INFORMATIONS SUR LE PRODUIT OMS

DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Rotarix, suspension **buvable**
Vaccin à rotavirus, vivant

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (1,5 ml) contient :
Souche RIX4414 de rotavirus humain vivant, atténué* pas moins de $10^{6,0}$ $DICC_{50}$
* Produite sur cellules Vero

Excipients : saccharose, adipate de sodium, milieu d'Eagle modifié par Dulbecco (DMEM) (contenant de la phénylalanine, du sodium, du glucose et d'autres substances), eau stérile.

Excipient(s) à effet notoire :
Ce produit contient 1 073 mg de saccharose, 32 mg de sodium, 10 microgrammes de glucose et 0,15 microgrammes de phénylalanine par dose (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Résidus :
Des fragments de circovirus porcin de type 1 (CVP-1) ont été détectés dans le vaccin Rotarix. Le CVP-1 n'est pas connu pour être pathogène chez l'animal ni pour provoquer des infections ou des maladies chez l'homme. Il n'existe pas de données indiquant que la présence de CVP-1 constitue un risque.

Rotarix est un liquide limpide et incolore.

DONNÉES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Rotarix est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons âgés de 6 à 24 semaines pour la prévention des gastro-entérites dues à une infection à rotavirus (voir rubriques *Posologie et mode d'administration*, *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Propriétés pharmacodynamiques*).
Rotarix doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

Posologie et mode d'administration

Posologie

Le schéma vaccinal comporte deux doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. L'intervalle entre les doses doit être d'au moins 4 semaines. De préférence, le protocole vaccinal doit débuter avant l'âge de 16 semaines et il doit être terminé à l'âge de 24 semaines.

Rotarix peut être administré à la même posologie chez les nourrissons prématurés nés à un âge gestationnel d'au moins 27 semaines (voir rubriques *Effets indésirables* et *Propriétés pharmacodynamiques*).

Dans les études cliniques, le vaccin a rarement été recraché ou régurgité et une dose de remplacement n'a pas été administrée dans ces circonstances. Cependant, dans le cas rare où un nourrisson recrache ou régurgite la majeure partie de la dose de vaccin, une dose unique de remplacement peut être administrée lors de la même consultation.

Après administration d'une première dose de Rotarix à un nourrisson, il est recommandé d'administrer la vaccination complète en deux doses. Il n'existe pas de données relatives à la sécurité d'emploi, à l'immunogénicité ou à l'efficacité en cas d'administration de Rotarix en première dose et d'un autre vaccin à rotavirus en seconde dose ou vice-versa.

Population pédiatrique
Rotarix ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de plus de 24 semaines.

Mode d'administration
Rotarix doit être administré par voie **orale** uniquement.
ROTARIX NE DOIT JAMAIS ETRE INJECTE.

Pour des informations sur les instructions concernant l'administration, voir rubrique *Précautions particulières de manipulation et d'élimination*.

Contre-indications
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Composition qualitative et quantitative*.
Réaction d'hypersensibilité après une administration précédente de vaccins à rotavirus.
Antécédents d'invagination intestinale.
Malformation congénitale non corrigée du tractus gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.

Déficit immunitaire combiné sévère (DICS) (voir rubrique *Effets indésirables*).

L'administration de Rotarix doit être différée chez les sujets présentant un syndrome fébrile aigu sévère. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication à la vaccination.
L'administration de Rotarix doit être différée chez les sujets présentant des diarrhées ou des vomissements.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'un examen des antécédents médicaux, notamment en termes de contre-indications, et d'un examen clinique.

Il n'existe pas de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de Rotarix chez les nourrissons présentant des pathologies gastro-intestinales ou un retard de croissance. L'administration de Rotarix peut être envisagée avec prudence chez ces enfants si le médecin considère que le fait de différer la vaccination entraîne un risque plus important.

A titre de précaution, les professionnels de la santé doivent surveiller la survenue de symptômes évocateurs d'une invagination intestinale (douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, selles sanglantes, ballonnement abdominal et/ou fièvre élevée). En effet, les données issues d'études observationnelles de sécurité indiquent un risque d'invagination intestinale, essentiellement dans les 7 jours qui suivent la vaccination contre le rotavirus (voir rubrique *Effets indésirables*). Les parents/tuteurs doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement ces symptômes à leur prestataire de soins.

Pour les sujets prédisposés aux invaginations intestinales, voir rubrique *Contre-indications*.

Il est peu probable qu'une infection par le VIH asymptomatique ou légèrement symptomatique affecte la tolérance ou l'efficacité de Rotarix. Une étude clinique menée chez un nombre limité de nourrissons présentant une infection par le VIH asymptomatique ou légèrement symptomatique n'a pas montré de signaux de sécurité apparents (voir rubrique *Effets indésirables*).
Rotarix ne doit être administré chez des nourrissons présentant une immunodéficience connue ou suspectée, y compris une exposition *in utero* à un traitement immunosuppresseur, qu'après une évaluation attentive des bénéfices et risques potentiels.

Après la vaccination, le virus vaccinal est excrété dans les selles, avec un pic d'excrétion vers le 7ème jour. Des particules antigéniques virales détectées par ELISA ont été retrouvées dans 50 % des selles après la première dose et 4 % des selles après la seconde dose de la formulation lyophilisée de Rotarix. La recherche d'une souche vaccinale vivante dans les selles n'a été positive que dans 17 % des cas. Dans deux études comparatives contrôlées, l'excrétion du vaccin après la vaccination avec la formulation liquide de Rotarix a été comparable à celle observée après la vaccination avec la formulation lyophilisée.
Des cas de transmission de ce virus vaccinal excrété à des sujets séronégatifs en contact avec l'enfant

vacciné, n'entraînant pas de symptômes cliniques, ont été observés.

Rotarix doit être administré avec prudence chez les enfants en contact proche avec des sujets immunodéprimés, par exemple les sujets atteints d'un cancer ou présentant un déficit immunitaire, ou les sujets sous traitement immunosuppresseur.

Les personnes en contact avec des enfants récemment vaccinés doivent observer des règles d'hygiène personnelle (par exemple se laver les mains après avoir changé les couches de l'enfant).

Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent être pris en compte lors de l'administration de la primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et en particulier chez les enfants ayant des antécédents d'immaturité respiratoire.
En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*).
Le niveau de protection que Rotarix pourrait conférer contre d'autres souches du rotavirus qui n'étaient pas en circulation lors des études cliniques est inconnu actuellement. Les données d'efficacité sont issues d'études cliniques menées en Europe, en Amérique Centrale et du Sud, en Afrique et en Asie (voir rubrique *Propriétés pharmacodynamiques*).

Rotarix ne protège pas contre les gastro-entérites causées par des pathogènes autres que les rotavirus.
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Rotarix en prophylaxie post-exposition.

ROTARIX NE DOIT JAMAIS ETRE INJECTE.

~~Le~~ Ce vaccin contient du saccharose et du glucose comme excipients. Le vaccin ne doit pas être administré aux enfants atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en saccharase-isomaltase.
Ce vaccin contient 0,15 microgramme de phénylalanine par dose. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU).
Ce vaccin contient 32 mg de sodium par dose.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Rotarix peut être administré de manière concomitante avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants [y compris les vaccins hexavalents (DTCa-HépB-VPI/Hib)] : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche à germes entiers (DTCe), vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), vaccin *Haemophilus influenzae* de type B (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (VPI), vaccin hépatite B (HépB), vaccin pneumococcique conjugué et vaccin méningocoque C conjugué. Les études cliniques ont montré que les réponses immunitaires et les profils de sécurité d'emploi des vaccins administrés n'étaient pas modifiés.

L'administration concomitante de Rotarix et du vaccin poliomyélitique oral (VPO) n'affecte pas la réponse immunitaire aux antigènes du poliovirus. Bien que l'administration concomitante du VPO puisse réduire légèrement la réponse immunitaire au vaccin contre le rotavirus, une étude clinique menée chez plus de 4 200 enfants recevant de façon concomitante Rotarix et le VPO a montré que la protection clinique contre les gastro-entérites à rotavirus sévères était maintenue.

Il n'y a pas de restrictions concernant la consommation par le nourrisson d'aliments ou de liquide avant ou après la vaccination.

Grossesse et allaitement
Rotarix n'est pas indiqué chez l'adulte. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Rotarix pendant la grossesse et l'allaitement.

Selon les données issues des études cliniques, l'allaitement ne diminue pas la protection contre les gastro-entérites à rotavirus conférée par Rotarix. L'allaitement peut donc être poursuivi pendant le schéma de vaccination.

Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est issu des données d'études cliniques menées avec la formulation lyophilisée ou la formulation liquide de Rotarix.

Dans quatre études cliniques au total, environ 3 800 doses de la formulation liquide de Rotarix ont été administrées à environ 1 900 nourrissons. Ces études ont montré que le profil de tolérance de la formulation liquide est comparable à celui de la formulation lyophilisée.

Au cours de 23 études cliniques au total, près de 106 000 doses de Rotarix (formulation lyophilisée ou liquide) ont été administrées à environ 51 000 nourrissons.

Dans trois études cliniques contrôlées contre placebo (menées en Finlande, en Inde et au Bangladesh), au cours desquelles Rotarix a été administré seul (l'administration des vaccins pédiatriques habituels a été décalée), l'incidence et la sévérité des événements sollicités (recueillis 8 jours après la vaccination), à savoir diarrhées, vomissements, perte d'appétit, fièvre, irritabilité et toux/rhinorrhée n'ont pas été significativement différentes entre le groupe recevant Rotarix et le groupe recevant le placebo. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence ou de la sévérité de ces événements après la seconde dose.

Dans une analyse combinée de dix-sept études cliniques contrôlées contre placebo (menées en Europe, Amérique du Nord, Amérique latine, Asie, Afrique) incluant des études au cours desquelles Rotarix a été co-administré avec les vaccins pédiatriques de routine (voir rubrique *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*), les effets indésirables suivants (recueillis 31 jours après la vaccination) ont été considérés comme ayant une relation possible avec la vaccination.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés sont présentés selon les catégories de fréquence ci-dessous :
Les fréquences ont été notifiées comme suit :
Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)

Classes de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effets indésirables**
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Douleurs abdominales, flatulences
	Très rare	Invagination intestinale (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*)
	Fréquence indéterminée*	Hématochésie
	Fréquence indéterminée*	Gastro-entérite avec excrétion du virus vaccinal chez des nourrissons présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite
	Très rare	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Irritabilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée*	Apnée chez les grands prématurés (≤ 28 semaines de grossesse) (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

* Ces effets indésirables ayant fait l'objet de déclarations spontanées, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Invagination intestinale
Les données issues d'études observationnelles de sécurité menées dans différents pays indiquent que les vaccins anti-rotavirus induisent un risque accru d'invagination intestinale, essentiellement dans les 7 jours qui suivent la vaccination. Jusqu'à 6 cas supplémentaires par 100 000 nourrissons ont été observés dans ces pays, par rapport à une incidence de référence de 25 à 101 cas pour 100 000 nourrissons (âgés de moins d'un an) par an, respectivement.
Des données limitées semblent suggérer un risque accru plus faible après l'administration de la seconde dose.
L'influence des vaccins anti-rotavirus sur l'incidence globale de l'invagination intestinale reste incertaine sur la base de plus longues périodes de suivi (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Autres populations particulières
Tolérance chez les nourrissons prématurés
Dans une étude clinique, 670 nourrissons prématurés nés à 27 à 36 semaines d'âge gestationnel ont reçu la formulation lyophilisée de Rotarix et 339 ont reçu le placebo. La première dose a été administrée à partir de l'âge de 6 semaines. Des événements indésirables graves ont été observés chez 5,1 % des nourrissons ayant reçu Rotarix *versus* 6,8 % des nourrissons ayant reçu le placebo. Les autres événements indésirables ont été similaires chez les nourrissons ayant reçu Rotarix et le placebo. Aucun cas d'invagination intestinale n'a été rapporté.

Tolérance chez les nourrissons présentant une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Dans une étude clinique, 100 nourrissons infectés par le VIH ont reçu la formulation lyophilisée de Rotarix ou le placebo. Le profil de tolérance a été comparable chez les nourrissons ayant reçu Rotarix et le placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté.

Surdosage
Quelques cas de surdosage ont été rapportés. En général, les événements indésirables rapportés dans ces cas étaient similaires à ceux observés après l'administration de la dose recommandée de Rotarix.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
Groupe pharmacothérapeutique : Vaccins contre les diarrhées à rotavirus, code ATC : J07BH01

Propriétés pharmacodynamiques

Efficacité protectrice de la formulation lyophilisée

Des études cliniques ont été réalisées en Europe, en Amérique latine, en Afrique et en Asie afin d'évaluer la protection conférée par Rotarix contre les gastro-entérites de tout grade et contre les gastro-entérites sévères à rotavirus (GE à RV).

La sévérité de la gastro-entérite était définie selon deux critères différents :
- l'échelle de Vesikari en 20 points, qui évalue le tableau clinique complet de la gastro-entérite à rotavirus en prenant en compte la sévérité et la durée de la diarrhée et des vomissements, la sévérité de la fièvre et de la déshydratation et la nécessité d'un traitement,

Ou
- la définition du cas clinique selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Efficacité protectrice en Europe et en Amérique latine

Après deux doses de Rotarix, l'efficacité protectrice du vaccin observée pendant la première et la deuxième année combinées est présentée dans le tableau 1 et le tableau 2:

Tableau 1 : Etude conduite en Europe : 1re et 2e années combinées (Rotarix N = 2 572 ; Placebo N = 1 302 (§))

Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères et de tout grade [IC à 95 %]		
Souche	**Tout grade**	**Sévère†**
G1P[8]	89,5 [82,5 ; 94,1]	96,4 [90,4 ; 99,1]
G2P[4]	58,3 [10,1 ; 81,0]	85,5 [24,0 ; 98,5]
G3P[8]	84,8 [41,0 ; 97,3]	93,7 [52,8 ; 99,9]
G4P[8]	83,1 [55,6 ; 94,5]	95,4 [68,3 ; 99,9]
G9P[8]	72,5 [58,6 ; 82,0]	84,7 [71,0 ; 92,4]
Souches contenant le génotype P[8]	81,8 [75,8 ; 86,5]	91,9 [86,8 ; 95,3]
Souches de rotavirus circulantes	78,9 [72,7 ; 83,8]	90,4 [85,1 ; 94,1]
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus (GE à RV) nécessitant une prise en charge médicale [IC à 95 %]		
Souches de rotavirus circulantes	83,8 [76,8 ; 88,9]	
Efficacité du vaccin (%) contre les hospitalisations causées par une gastro-entérite à rotavirus [IC à 95 %]		
Souches de rotavirus circulantes	96,0 [83,8 ; 99,5]	

† Une gastro-entérite sévère était définie par un score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari.

(§) Cohorte per protocole pour l'efficacité. Elle inclut tous les sujets de la cohorte per protocole pour la tolérance qui sont entrés dans la période de suivi de l'efficacité concernée.

Tableau 2 : Etude conduite en Amérique Latine : 1re et 2e années combinées (Rotarix N = 7 205 ; Placebo N = 7 081(§))

Souche	**Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères [IC à 95 %]**
Toute gastro-entérite à rotavirus	80,5 [71,3 ; 87,1]
G1P[8]	82,1 [64,6 ; 91,9]
G3P[8]	78,9 [24,5 ; 96,1]
G4P[8]	61,8 [4,1 ; 86,5]
G9P[8]	86,6 [73,0 ; 94,1]

Souches contenant le génotype P[8]	82,2 [73,0 ; 88,6]

† Une gastro-entérite à rotavirus sévère était définie comme un épisode de diarrhée avec ou sans vomissements nécessitant une hospitalisation et/ou une réhydratation en milieu médical (critères OMS).
(§) Cohorte per protocole pour l'efficacité. Elle inclut tous les sujets de la cohorte per protocole pour la tolérance qui sont entrés dans la période de suivi de l'efficacité concernée.

L'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus sévères était de 38,6 % (IC à 95 % : < 0,0 ; 84,2) pour la souche G2P[4]. Le nombre de cas sur lequel repose l'estimation de l'efficacité contre le sérotype G2P[4] était très faible.

Une analyse groupée de cinq études d'efficacité a montré une efficacité de 71,4 % (IC à 95 % : 20,1 ; 91,11) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères causées par la souche G2P[4] du rotavirus pendant la première année de vie.

Efficacité protectrice en Afrique
Une étude clinique a été menée en Afrique chez plus de 4 900 sujets pour évaluer Rotarix administré à l'âge de 10 et 14 semaines (2 doses) ou 6, 10 et 14 semaines (3 doses) environ. L'efficacité du vaccin contre les gastro-entérites à rotavirus sévères au cours de la première année de vie a été de 61,2 % (IC à 95 % : 44,0 ; 73,2). L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour évaluer une différence dans l'efficacité du vaccin entre les schémas en 2 et 3 doses.
L'efficacité protectrice du vaccin observée contre les gastro-entérites à rotavirus de tout grade et les gastro-entérites à rotavirus sévères est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Etude conduite en Afrique : 1re année de vie – résultats combinés (Rotarix N = 2 974 ; Placebo N = 1 443 [§])

Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères et de tout grade [IC à 95%]		
Souche	**Tout grade**	**Sévère†**
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)
Souches contenant le génotype P[4]	39,3 (7,7 ; 59,9)	70,9 (37,5 ; 87,0)
Souches contenant le génotype P[6]	46,6 (9,4 ; 68,4)	55,2* (< 0,0 ; 81,3)
Souches contenant le génotype P[8]	61,0 (47,3 ; 71,2)	59,1 (32,8 ; 75,3)

† Une gastro-entérite sévère était définie par un score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari.
(§) Cohorte per protocole pour l'efficacité. Elle inclut tous les sujets de la cohorte per protocole pour la tolérance qui sont entrés dans la période de suivi de l'efficacité concernée.
* Non statistiquement significatif (p ≥ 0,05). Ces données doivent être interprétées avec prudence.

Efficacité maintenue jusqu'à l'âge de 3 ans en Asie
Une étude clinique a été menée en Asie (Hong Kong, Singapour et Taïwan) chez plus de 10 000 sujets pour évaluer Rotarix administré selon différents schémas (à l'âge de 2 et 4 mois et de 3 et 4 mois).

L'efficacité protectrice du vaccin observée jusqu'à l'âge de 3 ans après deux doses de Rotarix est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Etude menée en Asie : efficacité jusqu'à l'âge de 2 et 3 ans (Rotarix N =5 263 ; Placebo N = 5 256 (§))

	Efficacité jusqu'à l'âge de 2 ans	**Efficacité jusqu'à l'âge de 3 ans**
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères (IC à 95 %)		

Souche	Sévère†	Sévère†
G1P[8]	100 (80,8 ; 100)	100 (84,8 ; 100)
G2P[4]	100* (< 0,0 ; 100)	100* (< 0,0 ; 100)
G3P[8]	94,5 (64,9 ; 99,9)	95,2 (70,4 ; 99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8 ; 99,8)	91,7 (43,8 ; 99,8)
Souches contenant le génotype P[8]	95,8 (83,8 ; 99,5)	96,6 (87,0 ; 99,6)
Souches de rotavirus circulantes	96,1 (85,1 ; 99,5)	96,9 (88,3 ; 99,6)
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus nécessitant une hospitalisation et/ou une réhydratation en milieu médical (IC à 95 %)		
Souches de rotavirus circulantes	94,2 (82,2 ; 98,8)	95,5 (86,4 ; 99,1)

† Une gastro-entérite sévère était définie par un score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari.
(§) Cohorte per protocole pour l'efficacité. Elle inclut tous les sujets de la cohorte per protocole pour la tolérance qui sont entrés dans la période de suivi de l'efficacité concernée.
* Non statistiquement significatif (p≥ 0,05). Ces données doivent être interprétées avec prudence.

Efficacité protectrice de la formulation liquide
La réponse immunitaire observée après 2 doses de Rotarix sous forme liquide ayant été comparable à celle observée après 2 doses de Rotarix sous forme lyophilisée, les taux d'efficacité vaccinale observés avec la formulation lyophilisée peuvent être extrapolés à la formulation liquide.

Réponse immunitaire
Dans différentes études cliniques conduites en Europe, en Amérique latine et en Asie, 1 957 nourrissons ont reçu Rotarix en formulation lyophilisée et 1 006 nourrissons ont reçu un placebo selon différents schémas de vaccination. Les pourcentages de sujets initialement séronégatifs pour le rotavirus (titre d'anticorps IgA < 20 U/ml [par méthode ELISA]) ayant un titre sérique d'anticorps IgA contre le rotavirus ≥ 20 U/ml un à deux mois après la seconde dose de vaccin ou de placebo sont respectivement de 77,9 % à 100 % et de 0,0 % à 17,1 %. Dans trois études comparatives contrôlées, la réponse immunitaire induite par Rotarix sous forme liquide a été comparable à celle induite par Rotarix sous forme lyophilisée.
Dans une étude clinique menée en Afrique, la réponse immunitaire a été évaluée chez 332 nourrissons qui ont reçu Rotarix (N = 221) ou un placebo (N = 111) selon un schéma d'administration en 2 doses (à l'âge de 10 et 14 semaines) ou en 3 doses (à l'âge de 6, 10 et 14 semaines). Les pourcentages de sujets qui étaient initialement séronégatifs pour le rotavirus (titre d'anticorps IgA < 20 U/ml [par méthode ELISA]) ayant un titre sérique d'anticorps IgA contre le rotavirus ≥ 20 U/ml un mois après la dernière dose de vaccin ou de placebo ont été respectivement de 58,4 % (schémas combinés) et 22,5 %.

Réponse immunitaire chez les nourrissons prématurés
Dans une étude clinique menée chez des nourrissons prématurés nés à un âge gestationnel d'au moins 27 semaines, l'immunogénicité de Rotarix a été évaluée dans un sous-ensemble de 147 sujets et les données ont montré que Rotarix est immunogène dans cette population : 85,7 % (IC à 95 % : 79,0 ; 90,9) des sujets avaient un titre sérique d'anticorps IgA contre le rotavirus ≥ 20 U/ml (par méthode ELISA) un mois après la seconde dose de vaccin.

Efficacité
Dans des études observationnelles, l'efficacité du vaccin a été démontrée contre les gastro-entérites sévères nécessitant une hospitalisation causées par les génotypes de rotavirus fréquents G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8], ainsi que par les génotypes de rotavirus moins fréquents G9P[4] et G9P[6]. Toutes ces souches sont circulantes à l'échelle planétaire.

Tableau 5 : Efficacité après deux doses du vaccin pour prévenir les GE à RV nécessitant une hospitalisation

Pays Période		Tranche d'âge	N [1] (cas/témoins)	Souche	Efficacité (%) [IC à 95 %]
	Pays à revenu élevé				
Belgique 2008-2010[2]		< 4 ans 3-11 mois	160/198	Toutes	90 [81 ; 95] 91 [75 ; 97]
		< 4 ans	41/53	G1P[8]	95 [78 ; 99]
		< 4 ans 3-11 mois	80/103	G2P[4]	85 [64 ; 94] 83 [~~11~~ 22 ; 96] [3]
		< 4 ans	12/13	G3P[8]	87* [< 0 ; 98][3]
		< 4 ans	16/17	G4P[8]	90 [19 ; 99] [3]
Singapour 2008-2010[2]		< 5 ans	136/272	Toutes	84 [32 ; 96]
			89/89	G1P[8]	91 [30 ; 99]
Taïwan 2009-2011		< 3 ans	184/1 623[4]	Toutes G1P[8]	92 [75 ; 98] 95 [69 ; 100]
Etats-Unis 2010-2011		< 2 ans	85/1 062[5]	Toutes G1P[8] G2P[4]	85 [73 ; 92] 88 [68 ; 95] 88 [68 ; 95]
		8-11 m		Toutes	89 [48 ; 98]
Etats-Unis 2009-2011		< 5 ans	74/255[4]	Toutes	68 [34 ; 85]
	Pays à revenu intermédiaire				
Bolivie 2010-2011		< 3 ans 6-11 m	300/974	Toutes	77 [65 ; 84][6] 77 [51 ; 89]
		< 3 ans 6-11 m		G9P[8]	85 [69 ; 93] 90 [65 ; 97]
		< 3 ans		G3P[8] G2P[4] G9P[6]	93 [70 ; 98] 69 [14 ; 89] 87 [19 ; 98]
Brésil 2008-2011		< 2 ans	115/1 481	Toutes G1P[8] G2P[4]	72 [44 ; 85][6] 89 [78 ; 95] 76 [64 ; 84]
Brésil 2008-2009[2]		< 3 ans 3-11 mois	249/249[5]	Toutes	76 [58 ; 86] 96 [68 ; 99]
		< 3 ans 3-11 mois	222/222[5]	G2P[4]	75 [57 ; 86] 95 [66 ; 99][3]
Salvador 2007-2009		< 2 ans 6-11 mois	251/770[5]	Toutes	76 [64 ; 84][6] 83 [68 ; 91]
Guatemala 2012-2013		< 4 ans	ND[7]	Toutes	63 [23 ; 82]
Mexique 2010		< 2 ans	9/17[5]	G9P[4]	94 [16 ; 100]
	Pays à faible revenu				
Malawi 2012-2014		< 2 ans	81/286[5]	Toutes	63 [23 ; 83]

* Non statistiquement significatif ($p \geq 0,05$). Ces données doivent être interprétées avec prudence.
(1) Le nombre de cas ayant reçu le schéma de vaccination complet (2 doses) et de cas et de témoins non vaccinés est indiqué.
(2) Etudes menées par GSK
(3) Données d'une analyse post hoc
(4) L'efficacité du vaccin a été calculée en utilisant des témoins hospitalisés négatifs pour le rotavirus (les estimations pour Taïwan ont été calculées en utilisant des témoins hospitalisés négatifs pour le rotavirus et des témoins hospitalisés ne présentant pas de diarrhée).
(5) L'efficacité du vaccin a été calculée en utilisant des témoins recrutés dans le voisinage.

(6) Chez les sujets n'ayant pas reçu le schéma de vaccination complet, l'efficacité après une dose a été comprise entre 51 % (IC à 95 % :26 ; 67, Salvador) et 60 % (IC à 95 % : 37 ; 75, Brésil).
(7) ND : non disponible. L'efficacité du vaccin a été estimée sur la base de 41 cas ayant reçu le schéma de vaccination complet et 175 témoins ayant reçu le schéma de vaccination complet.

Impact sur la mortalité[§]

Les études d'impact de Rotarix menées au Panama, au Brésil et au Mexique ont montré une diminution de la mortalité par diarrhée de toute cause allant de 17 % à 73 % chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans les 2 à 4 ans suivant l'introduction du vaccin.

Impact sur les hospitalisations[§]

Dans l'étude rétrospective d'une base de données belge réalisée chez des enfants âgés de 5 ans ou moins, l'impact direct et indirect de la vaccination avec Rotarix sur les hospitalisations liées à une infection par le rotavirus a été de 64 % (IC à 95 % : 49 ; 76) à 80 % (IC à 95 % : 77 ; 83) deux ans après l'introduction du vaccin. Des études similaires menées en Arménie, en Australie, au Brésil, au Canada, au Salvador et en Zambie ont montré une réduction des hospitalisations de 45 à 93 % entre 2 et 4 ans après l'introduction du vaccin.

De plus, neuf études d'impact sur les hospitalisations pour diarrhée de toute cause menées en Afrique et en Amérique latine ont montré une réduction de 14 à 57 % entre 2 et 5 ans après l'introduction du vaccin.

[§]REMARQUE : les études d'impact visent à établir une relation temporelle, mais non une relation causale, entre la maladie et la vaccination. Les fluctuations naturelles de l'incidence de la maladie peuvent également influer sur l'effet temporel observé.

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

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Durée de conservation
La date de péremption est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.
Après ouverture, le vaccin doit être utilisé immédiatement.

Précautions particulières de conservation
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
La congélation n'est pas recommandée pour la conservation. Néanmoins, si le vaccin a été conservé par inadvertance à -20°C pendant 12 heures au maximum, les données de stabilité générées indiquent que le vaccin conserve son efficacité.
Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur
Suspension **buvable** (1,5 ml) dans un tube souple (polyéthylène) avec une membrane et un capuchon (polypropylène). Boîtes de 1, 10 ou 50. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières de manipulation et d'élimination
Le vaccin se présente sous forme d'un liquide limpide et incolore, exempt de particules visibles, pour administration **orale.**
Le vaccin est prêt à l'emploi (aucune reconstitution ou dilution n'est requise).
Le vaccin doit être administré **par voie orale** et ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou solutions.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. En cas de non-conformité, jeter le vaccin.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Instructions pour l'administration du vaccin :

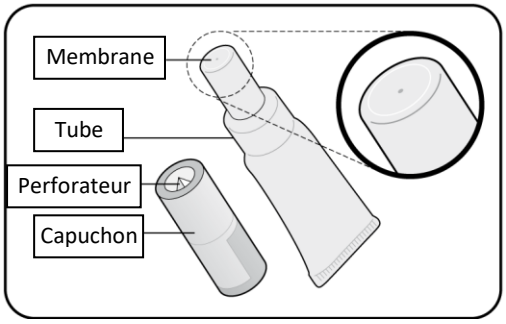
Veuillez lire intégralement ces instructions avant d'administrer le vaccin.

A Ce que vous devez faire avant d'administrer Rotarix

- Vérifiez la date de péremption.
- Vérifiez que le tube n'est pas endommagé et qu'il n'a pas déjà été ouvert.
- Vérifiez que le liquide est limpide et incolore et qu'il ne contient pas de particules.

Si vous remarquez la moindre anomalie, n'utilisez pas le vaccin.

- Ce vaccin est administré par voie orale, directement à partir du tube.
- Il est prêt à l'emploi - vous n'avez pas besoin de le mélanger avec un autre produit.



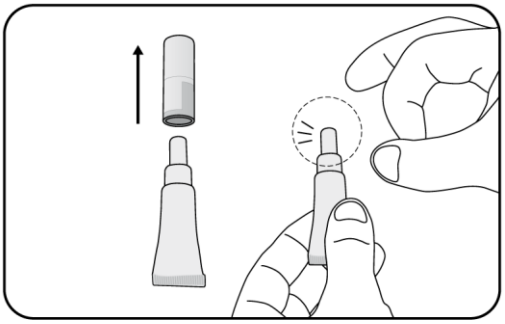
B Préparation du tube

1. Retirez le capuchon

- Gardez le capuchon - vous en avez besoin pour percer la membrane.
- Tenez le tube en position verticale.

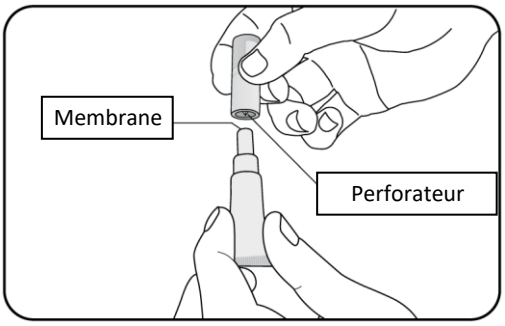
2. Tapotez la partie supérieure du tube à plusieurs reprises afin d'éliminer tout liquide pouvant y être présent

- Eliminez tout liquide éventuellement présent dans la partie la plus fine du tube en tapotant juste en dessous de la membrane.



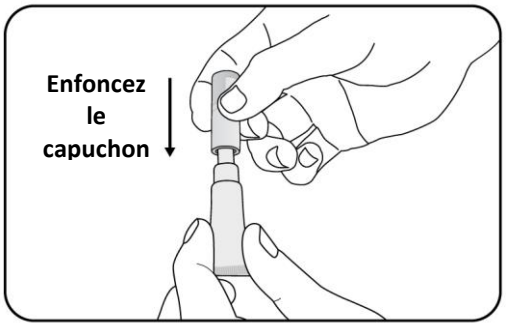
3. Positionnez le capuchon pour ouvrir le tube

- Gardez le tube en position verticale.
- Saisissez le tube par les côtés.
- Il y a un petit perforateur au centre de la partie supérieure du capuchon.
- Retournez le capuchon à l'envers (180°).



4. Ouvrez le tube

- Vous ne devez pas faire tourner le capuchon, mais juste l'enfoncer dans la membrane pour la perforer.
- Ensuite, relevez le capuchon.



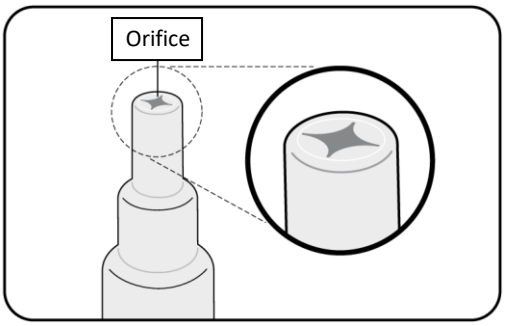
C Vérification de l'ouverture correcte du tube

1. Vérifiez que la membrane est perforée

- Il doit y avoir un orifice à l'extrémité supérieure du tube.

2. Que faire si la membrane n'est pas perforée

- Si la membrane n'est pas perforée, retournez à la section B et répétez les étapes 2, 3 et 4.



D Administration du vaccin

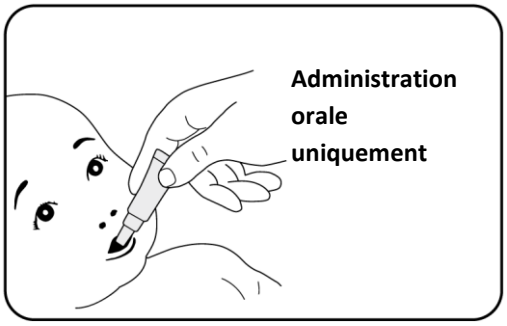
- Une fois le tube ouvert, vérifiez que le liquide est limpide et incolore et qu'il ne contient pas de particules.
  Si vous remarquez la moindre anomalie, n'utilisez pas le vaccin.
- Administrez le vaccin immédiatement.

1. Positionnez l'enfant pour lui donner le vaccin

- Faites asseoir l'enfant en l'inclinant légèrement vers l'arrière.

2. Administrez le vaccin

- Administrez le liquide dans la bouche de l'enfant, vers la face interne de la joue, en pressant délicatement le tube.
- Il se peut que vous ayez à presser le tube plusieurs fois afin de faire sortir la totalité du liquide - ce n'est pas grave si une goutte reste dans l'embout du tube.

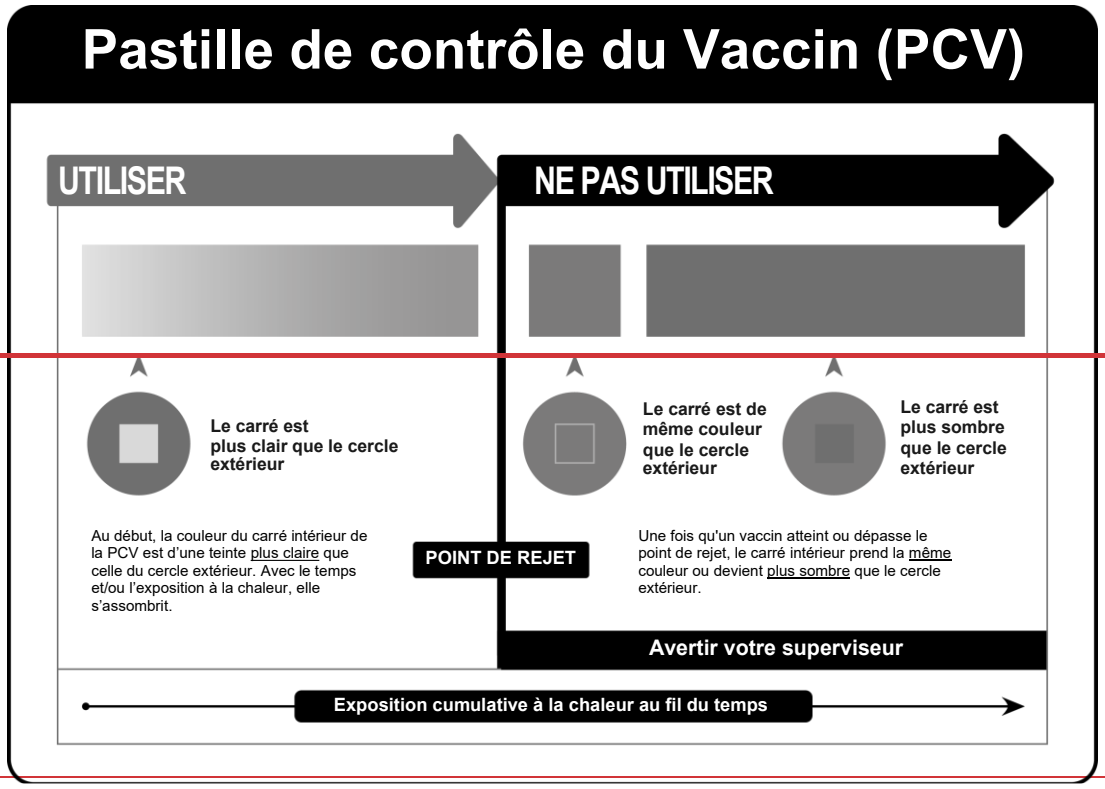


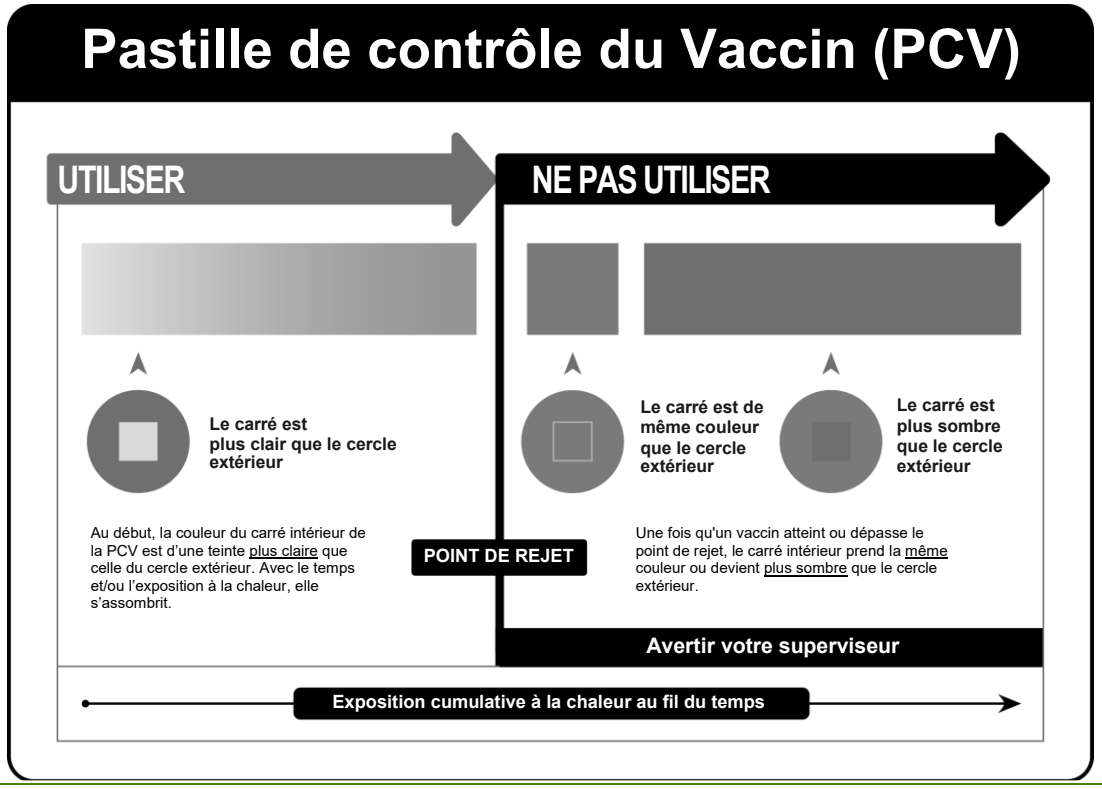
Jetez le tube vide et le capuchon dans un récipient pour déchets biologiques approuvé conformément à la réglementation locale.

Pastille de contrôle du vaccin (voir l'infographie de la PCV à la fin de la notice)
La Pastille de Contrôle du Vaccin (PCV) fait partie de l'étiquette utilisée pour tous les lots de Rotarix fournis par GlaxoSmithKline Biologicals. Le point de couleur qui figure sur l'étiquette du tube est une « PCV ». C'est une pastille sensible à la température au cours du temps qui donne une indication de l'exposition cumulée à la chaleur par le tube et qui avertit l'utilisateur lorsque l'exposition à la chaleur peut avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

L'interprétation de la PCV est simple. Contrôler le carré intérieur : la couleur change progressivement. Tant que la couleur du carré intérieur est plus claire que celle du cercle- extérieur, le vaccin peut être utilisé. Lorsque le carré intérieur est de la même couleur ou plus foncé que le cercle extérieur, le tube doit être éliminé.

Il est absolument essentiel de veiller à ce que les conditions de conservation indiquées ci-dessus (notamment la chaîne du froid) soient respectées. GlaxoSmithKline Biologicals n'assumera aucune responsabilité si Rotarix n'a pas été conservé conformément à ces instructions de conservation.





Pour des renseignements supplémentaires, veuillez vous adresser au fabricant.

Les marques déposées sont détenues, en pleine propriété ou sous licence, par le groupe GSK.

WHO Product Information Version number: GDS-18 / WHO PI 09 / Date: 27/07/2022 ©2022 GSK group of companies or its licensor
Manufacturer: *GlaxoSmithKline Biologicals s.a.* Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium. Tel : (32) 2 656 81 11