoedeisende Hulp wegens gastro-enteritis door alle oorzaken	100 % [87, 100] 96 % [76, 100] 59 % [47, 68]	2007-2008
Cohortstudie (Frankrijk)	1895 gevaccineerd met 3 doses 2102 niet gevaccineerd Leeftijd < 2 jaar	Ziekenhuisopname wegens RVGE	98 % [83, 100]	2007-2008 2008-2009
Case-control-onderzoek (VS)	402 gevallen 2559 controlepatiënten* Leeftijd < 8 jaar 3 doses gekregen	Ziekenhuisopname en bezoeken aan de afdeling Spoedeisende Hulp wegens RVGE ***Stamspecifiek*** - G1P[8] - G2P[4] - G3P[8] - G12P[8] ***Leeftijdsspecifiek*** - 1e levensjaar - 2e levensjaar - 3e levensjaar - 4e levensjaar - 5e levensjaar - 6e-7e levensjaar	80 % [74, 84] 89 % [55, 97] 87 % [65, 95] 80 % [64, 89] 78 % [71, 84] 91 % [78, 96] 82 % [69, 89] 88 % [78, 93] 76 % [51, 88] 60 % [16, 81] 69 % [43, 84]	2011-2012 2012-2013

*RV-negatieve controlepatiënten met acute gastro-enteritis

Immunogeniciteit
Men begrijpt het immunologische mechanisme waarmee RotaTeq bescherming biedt tegen gastro-enteritis door het rotavirus nog niet volledig. Momenteel is er geen immunologische correlaat van bescherming geïdentificeerd voor rotavirusvaccins. Bij fase III-studies bereikte tussen 92,5 % en 100 % van de met RotaTeq gevaccineerde personen een significante stijging van anti-rotavirus-IgA in serum na een schema met drie doses. Het vaccin induceert een immuunrespons (d.w.z. verschijnen van neutraliserende antistoffen in serum) tegen de vijf eiwitten van het humane rotavirus die op de reassortanten tot expressie worden gebracht (G1, G2, G3, G4 en P[8]).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een toxiciteitsstudie met een enkelvoudige en herhaalde orale dosis bij muizen duidt niet op een specifiek risico voor mensen. De aan de muizen toegediende dosis bedroeg ongeveer 2,79 x 10^8 infectieuze eenheden per kg (ongeveer het 14-voud van de voor zuigelingen voorgestelde dosis).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Natriumcitraat
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Natriumhydroxide
Polysorbaat 80
Kweekmedia (bevattende anorganische zouten, aminozuren en vitaminen)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Vanwege het ontbreken van compatibiliteitsonderzoeken mag het vaccin niet vermengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

RotaTeq moet onmiddellijk worden toegediend zodra het uit de koelkast is genomen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en vervoeren (2 °C tot 8 °C).

De doseertube in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml oplossing in een voorgevulde, uitknijpbare tube (LDPE), met een afdraaibaar dopje (HDPE) in een beschermende zak, in een verpakkingsgrootte van 1 of 10 voorgevulde uitknijpbare tube(s).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet oraal worden toegediend zonder het te mengen met andere vaccins en oplossingen. Niet verdunnen.

Het vaccin toedienen:	
	Scheur de beschermende zak open en neem er de doseertube uit.
	Verwijder de vloeistof uit de doseertip door de tube verticaal te houden en tegen het afdraaibare dopje te tikken.
	Open de doseertube met 2 gemakkelijke bewegingen: 1. Doorprik de doseertip door het dopje **rechtsom** te draaien tot het vastzit.
	2. Verwijder het dopje door het **linksom** te draaien.
	Dien de dosis toe door de vloeistof voorzichtig in de mond, tegen de binnenkant van de wang van de zuigeling te drukken totdat de doseertube leeg is. (Mogelijk blijft er een druppel achter in de tip van de tube.)
	Gooi de lege tube en het dopje weg in een goedgekeurde container voor biologisch afval in overeenstemming met de lokale regelgeving.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/348/001
EU/1/06/348/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 2006
Datum van laatste verlenging: 18 mei 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2025

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