

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rotarix suspensie orală
Vaccin rotavirus, viu

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (1,5 ml) suspensie orală conține:
Tulpină de rotavirus uman RIX4414 (viu atenuat)* minimum $10^{6,0}$ DICC₅₀

*Produsă pe celule Vero

Excipienți cu efect cunoscut:

Acest vaccin conține zahăr 1073 mg, sodiu 34 mg, glucoză 10 micrograme și fenilalanină 0,15 micrograme per doză (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipientilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală.
Rotarix este un lichid limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rotarix este indicat pentru imunizarea activă a sugarilor cu vârstă cuprinsă între 6 și 24 săptămâni pentru prevenirea gastroenteritelor produse de infecția cu rotavirus (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Utilizarea Rotarix trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

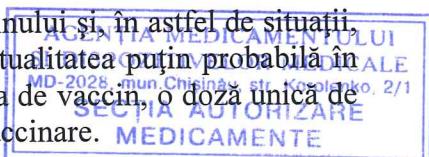
4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de vaccinare constă din administrarea a două doze. Prima doză poate fi administrată începând de la vîrstă de 6 săptămâni. Între doze trebuie să existe un interval de cel puțin 4 săptămâni. Este de preferat ca schema de vaccinare să fie administrată înainte de vîrstă de 16 săptămâni, dar trebuie finalizată înainte de vîrstă de 24 săptămâni.

Rotarix poate fi administrat cu aceeași posologie nou-născuților prematur, născuți la cel puțin 27 săptămâni de sarcină (vezi pct. 4.8 și 5.1).

În studiile clinice s-a observat rar scuiparea sau regurgitarea vaccinului și, în astfel de situații, nu s-a administrat o doză de înlocuire. Cu toate acestea, în eventualitatea puțin probabilă în care un sugar scuipă sau regurgitează cea mai mare parte din doza de vaccin, o doză unică de înlocuire poate fi administrată la aceeași vizită medicală pentru vaccinare.



Se recomandă ca la sugarii la care se administrează o primă doză de Rotarix, schema de vaccinare să se completeze cu o a doua doză de Rotarix. Nu sunt disponibile date privind siguranța, imunogenicitatea sau eficacitatea în cazul în care Rotarix este administrat ca prima doză, iar pentru a doua doză se utilizează un alt vaccin rotavirus sau viceversa.

Copii și adolescenți

Rotarix nu se va administra la copii mai mari de 24 săptămâni.

Mod de administrare

Rotarix se administrează numai pe cale orală.

Rotarix nu trebuie niciodată injectat.

Pentru instrucțiuni privind administrarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate după administrarea anterioară de vaccinuri rotavirus.
- Antecedente de invaginație.
- Subiecți cu malformații congenitale necorectate ale tractului gastrointestinal care predispun la invaginație.
- Subiecți cu imunodeficiență combinată severă (IDCS) (vezi pct. 4.8).
- Administrarea Rotarix trebuie amânată la subiecții cu boli febrile acute severe. Prezența unei infecții minore nu reprezintă o contraindicație pentru vaccinare.
- Administrarea Rotarix trebuie amânată la subiecții cu diaree sau vărsături.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru o bună practică medicală trebuie ca vaccinarea să fie precedată de o anamneză, în special în ceea ce privește contraindicațiile și de un examen clinic.

Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea utilizării Rotarix la sugarii cu afecțiuni gastrointestinale sau cu întârziere a creșterii. Administrarea Rotarix la acești sugari poate fi luată în considerare cu precauție, dacă, în opinia medicului, neefectuarea vaccinării prezintă un risc mai mare.

Ca măsură de precauție, personalul medical trebuie să urmărească îndeaproape orice simptome care indică invaginație (dureri abdominale severe, vărsături persistente, melenă, meteorism și/sau febră), având în vedere datele din cadrul studiilor observaționale de siguranță care indică un risc crescut de apariție a invaginației, mai ales în intervalul de 7 zile după administrarea vaccinului rotavirus (vezi pct. 4.8). Părinții/îngrijitorii trebuie sfătuți să raporteze prompt asemenea simptome personalului medical.

Pentru subiecții cu predispoziție la invaginație, vezi pct. 4.3.

Nu se așteaptă ca siguranța sau eficacitatea Rotarix să fie influențată de către infecțiile cu HIV asimptomatice sau cu simptome slabe. Un studiu clinic efectuat pe un număr limitat de sugari HIV pozitiv asimptomati sau slab simptomatici nu a arătat probleme de siguranță (vezi pct. 4.8).

Administrarea Rotarix la sugarii cu suspiciune sau diagnostic de imunodeficiență, inclusiv cu expunere *in utero* la un tratament imunosupresor, trebuie să fie bazată pe evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

Se cunoaște faptul că, după vaccinare, excreția virusului din vaccin în materiile fecale atinge o valoare maximă în jur de ziua 7. Particulele antigenice virale, detectate prin testul ELISA, au fost identificate în scaun în 50% dintre cazuri după prima doză de Rotarix formulare liofilizată și în 4% dintre cazuri după cea de-a doua doză. În cazul în care s-a testat prezența tulpinii virale vii din vaccin în aceste scaune, doar 17% au fost pozitive. În două studii clinice comparative, controlate, după vaccinarea cu Rotarix formularea lichidă, eliminarea de particule virale a fost comparabilă cu cea observată după vaccinarea cu Rotarix formularea liofilizată.

S-au observat cazuri de transmitere a acestui virus viu din vaccin excretat la contacti seronegativi, fără apariția vreunui simptom clinic.

Rotarix trebuie administrat cu precauție la persoanele care intră în contact apropiat cu persoane cu imunodeficiență, cum ar fi cei cu afecțiuni maligne sau cu alte imunodeficiențe sau cei la care se administreză tratament imunosupresor.

Contactii copiilor recent vaccinați trebuie să respecte regulile de igienă personală (de exemplu să își spele mâinile după schimbarea scutecelor copilului).

În cazul administrării seriilor de vaccinare primară la nou-născuții prematur cu vârstă foarte mică (născuți la \leq 28 săptămâni de sarcină) și în special în cazul celor cu antecedente de imaturitate respiratorie, trebuie luate în considerare riscul potențial de apariție a apneei și necesitatea monitorizării funcției respiratorii timp de 48-72 ore.

Deoarece beneficiul vaccinării este mare la acest grup de nou-născuți, vaccinarea nu trebuie evitată sau amânată.

Este posibil să nu se obțină un răspuns imun protector la toți copiii vaccinați (vezi pct. 5.1).

Extinderea protecției pe care Rotarix o poate avea împotriva altor tulpini de rotavirus care nu au fost evidențiate în cadrul studiilor clinice este în prezent necunoscută. Studiile clinice din care au provenit datele referitoare la eficacitate au fost efectuate în Europa, America Centrală și de Sud, Africa și Asia (vezi pct. 5.1).

Rotarix nu oferă protecție împotriva gastroenteritei cauzate de alți agenți patogeni în afară de rotavirus.

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Rotarix pentru profilaxia postexpunere.

Rotarix nu trebuie niciodată injectat.

Excipienți

Acest vaccin conține zahăr și glucoză ca excipienți. Pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei – izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest vaccin.

Acest vaccin conține 0,15 micrograme fenilalanină per fiecare doză. Fenilalanina poate fi dăunătoare la persoanele cu fenilcetonurie (PKU).

Acest vaccin conține sodiu 34 mg per fiecare doză.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rotarix poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri monovalente sau combinate [inclusiv vaccinurile hexavalente (DTPa-VHB-VPI/Hib): vaccinul difteric - tetanic - pertussis celular (DTPw), vaccinul difteric - tetanic - pertussis acelular (DTPa), vaccinul *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), vaccinul polio inactivat (VPI), vaccinul hepatitis B (VHB), vaccinul pneumococic conjugat și vaccinul meningococic serogrup C conjugat. În studiile clinice s-a demonstrat că răspunsurile imune și profilurile de siguranță ale vaccinurilor administrate nu au fost afectate.



Administrarea concomitentă de Rotarix cu vaccin polio oral (VPO) nu afectează răspunsul imun la antigenele polio. Deși administrarea concomitentă de VPO poate determina o ușoară scădere a răspunsului imun la vaccinul rotavirus, s-a arătat pe parcursul unui studiu clinic în care au fost implicați mai mult de 4200 subiecți, că protecția clinică împotriva gastroenteritei severe cu rotavirus este menținută.

Nu există restricții pentru sugari în ceea ce privește consumul de alimente sau lichide, nici înainte și nici după vaccinare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Rotarix nu este destinat utilizării la adulți. Nu sunt disponibile date privind utilizarea Rotarix în timpul sarcinii și alăptării.

Pe baza dovezilor obținute în studiile clinice, alăptarea nu reduce protecția oferită de Rotarix împotriva gastroenteritei cu rotavirus. De aceea, poate fi continuată alăptarea în timpul efectuării schemei de vaccinare.

4.7 Efecte asupra capacitatei de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Profilul de siguranță prezentat mai jos are la bază date din studii clinice realizate cu formularea liofilizată sau cea lichidă a Rotarix.

Într-un total de patru studii clinice, aproximativ 3800 de doze de Rotarix formulare lichidă au fost administrate la aproximativ 1900 sugari. Aceste studii au demonstrat că profilul de siguranță al formulării lichide este comparabil cu cel al formulării liofilizate.

Într-un total de douăzeci și trei de studii clinice, s-au administrat aproximativ 106000 doze de Rotarix (formulare liofilizată sau lichidă) la aproximativ 51000 sugari.

În trei studii clinice controlate placebo (Finlanda, India și Bangladesh), în care Rotarix a fost administrat singur (administrarea vaccinurilor pediatrice de rutină a fost eșalonată), incidența și severitatea evenimentelor monitorizate (centralizate la 8 zile după vaccinare), diaree, vărsături, pierderea apetitului alimentar, febră, iritabilitate și tuse/rinoree nu au fost semnificativ diferite în lotul cu Rotarix comparativ cu lotul cu placebo. Nu s-a observat o creștere a incidenței sau severității acestor evenimente în cazul celei de-a doua doze.

Într-o analiză extinsă a șaptesprezece studii clinice controlate placebo (Europa, America de Nord, America Latină, Asia, Africa) în care au fost incluse studii în care Rotarix a fost administrat concomitent cu vaccinurile pediatrice de rutină (vezi pct. 4.5), următoarele reacții adverse (centralizate la 31 zile după vaccinare) au fost considerate ca fiind cel puțin posibil determinate de vaccinare.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate mai jos în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
 Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
 Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
 Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1.000$)
 Foarte rare ($< 1/10.000$)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Diaree
	Mai puțin frecvente	Dureri abdominale, flatulență
	Foarte rare	Invaginație (vezi pct. 4.4)
	Cu frecvență necunoscută*	Hematochezie
	Cu frecvență necunoscută*	Gastroenterită cu difuziune virală la sugarii cu imunodeficiență combinată severă (IDCS)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Dermatită
	Foarte rare	Urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Iritabilitate
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută*	Apnee la nou-născuții prematur cu vârstă foarte mică (≤ 28 săptămâni de sarcină)

* Deoarece aceste evenimente au fost raportate spontan, nu este posibilă o estimare certă a frecvențelor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Invaginație

Datele din cadrul studiilor observaționale de siguranță efectuate în câteva țări indică un risc crescut de apariție a invaginației, asociat administrării vaccinurilor care conțin rotavirus, mai ales în intervalul de 7 zile după vaccinare.

Au fost observate cazuri suplimentare de până la 6 per 100000 de sugari în aceste țări, cu o incidență de fundal de 25 până la 101 per 100000 de sugari (cu vârstă mai mică de 1 an) pe an. Există dovezi limitate privind o creștere mai mică a riscului după administrarea celei de-a doua doze.

Pe baza perioadelor mai îndelungate de urmărire îndeaproape, rămâne neclar dacă administrarea vaccinurilor care conțin rotavirus modifică per total incidența invaginației (vezi pct. 4.4).

Alte populații speciale

Siguranță în cazul nou-născuților prematur

Într-un studiu clinic, s-a administrat Rotarix la 670 copii nou-născuți prematur la 27-36 săptămâni de sarcină, iar 339 au primit placebo. Prima doză a fost administrată la 6 săptămâni de la naștere. Reacții adverse grave au fost observate la 5,1% din cei care au primit Rotarix comparat cu 6,8% la subiecții care au primit placebo. Procente similare ale altor reacții adverse au fost observate la subiecții cărora li s-a administrat Rotarix și placebo.

JIA MEDICAMENTULUI
 ȘI DISPOZITIVELOR MEDICALE
 MD-2028, mun.Chisinau, str. Korolenko, 2/1
 SECTIA AUTORIZARE
 MEDICAMENTE

Nu a fost raportat nici un caz de invaginare intestinală.

Siguranța la copiii infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV)

În studii clinice, s-a administrat Rotarix sau placebo la 100 copii cu infecția HIV. Profilul de siguranță a fost similar între Rotarix și placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă.

Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradoxaj

Au fost raportate unele cazuri de supradoxaj. În general, profilul reacțiilor adverse raportate în aceste cazuri a fost similar cu cel observat în urma administrării dozei recomandate de Rotarix.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri pentru diaree provocată de rotavirus, codul ATC: J07BH01.

Eficacitatea protecției pentru formularea liofilizată

În studiile clinice s-a demonstrat eficacitatea împotriva gastroenteritei produse de genotipurile cele mai frecvente de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] și G9P[8]. În plus a fost demonstrată eficacitatea împotriva genotipurilor de rotavirus mai puțin frecvente G8P[4] (gastroenterită severă) și G12P[6] (gastroenterită de orice severitate). Aceste tulpini sunt de circulație mondială.

Studiile clinice s-au efectuat în Europa, America Latină, Africa și Asia pentru evaluarea eficacității protecției realizate cu Rotarix împotriva oricărei gastroenterite cu rotavirus și împotriva gastroenteritei severe cu rotavirus (GERV).

Severitatea gastroenteritei a fost definită luând în considerare două criterii diferite:

- scala Vesikari cu 20 puncte, care evaluează tabloul clinic complet al gastroenteritei cu rotavirus, luând în calcul severitatea și durata diareei și vărsăturilor, severitatea febrei și deshidratării precum și necesitatea tratamentului

sau

- definiția cazului clinic, bazată pe criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

Protecția clinică a fost evaluată în cadrul cohortei ATP pentru eficacitate, care include toți subiecții din cohorta ATP pentru siguranță care au intrat în perioada determinată de urmărire a eficacității.

Eficacitatea protecției în Europa

Într-un studiu clinic efectuat în Europa s-a evaluat la 4000 subiecți administrarea Rotarix conform cu diferite scheme europene (2, 3 luni; 2, 4 luni; 3, 4 luni; 3, 5 luni).

După două doze de Rotarix, eficacitatea protecției vaccinului observată în timpul primului și celui de al doilea an de viață este prezentată în următorul tabel:

	Primul an de viață Rotarix N=2572 Placebo N=1302	Al doilea an de viață Rotarix N=2554 Placebo N=1294	
Eficacitatea vaccinului (%) împotriva oricărei forme clinice și a formei clinice severe de gastroenterită cu rotavirus [IÎ 95%]			
Genotip	Orice severitate	Severă ⁺	Orice severitate
G1P[8]	95,6 [87,9;98,8]	96,4 [85,7;99,6]	82,7 [67,8;91,3]
G2P[4]	62,0 * [<0,0;94,4]	74,7 * [<0,0;99,6]	57,1 [<0,0;82,6]
G3P[8]	89,9 [9,5;99,8]	100 [44,8;100]	79,7 [<0,0;98,1]
G4P[8]	88,3 [57,5;97,9]	100 [64,9;100]	69,6* [<0,0;95,3]
G9P[8]	75,6 [51,1;88,5]	94,7 [77,9;99,4]	70,5 [50,7;82,8]
Tulpini cu genotip P[8]	88,2 [80,8;93,0]	96,5 [90,6;99,1]	75,7 [65,0;83,4]
Tulpini de rotavirus de circulație	87,1 [79,6;92,1]	95,8 [89,6;98,7]	71,9 [61,2;79,8]
Eficacitatea vaccinului (%) împotriva gastroenteritei cu rotavirus care necesită îngrijire medicală [IÎ 95%]			
Tulpini de rotavirus de circulație	91,8 [84;96,3]	76,2 [63,0;85,0]	
Eficacitatea vaccinului (%) împotriva gastroenteritei cu rotavirus care necesită spitalizare [IÎ 95%]			
Tulpini de rotavirus de circulație	100 [81,8;100]	92,2 [65,6;99,1]	

⁺ Gastroenterită severă a fost definită cu un scor ≥ 11 pe scara Vesikari

*Nesemnificativ statistic ($p \geq 0,05$). Aceste date se vor interpreta cu precauție.

Eficacitatea vaccinului pe parcursul primului an de viață a crescut progresiv, cu creșterea severității bolii ajungând la 100% (IÎ 95%: 84,7;100) cu un scor ≥ 17 pe scara Vesikari.

Eficacitatea protecției în America Latină

Într-un studiu clinic efectuat în America Latină s-a evaluat Rotarix la peste 20000 subiecți. Severitatea gastroenteritei (GE) a fost definită conform cu criteriile OMS. Eficacitatea protecției vaccinului împotriva gastroenteritei severe cu rotavirus (VR) care necesită spitalizare și/sau terapie de rehidratare într-o unitate medicală și eficacitatea specifică genotipului de vaccin după două doze de Rotarix sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Genotip	Gastroenterită severă cu rotavirus† (în primul an de viață) Rotarix N=9009 Placebo N=8858	Gastroenterită severă cu rotavirus† (în al 2-lea an de viață) Rotarix N=7175 Placebo N=7062
	Eficacitate [IÎ 95%]	Eficacitate [IÎ 95%]
Toate genotipurile de VR	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]
Tulpini cu genotip P[8]	90,9 [79,2;96,8]	79,5 [67,0;87,9]

†Gastroenterita severă cu rotavirus a fost definită ca un episod de diaree însoțit sau nu de vârsături care necesită spitalizare și/sau terapie de rehidratare în cadrul unei unități medicale (criteriile OMS)

* Nesemnificativ statistic ($p \geq 0,05$). Aceste date trebuie interpretate cu precauție.

Numărul de cazuri, pe care s-a bazat estimarea eficacității împotriva G4P[8], a fost foarte mic (1 caz în grupul Rotarix și 2 cazuri în grupul placebo).

Analiza datelor cumulate din cinci studii privind eficacitatea*, a evidențiat o eficacitate de 71,4% (I \hat{I} 95%: 20,1;91,1) împotriva gastroenteritei severe cu rotavirus (scor Vesikari ≥ 11) produse de genotipul G2P[4] de rotavirus în timpul primului an de viață.

*În aceste studii, estimările punctuale și respectiv, intervalele de încredere au fost de: 100% (I \hat{I} 95%:-1858,0;100), 100% (I \hat{I} 95%: 21,1;100), 45,4% (I \hat{I} 95%: -81,5;86,6), 74,7 (I \hat{I} 95%: 386,2;99,6). Nu a fost disponibilă nici o estimare punctuală pentru studiul rămas.

Eficacitatea protecției în Africa

În cadrul unui studiu clinic efectuat în Africa (Rotarix: N=2974; placebo N=1443) a fost evaluat Rotarix administrat la vîrstă de aproximativ 10 sau 14 săptămâni (2 doze) sau la vîrstă de 6, 10 și 14 săptămâni (3 doze). Eficacitatea vaccinului împotriva gastroenteritei severe produse de rotavirus pe parcursul primului an de viață a fost de 61,2% (I \hat{I} 95%:

44,0;73,2). Eficacitatea protectivă a vaccinului (doze cumulate) observată împotriva gastroenteritei produsă de rotavirus, de orice severitate și severă, este prezentată în următorul tabel:

Genotip	Gastroenterită cu rotavirus de orice severitate Rotarix N=2974 Placebo N=1443	Gastroenterită severă cu rotavirus† Rotarix N=2974 Placebo N=1443	
		Eficacitate [I\hat{I} 95%]	Eficacitate [I\hat{I} 95%]
G1P[8]	68,3 [53,6;78,5]	56,6 [11,8;78,8]	
G2P[4]	49,3 [4,6;73,0]	83,8 [9,6;98,4]	
G3P[8]	43,4* [<0;83,7]	51,5* [<0;96,5]	
G8P[4]	38,7* [<0;67,8]	63,6 [5,9;86,5]	
G9P[8]	41,8* [<0;72,3]	56,9* [<0;85,5]	

G12P[6]	48,0 [9,7;70,0]	55,5* [<0; 82,2]
Tulpini cu genotip P[4]	39,3 [7,7;59,9]	70,9 [37,5;87,0]
Tulpini cu genotip P[6]	46,6 [9,4;68,4]	55,2* [<0;81,3]
Tulpini cu genotip P[8]	61,0 [47,3;71,2]	59,1 [32,8;75,3]

† Gastroenterita severă a fost definită cu un scor ≥ 11 pe scara Vesikari

* Nesemnificativ statistic ($p \geq 0,05$). Aceste date trebuie interpretate cu precauție.

Eficacitatea susținută până la vârsta de 3 ani în Asia

Un studiu clinic efectuat în Asia (Hong Kong, Singapore și Taiwan) (Cohorta totală vaccinată: Rotarix: N = 5359; Placebo: N = 5349) a evaluat Rotarix administrat conform unor scheme de administrare diferite (la vârsta de 2,4 luni; la vârsta de 3,4 luni).

Pe parcursul primului an, un număr semnificativ mai mic de subiecți din cadrul grupului la care s-a administrat Rotarix au raportat gastroenterite severe cu rotavirus, provocate de tulpina sălбatică de rotavirus din circulație, în comparație cu grupul la care s-a administrat placebo, în perioada cuprinsă de la 2 săptămâni după administrarea Dozei 2 și până la vârsta de un an (0,0% comparativ cu 0,3%), cu o eficacitate a vaccinului de 100% (I \hat{I} 95%: 72,2; 100).

După administrarea a două doze de Rotarix, eficacitatea protectivă a vaccinului observată împotriva gastroenteritei severe cu rotavirus până la vârsta de 2 ani este prezentată în tabelul următor:

Eficacitate până la vârsta de 2 ani	
Rotarix N= 5263	
Placebo N= 5256	
Eficacitatea vaccinului (%) împotriva gastroenteritei severe cu rotavirus (I \hat{I} 95%)	
Genotip	Severă†
G1P[8]	100 (80,8;100,0)
G2P[4]	100* (<0;100,0)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)
Tulpini cu genotip P[8]	95,8 (83,8;99,5)
Tulpini circulante de rotavirus	96,1 (85,1;99,5)
Eficacitatea vaccinului (%) împotriva gastroenteritei cu rotavirus care necesită spitalizare și/sau terapie de rehidratare în cadrul unei unități medicale (I \hat{I} 95%)	
Tulpini circulante de rotavirus	94,2 (82,2;98,8)

† Gastroenterita severă a fost definită cu un scor ≥ 11 pe scara Vesikari

* Nesemnificativ statistic ($p \geq 0,05$). Aceste date trebuie interpretate cu precauție.

Pe parcursul celui de-al treilea an de viață, nu au existat cazuri severe de gastroenterită cu rotavirus în cadrul grupului vaccinat cu Rotarix (N=4,222) în comparație cu 13 cazuri (0,3%) în grupul la care s-a administrat placebo (N=4,185). Eficacitatea vaccinului a fost de 100% (I \hat{I} 95% : 67,5; 100). Cazurile severe de gastroenterită cu rotavirus au fost provocate de tulpinile de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8] și G9P[8]. Incidența gastroenteritei severe cu rotavirus asociată cu genotipuri individuale a fost prea mică pentru a permite un calcul al eficacității.

Eficacitatea împotriva gastroenteritei severe cu rotavirus care a necesitat spitalizare a fost de 100% (I⁺ 95%: 72,4; 100).

Eficacitatea protecției pentru formularea lichidă

Deoarece răspunsul imun observat după administrarea a 2 doze de Rotarix formulare lichidă a fost comparabil cu răspunsul imun observat după administrarea a 2 doze de Rotarix formulare liofilizată, eficacitatea vaccinului observată în cazul formulării liofilizate poate fi extrapolată și la formularea lichidă.

Răspunsul imun

Mecanismul imunologic prin care Rotarix protejează împotriva gastroenteritei produse de rotavirus nu este pe deplin elucidat. Nu s-a stabilit o legătură între răspunsul imun la vaccinarea cu rotavirus și protecția împotriva gastroenteritei produse de rotavirus.

În următorul tabel este prezentat procentul de subiecți, inițial seronegativi pentru rotavirus (titruri de anticorpi IgA plasmatici < 20 U/ml) (prin test ELISA), cu titruri de anticorpi IgA plasmatici anti-rotavirus ≥ 20 U/ml de la una până la două luni după a doua doză de vaccin sau placebo, observat în diferite studii.

Schema	Studiu efectuat în	Vaccin		Placebo	
		N	% ≥ 20U/ml [I ⁺ 95%]	N	% ≥ 20U/ml [I ⁺ 95%]
2, 3 luni	Franța, Germania	239	82,8 [77,5;87,4]	127	8,7 [4,4;15,0]
2, 4 luni	Spania	186	85,5 [79,6;90,2]	89	12,4 [6,3;21,0]
3, 5 luni	Finlanda, Italia	180	94,4 [90,0;97,3]	114	3,5 [1,0;8,7]
3, 4 luni	Repubica Cehă	182	84,6 [78,5;89,5]	90	2,2 [0,3;7,8]
2, 3 până la 4 luni	America Latină; 11 țări	393	77,9% [73,8;81,6]	341	15,1% [11,7;19,0]
10, 14 săptămâni și 6, 10, 14 săptămâni (Cumulate)	Africa de Sud, Malawi	221	58,4 [51,6;64,9]	111	22,5 [15,1;31,4]

În trei studii comparative controlate, răspunsul imun determinat de Rotarix formulare lichidă a fost comparabil cu cel determinat de Rotarix formulare liofilizată.

Răspunsul imun la nou-născuții prematur

Într-un studiu clinic realizat la nou-născuții prematuri, născuți după cel puțin 27 săptămâni de gestație imunogenitatea Rotarix a fost evaluată la un subgrup de 147 de subiecți și s-a observat că Rotarix este imunogenic la această categorie de populație; 85,7% (95% I⁺: 79,0;90,9) dintre subiecți au obținut titruri ale anticorpilor serici IgA anti-rotavirus ≥20U/ml (prin ELISA) la o lună după a doua doză de vaccin.

Eficacitate

În studiile observaționale, a fost demonstrată eficacitatea vaccinului împotriva gastroenteritei severe care impune spitalizarea provocate de genotipurile frecvente de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] și G9P[8], dar și celor mai puțin frecvente G9P[4] și G9P[6]. Toate aceste tulpini sunt răspândite în întreaga lume.

Eficacitatea după administrarea a 2 doze în prevenirea GERV care a condus la spitalizare

Tări Perioadă	Registrul de vârstă	N ⁽¹⁾ (cazuri/grupuri de control)	Tulpini	Eficacitate % [I ¹ 95%]
Tări cu un nivel înalt de venit				
Belgia 2008-2010 ⁽²⁾	< 4 ani 3-11 1	160/198	Toate	90 [81; 95] 91 [75; 97]
	< 4 ani	41/53	G1P[8]	95 [78; 99]
	< 4 ani 3-11 1	80/103	G2P[4]	85 [64; 94] 83 [22; 96] ⁽³⁾
	< 4 ani	12/13	G3P[8]	87* [<0; 98] ⁽³⁾
	< 4 ani	16/17	G4P[8]	90 [19; 99] ⁽³⁾
Singapore 2008-2010 ⁽²⁾	< 5 ani	136/272 89/89	Toate G1P[8]	84 [32; 96] 91 [30; 99]
	< 3 ani	1845/1,623 ⁽⁴⁾	Toate G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
SUA 2010-2011	< 2 ani	85/1,062 ⁽⁵⁾	Toate G1P[8] G2P[4] Toate	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95] 89 [48;98]
	8-11 1			
	< 5 ani	74/255 ⁽⁴⁾	Toate	68 [34;85]
Tări cu un nivel mediu de venit				
Bolivia 2010-2011	< 3 ani 6-11 1	300/974	Toate	77 [65;84] ⁽⁶⁾ 77 [51;89]
	< 3 ani 6-11 1		G9P[8]	85 [69;93] 90 [65;97]
	< 3 ani		G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
			G9P[6]	87 [19;98]
	< 2 ani		Toate	72 [44; 85] ⁽⁶⁾
			G1P[8]	89 [78; 95]
Brazilia 2008-2011			G2P[4]	76 [64; 84]
	< 3 ani 3-11 1	249/249 ⁽⁵⁾	Toate	76 [58; 86] 96 [68; 99]
	< 3 ani 3-11 1	222/222 ⁽⁵⁾	G2P[4]	75 [57; 86] 95 [66; 99] ⁽³⁾
El Salvador 2007-2009	< 2 ani 6-11 1	251/770 ⁽⁵⁾	Toate	76 [64; 84] ⁽⁶⁾ 83 [68; 91]
Guatemala 2012-2013	< 4 ani	N/A ⁽⁷⁾	Toate	63 [23; 82]
Mexic 2010	< 2 ani	9/17 ⁽⁵⁾	G9P[4]	94 [16; 100]
Tări cu un nivel scăzut de venit				

Malawi 2012-2014	< 2 ani	81/286 ⁽⁵⁾	Toate	63 [23; 83]
---------------------	---------	-----------------------	-------	-------------

l: luni

* Nu este semnificativ statistic ($P \geq 0,05$). Aceste date vor fi interpretate cu precauție.

- (1) Este prezentat numărul cazurilor și grupurilor de control vaccinate complet (2 doze) și nevaccinate.
- (2) Studii sponsorizate de GSK
- (3) Date dintr-o analiză post-hoc
- (4) Eficacitatea vaccinului a fost calculată pe baza datelor provenite de la participanții cu test rotavirus-negativ la controlul spitalicesc (datele estimate din Taiwan au fost calculate prin combinarea participantilor cu test rotavirus-negativ la controlul spitalicesc și cei fără diaree la controlul spitalicesc)
- (5) Eficacitatea vaccinului a fost calculată folosind controalele de vecinătate
- (6) La subiecții cărora nu le-a fost administrată schema completă de vaccinare, eficacitatea după o doză a fost de 51% (IÎ 95%: 26;67), El Salvador și 60% (IÎ 95%: 37;75, Brazilia).
- (7) NA: Indisponibil. Estimarea privind eficacitatea vaccinului se bazează pe 41 subiecți care au primit schema completă de vaccinare și 175 subiecți control care au primit schema completă de vaccinare.

Impactul asupra mortalității[§]

Studiile de impact desfășurate cu Rotarix în Panama, Brazilia și Mexic au arătat o scădere în mortalitatea produsă de diareea de orice etiologie de la 17% la 73%, la copiii cu vârstă sub 5 ani, într-un interval de 2 până la 4 ani de la introducerea vaccinului.

Impactul asupra spitalizării[§]

În cadrul unui studiu retrospectiv al bazelor de date din Belgia, desfășurat la copii cu vârstă de 5 ani și mai mică, impactul direct și indirect al vaccinării cu Rotarix asupra spitalizării ca urmare a infecției cu rotavirus s-a situat între 64% (IÎ 95% : 49;76) și 80% (IÎ 95%: 77;83) la doi ani după introducerea vaccinului. Studiile similare desfășurate în Armenia, Australia, Brazilia, Canada, El Salvador și Zambia au demonstrat o reducere între 45 și 93% în intervalul între 2 și 4 ani de la introducerea vaccinului.

În plus, nouă studii de impact asupra spitalizării ca urmare a diareei de orice etiologie, desfășurate în Africa și America Latină, au demonstrat o reducere între 14% și 57% între 2 și 5 ani de la introducerea vaccinului.

[§] NOTĂ : Studiile de impact au rolul de a stabili o relație temporală, însă nu o relație cauzală, între boala și vaccinare. De asemenea, fluctuațiile naturale ale incidenței bolii pot influența efectul temporal observat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr

Adipat disodic

Mediu Dulbecco Eagle modificat (MDEM) (care conține fenilalanină, sodiu, glucoză și alte substanțe)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest produs nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

Vaccinul trebuie administrat imediat după deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Suspensie **orală** câte 1 doză (1,5 ml) în aplicator **oral** preumplut (sticlă tip I) cu piston (din cauciuc butilic) și capac de protecție a vârfului (din cauciuc butilic).

Cutie cu 1 sau 10 aplicatoare orale preumplete cu suspensie orală.

Suspensie **orală** câte 1 doză (1,5 ml) în tub compresibil (polietilenă) cu vârf sigilat și capac (polipropilenă).

Cutie cu 1 sau 50 tuburi compresibile cu suspensie orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vaccinul se prezintă ca un lichid limpede, incolor, fără particule vizibile, pentru administrare **orală**.

Vaccinul poate fi administrat imediat (nu este necesară reconstituirea sau diluarea).

Vaccinul trebuie administrat **oral**, fără a se amesteca cu alte vaccinuri sau soluții.

Vaccinul trebuie examinat vizual pentru identificarea prezenței eventualelor particule străine și/sau unui aspect fizic anormal înainte de administrare. În cazul observării vreunei dintre aceste situații, vaccinul se aruncă.

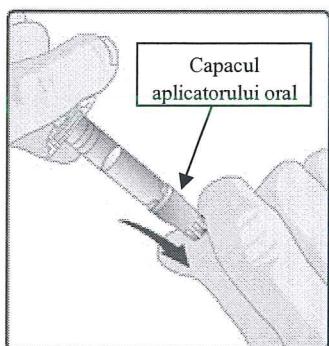
Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni pentru administrarea vaccinului:

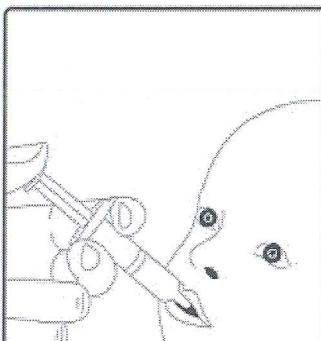


Rotarix, suspensie orală în aplicator oral preumplut.

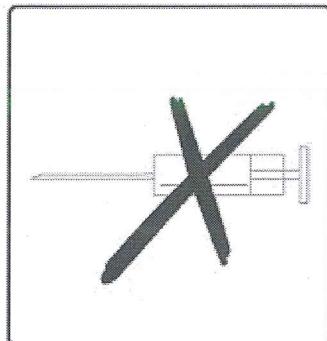
Vă rugăm să citiți instrucțiunile de utilizare până la final, înainte de administrarea acestui vaccin.



1. Scoateți capacul de plastic al aplicatorului oral



2. Vaccinul se administrează **numai pe cale orală**. Copilul trebuie așezat într-o poziție înclinată. Administrați tot conținutul aplicatorului **oral** pe cale **orală** (administrând întregul conținut al aplicatorului **oral** înspre interiorul obrazului).



3. **A nu se injectă.**

Aruncați aplicatorul oral și capacul în recipiente omologate pentru reziduuri biologice în conformitate cu reglementările locale.

Rotarix suspensie orală în tub compresibil

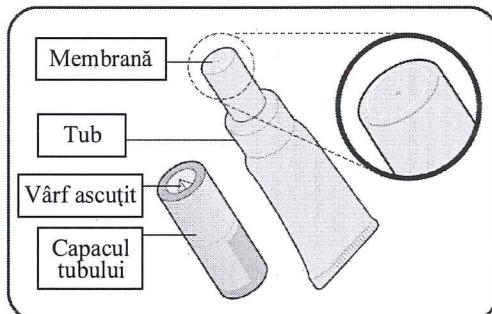
Vă rugăm să citiți instrucțiunile de utilizare până la final, înainte de administrarea acestui vaccin.

A Ce trebuie să știți înainte de utilizarea Rotarix

- Verificați data de expirare.
- Verificați dacă tubul nu a fost deteriorat sau dacă nu a fost deschis anterior.
- Verificați dacă lichidul este limpede și incolor și nu conține particule.

Dacă observați orice lucru anormal, nu utilizați vaccinul.

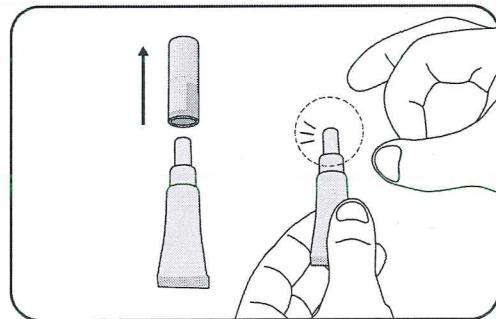
- Acest vaccin se utilizează oral – direct din tub.
- Este gata pregătit pentru a fi utilizat – nu trebuie amestecat cu altceva.



B Pregătirea tubului

1. Scoateți capacul tubului.

- *Tineți capacul tubului – trebuie să faceți acest lucru pentru a străpunge membrana.*
- *Mențineți tubul în poziție verticală.*

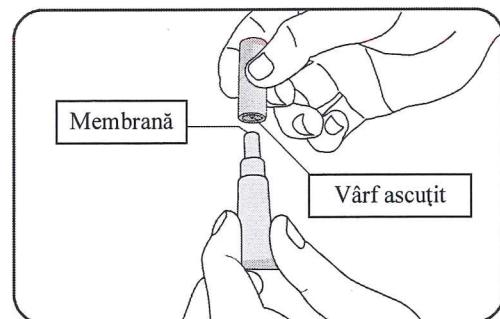


2. Loviți ușor partea superioară a tubului până când nu mai există niciun pic de lichid în partea superioară

- Îndepărtați orice lichid de la nivelul celei mai subțiri părți ale tubului prin lovitură ușoare aplicată imediat sub membrană.

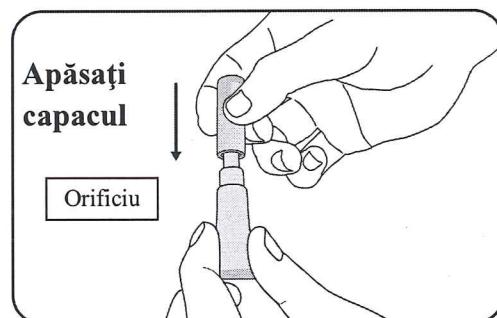
3. Poziționarea capacului pentru a deschide tubul

- *Tineți tubul în poziție verticală.*
- *Tineți de o parte a tubului.*
- *În interiorul capacului (în centru) există un mic vârf ascuțit.*
- *Întoarceți capacul în poziție inversă (180°).*



4. Deschiderea tubului

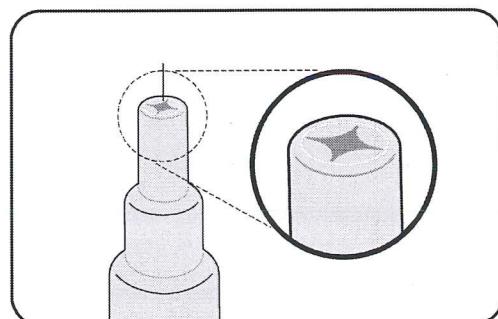
- Nu este necesar să răsuciți. Apăsați capacul în jos pentru a străpunge membrana.
- Apoi scoateți capacul.



C Verificarea deschiderii corecte a tubului

1. Verificați dacă membrana a fost străpunsă.

- Ar trebui să existe un orificiu în partea superioară a tubului.



2. Ce trebuie să faceți dacă membrana nu a fost străpunsă

- Dacă membrana nu a fost străpunsă, reîntoarceți-vă la punctul B și repetați pașii 2, 3 și 4.

D Administrarea vaccinului

- După deschiderea tubului, verificați dacă lichidul este limpede și nu conține particule.

Dacă observați orice lucru anormal, nu utilizați vaccinul.

- Administrați vaccinul imediat.

1. Așezați copilul în scopul administrării vaccinului

- Așezați copilul în poziție ușor înclinată.



2. Administrați vaccinul

- Picurați lichidul ușor în gura copilului – înspre interiorul obrazului.
- Poate fi necesar ca tubul să fie apăsat de câteva ori, pentru a administra toată cantitatea de vaccin – este în regulă dacă rămâne o picătură în vârful tubului.

Aruncați tubul gol și capacul în recipiente omologate pentru reziduuri biologice în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

25027

9. DATA AUTORIZĂRII

29.10.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>

Despre apariția reacțiilor adverse după administrarea medicamentului, Vă rugăm să raportați la adresa de e-mail: oax70065@gsk.com.

Reclamațiile cu privire la calitatea medicamentelor se primesc la adresa de e-mail: reclamatie@tetis.md sau la numărul de telefon +373 22 406 408.