

Rotarix™

Vaccin contre le rotavirus

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (1,5 ml) contient :

Souche RIX4414 de rotavirus humain vivant atténué

pas moins de 10^{6,0} DICC₅₀

FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension **buvable**.

Le vaccin est un liquide incolore et limpide.

DONNEES CLINIQUES

Indications

Rotarix™ est indiqué dans la prévention de la gastro-entérite provoquée par le rotavirus (*voir sections Mises en garde et précautions et Pharmacodynamique*).

Posologie et mode d'administration

Posologie

Le protocole vaccinal comprend deux doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines. Les doses doivent être espacées d'au moins 4 semaines. Le protocole vaccinal doit être terminé à l'âge de 24 semaines.

Rotarix™ peut être administré à la même posologie aux nourrissons prématurés (*voir sections Effets indésirables et Pharmacodynamique*).

Lors des essais cliniques, on a observé de rares cas où le vaccin était recraché ou régurgité. Aucune dose de remplacement n'a été administrée dans ces circonstances. Toutefois, dans le cas peu probable où un nourrisson recrache ou régurgite la plus grande partie de la dose de vaccin, il est possible d'administrer une dose de remplacement lors de la même consultation en rapport avec la vaccination.

Chez les nourrissons qui ont reçu une première dose de *Rotarix™* il est fortement recommandé de terminer le schéma à 2 doses avec *Rotarix™*.

Mode d'administration

Rotarix™ est destiné à être administré uniquement par voie **orale**.

ROTARIX™ NE DOIT EN AUCUN CAS ETRE INJECTE.

Il n'existe aucune restriction concernant la prise d'aliments ou de liquides, notamment le lait maternel, par le nourrisson avant ou après la vaccination.

Selon les données issues des études cliniques, l'allaitement ne diminue pas la protection contre les gastro-entérites à rotavirus conférée par *Rotarix™*. Par conséquent, l'allaitement maternel peut être poursuivi pendant le programme de vaccination.

Pour des instructions pour l'administration, *consulter la section «Mode d'emploi / de manipulation»*.

Contre-indications

Rotarix™ ne doit pas être administré chez les sujets ayant présenté une hypersensibilité à la suite d'une administration antérieure du vaccin **Rotarix™** ou présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin (*voir sections Composition Qualitative et Quantitative et Liste des excipients*).

Sujets ayant des antécédents d'invagination intestinale.

Sujets présentant une malformation congénitale non corrigée du tractus gastro-intestinal (telle qu'un diverticule de Meckel) qui les prédisposerait à l'invagination intestinale.

Sujets présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) (*voir section Effets indésirables*).

Mises en garde et précautions

Selon les bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée de l'étude des antécédents médicaux (notamment en ce qui concerne les vaccinations antérieures et la survenue possible d'événements indésirables) et d'un examen clinique.

Comme pour les autres vaccins, l'administration de **Rotarix™** doit être différée chez les sujets atteints d'infections fébriles sévères aiguës. Cependant, la vaccination ne doit pas être reportée en présence d'une infection bénigne, notamment en cas de rhume.

L'administration de **Rotarix™** doit être différée chez les sujets souffrant de diarrhées ou de vomissements.

Il n'existe pas de données concernant l'efficacité et l'innocuité de **Rotarix™** chez les nourrissons atteints d'une pathologie gastro-intestinale. L'administration de **Rotarix™** peut être envisagée avec précaution chez ces nourrissons lorsque le médecin considère que le fait de différer le vaccin comporte un plus grand risque.

Le risque d'invagination intestinale a été évalué dans une grande étude de tolérance (incluant 63 225 nourrissons) menée en Amérique Latine et en Finlande. Dans cette étude clinique, il n'a pas été observé un risque accru d'invagination intestinale après l'administration de **Rotarix™** par rapport au placebo.

Cependant, les études de tolérance après la mise sur le marché indiquent une augmentation transitoire de l'incidence d'invagination intestinale après la vaccination, essentiellement dans les 7 jours suivant l'administration de la première dose et, dans une moindre mesure, après la seconde dose. L'incidence globale d'invagination intestinale reste rare. L'effet de **Rotarix™** sur l'incidence globale d'invagination intestinale n'a pas été établi.

A titre de précaution, les professionnels de la santé doivent surveiller tous les symptômes évocateurs d'une invagination intestinale (douleurs abdominales intenses, vomissements persistants, selles sanglantes, distension abdominale et/ou fièvre élevée). Il convient de recommander aux parents/tuteurs de signaler immédiatement ces symptômes.

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

Rotarix™ ne doit être administré chez les nourrissons immunodéprimés, y compris les nourrissons sous traitement immunosuppresseur, qu'après une évaluation soignée des bénéfices et risques potentiels (*voir section Pharmacodynamique*).

L'excrétion du virus vaccinal dans les selles après vaccination est connue et dure 10 jours en moyenne, avec un pic d'excrétion vers le 7^{ème} jour (*voir section Pharmacodynamique*).

Dans les études cliniques, des cas de transmission du virus vaccinal excrété à des sujets séronégatifs en contact avec les sujets vaccinés ont été observés et n'ont pas entraîné de symptômes cliniques. **RotarixTM** doit être administré avec prudence chez les nourrissons en contact proche avec des sujets immunodéprimés, tels que les sujets atteints d'un cancer ou présentant un déficit immunitaire ou les sujets sous traitement immunosuppresseur. Les personnes en contact avec des nourrissons récemment vaccinés doivent observer des règles d'hygiène strictes (notamment se laver les mains) après avoir changé les couches de l'enfant.

Comme pour tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas obtenue chez tous les sujets vaccinés (*voir section Pharmacodynamique*).

L'ampleur de la protection que **RotarixTM** pourrait conférer contre des souches du rotavirus qui n'étaient pas en circulation lors des études cliniques n'est pas connue actuellement (*voir section Pharmacodynamique*).

RotarixTM ne protège pas contre les gastro-entérites provoquées par des pathogènes autres que le rotavirus.

ROTARIXTM NE DOIT EN AUCUN CAS ETRE INJECTE.

Interactions

RotarixTM peut être administré en même temps que les vaccins monovalents ou combinés suivants [y compris les vaccins hexavalents (DTPa-VHB-VPI/Hib)] : vaccin anti-diphtérie-tétanos-coqueluche à germes entiers (DTPe), vaccin anti-diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTPa), vaccin contre *Haemophilus influenzae* type b (Hib), vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI), vaccin contre l'hépatite B (VHB), vaccin conjugué anti-pneumococcique et vaccin conjugué anti-méningococcique du groupe C. Des études cliniques ont montré que les réponses immunitaires et les profils d'innocuité des vaccins administrés n'étaient pas altérés.

L'administration concomitante de **RotarixTM** et du vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) ne modifie pas la réponse immunitaire des antigènes du virus de la polio. Bien que l'administration concomitante du VPO puisse faiblement réduire la réponse immunitaire au vaccin contre le rotavirus, il a été démontré que la protection clinique contre les gastro-entérites sévères à rotavirus était maintenue.

Grossesse et allaitement

RotarixTM n'est pas destiné à être administré aux adultes. Pour cette raison, il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation du vaccin pendant la grossesse ou l'allaitement et aucune étude de reproduction n'a été menée chez l'animal.

Effets sur la conduite et l'utilisation de machines

RotarixTM n'est pas destiné à être administré aux adultes.

Effets indésirables

Données des études cliniques

La convention présentée ci-dessous a été utilisée pour la classification des fréquences :

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est issu des données d'études cliniques menées avec les formulations lyophilisée ou liquide de **Rotarix™**.

Dans un total de quatre études cliniques, 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.

Dans un total de vingt-trois études cliniques, environ 106 000 doses de **Rotarix™** (formulation lyophilisée ou liquide) ont été administrées à environ 51 000 nourrissons.

Dans trois études cliniques contrôlées contre placebo au cours desquelles **Rotarix™** a été administré seul (l'administration des vaccins pédiatriques de routine a été différée), 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 avec la seconde dose.

Dans une analyse combinée de dix-sept études cliniques contrôlées contre placebo incluant des études au cours desquelles **Rotarix™** a été co-administré avec les vaccins pédiatriques de routine (voir section *Interactions*), les effets indésirables suivants (recueillis 31 jours après la vaccination) ont été considérés comme ayant une relation causale possible avec la vaccination.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : diarrhée

Peu fréquent : flatulence, douleur abdominale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : dermatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : irritabilité

Le risque d'invagination intestinale a été évalué dans une grande étude de tolérance, réalisée en Amérique Latine et en Finlande et dans laquelle 63 225 sujets ont été inclus. Cette étude n'a mis en évidence aucun risque accru d'invagination intestinale dans le groupe **Rotarix™** par rapport au groupe placebo comme le montre le tableau ci-après.

	Rotarix™	Placebo	Risque relatif (IC à 95 %)
Invagination intestinale dans les 31 jours suivant l'administration de :	N = 31673	N = 31552	
Première dose	1	2	0,50 (0,07 ; 3,80)
Deuxième dose	5	5	0,99 (0,31 ; 3,21)
Invagination intestinale jusqu'à l'âge de un an :	N = 10159	N = 10010	

Première dose jusqu'à l'âge de un an	4	14	0,28 (0,10 ; 0,81)
--------------------------------------	---	----	--------------------

IC : intervalle de confiance

Sécurité d'emploi chez les nourrissons prématurés

Dans une étude clinique, 1 009 nourrissons prématurés ont reçu la formulation lyophilisée de **RotarixTM** ou le placebo (198 nés entre 27 à 30 semaines de grossesse et 801 nés entre 31 à 36 semaines de grossesse). 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 **RotarixTM** comparé à 6,8 % chez les nourrissons ayant reçu le placebo. Des taux similaires d'autres événements indésirables ont été observés chez les nourrissons ayant reçu **RotarixTM** ou le placebo. Aucun cas d'invagination intestinale n'a été rapporté.

Données de pharmacovigilance

Affections gastro-intestinales :

Rare : hématochésie, gastro-entérite avec excrétion du virus vaccinal chez des nourrissons présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS).

Très rare : invagination intestinale (voir section Mises en garde et précautions)

Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été déclarés. En général, le profil des effets indésirables signalé dans ces cas était similaire à celui observé après l'administration de la dose recommandée de **RotarixTM**.

DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique : vaccins viraux, code ATC : J07BH01

Pharmacodynamique

Efficacité protectrice

Dans les essais cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastro-entérites à rotavirus des génotypes les plus courants G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] et G9P[8] et contre les génotypes peu courants de rotavirus G8P[4] (gastro-entérites sévères) et G12P[6] (toutes gastro-entérites). Toutes ces souches sont en circulation à travers le monde.

L'efficacité protectrice conférée par **RotarixTM** sous forme lyophilisée contre les gastro-entérites de tout grade et contre les gastro-entérites sévères à rotavirus a été évaluée en Europe, en Amérique Latine, en Afrique et en Asie.

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 administration de deux doses de *Rotarix*TM, l'efficacité protectrice du vaccin observée lors des études conduites en Europe et en Amérique Latine pendant la première et la deuxième année de vie combinées est présentée dans le tableau 1 et le tableau 2 :

Tableau 1: Etude conduite en Europe: 1ère et 2ème année de vie combinées (RotarixTM N=2572; Placebo N=1302 (§))

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 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 : 1ère et 2ème année de vie combinées (RotarixTM N=7205; Placebo N=7081 (§))

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 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 la souche G2P[4] était très faible.

Une analyse groupée de quatre études d'efficacité a montré une efficacité de 71,4% (IC à 95% : 20,1; 91,1) contre les gastro-entérites sévères (score de Vesikari \geq 11) dues au rotavirus de souche G2P[4].

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

Efficacité protectrice en Afrique

Une étude clinique menée en Afrique chez plus de 4 900 sujets a évalué *Rotarix*TM 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 suffisante 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 : 1ère année de vie – résultats combinés (*Rotarix*TM N=2974; Placebo N=1443 (§))

Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères [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;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)
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;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 ($P \geq 0,05$). 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*TM 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*TM est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Etude menée en Asie : efficacité jusqu'à l'âge de 2 et 3 ans (*Rotarix*TM N=5263 ; Placebo N=5256 (§))

	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]	100,0 (80,8 ; 100,0)	100,0 (84,8 ; 100,0)
G2P[4]	100,0* (< 0 ; 100,0)	100,0* (< 0 ; 100,0)
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 ($P \geq 0,05$). Ces données doivent être interprétées avec prudence

Réponse immunitaire

Dans différentes études cliniques réalisées en Europe, Amérique Latine et Asie, 1 957 nourrissons ont reçu *Rotarix*TM sous forme lyophilisée et 1 006 nourrissons ont reçu un placebo selon différents schémas de vaccination. Le pourcentage 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 ≥ 20 U/ml un ou deux mois après la deuxième dose de vaccin ou de placebo s'étend de 77,9% à 100% et de 0% à 17,1% respectivement. Dans le cadre de trois études comparatives, la réponse immunitaire induite par **RotarixTM** sous forme liquide a été comparable à celle induite par **RotarixTM** sous forme lyophilisée. Dans une étude clinique menée en Afrique, la réponse immunitaire a été évaluée chez 332 nourrissons qui ont reçu **RotarixTM** (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 du vaccin ou du placebo ont été respectivement de 58,4 % (schémas combinés) et 22,5 %.

Réponse immunitaire chez les prématurés

Dans une étude clinique menée chez des nourrissons prématurés avec la formulation lyophilisée, **RotarixTM** s'est avéré immunogène : 85,7 % des sujets ont atteint des titres d'anticorps IgA anti-rotavirus ≥ 20 U/ml (par la méthode ELISA) un mois après la seconde dose de vaccin.

Sécurité d'emploi chez les nourrissons présentant une infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH)

Dans une étude clinique, 100 nourrissons infectés par le VIH ont reçu la formulation lyophilisée de **RotarixTM** ou le placebo. Le profil de tolérance a été comparable entre les nourrissons ayant reçu **RotarixTM** ou le placebo.

Excrétion du vaccin

Une excrétion du virus vaccinal dans les selles se produit après la vaccination et dure 10 jours en moyenne, avec un pic d'excrétion vers le 7ème jour. Des particules virales antigéniques détectées par la méthode ELISA ont été retrouvées dans 50 % des selles après la première dose et 4 % des selles après la deuxième dose. La recherche d'une souche vaccinale vivante présente dans ces selles s'est avérée positive dans 17% des cas.

Dans 2 essais comparatifs contrôlés, l'élimination du vaccin après vaccination par **RotarixTM** sous forme liquide était comparable à celle observée après vaccination par **RotarixTM** sous forme lyophilisée.

Efficacité

Dans les études observationnelles, l'efficacité du vaccin a été démontrée contre les gastro-entérites sévères nécessitant une hospitalisation, causées par les génotypes courants de rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8] et G9P[8], ainsi que contre celles causées par les génotypes moins courants de rotavirus G9P[4] et G9P[6]. Toutes ces souches sont en circulation à travers le monde.

Le tableau 5 présente les résultats de plusieurs études cas-témoins appariés menées pour évaluer l'efficacité de **RotarixTM** contre les gastro-entérites à rotavirus sévères nécessitant une hospitalisation.

Tableau 5 : Efficacité contre les gastro-entérites à rotavirus sévères nécessitant une hospitalisation

Pays	Age	N	Efficacité après 2 doses

		(cas/ témoins)	Hospitalisations dues au RV	
			Souche	Efficacité (%) [IC à 95%]
Pays à revenu élevé				
Belgique	< 4 ans	160/198	Toutes G1P[8] G2P[4]	90 [81 ; 95] 95 [78 ; 99] 85 [64 ; 94]
	3-11 mois		Toutes G2P[4]	91 [75 ;97] 83 [11 ;96]
Singapour	< 5 ans	136/272	Toutes G1P[8]	84 [32 ; 96] 91 [30 ; 99]
Taïwan	< 3 ans	275/1623	Toutes G1P[8]	92 [75 ;98] 95 [69 ;100]
USA	< 2 ans	85/1062	Toutes G1P[8] G2P[4]	85 [73 ;92] 88 [68 ;95] 88 [68 ;95]
	8-11 m		Toutes	89 [48 ;98]
USA	< 5 ans	74/255	G3P[8]	68 [34;85]
Pays à revenu intermédiaire				
Bolivie	< 3 ans	300/974	Toutes G9P[8] G3P[8] G2P[4] G9P[6]	77 [65 ;84] 85 [69 ;93] 93 [70 ;98] 69 [14 ;89] 87 [19 ;98]
	6-11 m		Toutes G9P[8]	77 [51 ;89] 90 [65 ;97]
Brésil	< 2 ans	115/1481	Toutes G1P[8] G2P[4]	72 [44 ;85] 89 [78 ;95] 76 [64 ;84]
Brésil	< 3 ans	249/249	Toutes G2P[4]	76 [58 ;86] 75 [57 ;86]
	3-11 m		Toutes G2P[4]	96 [68 ;99] 95 [66 ;99]
Salvador	< 2	251/770	Toutes	76 [64 ; 84]*
	6-11 m	70		83 [68 ;91]
Mexique	< 2 ans	9/17	G9P[4]	94 [16 ;100]
Pays à faible revenu				
Malawi	< 2 ans	81/234	Toutes	63 [23 ;83]

* Chez les sujets qui n'avaient pas reçu le schéma de vaccination complet, l'efficacité après une dose a été de 51% (IC à 95% : 26 ; 67).

m: mois

Impact sur la mortalité^S

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 22% à 56% chez les enfants âgés de moins de 5 ans dans les 2 à 3 ans suivant l'introduction du vaccin.

Impact sur les hospitalisations[§]

Dans une étude rétrospective d'une base de données belge réalisée chez des enfants âgés de 5 ans et moins, l'impact direct et indirect de la vaccination avec **Rotarix™** sur les hospitalisations associées à l'infection par le rotavirus allait 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 au Brésil, en Australie et au Salvador ont montré une réduction des hospitalisations de respectivement 45 à 88%.

De plus, deux études d'impact sur les hospitalisations pour diarrhée de toute cause menées en Amérique latine ont montré une réduction de 38 à 40% quatre 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.

Pharmacocinétique

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

Essais cliniques

Voir rubrique « pharmacodynamique »

Données précliniques de sécurité

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Saccharose, adipate de sodium, Milieu d'Eagle Modifié par Dulbecco (DMEM), eau stérile

Du matériel de circovirus porcin de type 1 (PCV1) a été détecté dans le vaccin **Rotarix™**. Le PCV1 n'est pas connu pour être pathogène chez l'animal ni pour être responsable d'infections ou de maladies chez l'homme. Il n'existe aucune évidence indiquant que la présence du PCV1 entraîne un risque de sécurité.

Incompatibilités

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

Durée de conservation

La date de péremption du vaccin figure sur l'étiquette et sur l'emballage.

Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine, afin de protéger de la lumière.

Nature et contenu de la présentation

Suspension **buvable** de 1,5 ml dans un applicateur pour administration **orale** (de type I, Ph. Eur.) muni d'un bouchon piston (en caoutchouc butyle). Boîtes de 1, 5, 10, 25, 50 ou 100.

Mode d'emploi / de manipulation (voir fin de la notice)

Le vaccin se présente sous la forme d'un liquide limpide, incolore, exempt de particules visibles, pour administration **orale**.

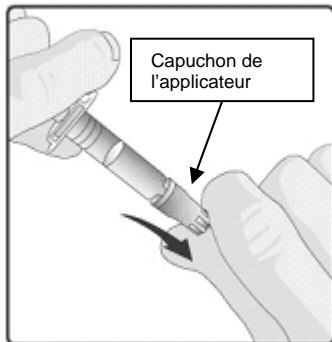
Le vaccin est prêt à l'emploi (aucune reconstitution ou dilution n'est nécessaire).

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, jetez le vaccin.

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

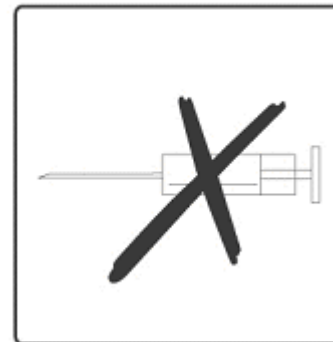
Instructions pour l'administration du vaccin :



1. Retirez le capuchon protecteur de l'embout de l'applicateur pour administration **orale**



2. Ce vaccin est destiné **uniquement à l'administration orale**. L'enfant doit être assis dans une position inclinée. Administrer par **voie orale** (dans la bouche de l'enfant sur la face interne de la joue) la totalité du contenu de l'applicateur pour administration **orale**.



3. **Ne pas injecter.**

Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans chaque pays.

Rotarix est un nom de marque des sociétés du groupe GSK.

Version number: GDS014/IP110/Date of issue:

©2016 GSK group of companies

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
89, rue de l'Institut - 1330 Rixensart
Belgium

Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00

ÉTIQUETAGE

Faute de place, il se peut que les informations fournies dans cette rubrique ne soient pas entièrement reprises dans les composants de conditionnement.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

APPLICATEUR ORAL

DÉNOMINATION COMMERCIALE DU VACCIN

Rotarix™

DÉNOMINATION COMMUNE

Vaccin contre le rotavirus

FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

GROUPE CIBLE

Usage pédiatrique

VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale
Ne pas injecter

NOMBRE DE DOSES

1 dose (1,5 ml)
5 x 1 dose (1,5 ml)
10 x 1 dose (1,5 ml)
25 x 1 dose (1,5 ml)
50 x 1 dose (1,5 ml)
100 x 1 dose (1,5 ml)

DESCRIPTION DE LA PRÉSENTATION

1 applicateur pour administration orale
5 applicateurs pour administration orale (1 dose)
10 applicateurs pour administration orale (1 dose)
25 applicateurs pour administration orale (1 dose)
50 applicateurs pour administration orale (1 dose)
100 applicateurs pour administration orale (1 dose)

COMPOSITION DU VACCIN

1 dose (1,5 ml) contient :
Souche RIX4414 de rotavirus humain vivant atténué : pas moins de 10^{6.0} DICC₅₀

Excipients : saccharose, adipate de sodium, Milieu d'Eagle modifié par Dulbecco (DMEM), eau stérile

CONDITIONS DE CONSERVATION

Cons. : 2°C - 8°C
Ne pas congeler
A conserver à l'abri de la lumière

INSTRUCTIONS D'UTILISATION ET DE MANIPULATION

Prêt à l'emploi
Aucune reconstitution nécessaire

MENTIONS LÉGALES

Produit médicamenteux soumis à prescription médicale
A conserver hors de la vue et de la portée des enfants
Consulter la notice avant utilisation

NOM ET ADRESSE COMPLETS DU FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgique

DÉCLARATION DE COPYRIGHT

©2016 GSK group of companies

MENTION DU NUMÉRO DE LOT, DE LA DATE DE FABRICATION ET DE LA DATE DE PÉREMPTION

LOT/MFD/EXP:

PROTECTION DE LA MARQUE COMMERCIALE

Rotarix is a trade mark of the GSK group of companies

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES COMPOSANTS DU CONDITIONNEMENT
PRIMAIRE (ÉTIQUETTE)**

APPLICATEUR ORAL

DÉNOMINATION COMMERCIALE DU VACCIN

Rotarix™

NOMBRE DE DOSES

1 dose (1,5 ml)

FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

DÉNOMINATION COMMUNE

Vaccin contre le rotavirus

VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale

CONDITIONS DE CONSERVATION

Cons. : 2°C - 8°C

Ne pas congeler

**MENTION DU NUMÉRO DE LOT, < DE LA DATE DE FABRICATION> ET DE LA DATE
DE PÉREMPTION**

LOT/MFD/EXP :

**NOM (+ VILLE ET PAYS) DU FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES
LOTS**

GSK Biologicals s.a. Rixensart - Belgium