

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rotarix **perorální** suspenze v předplněném **perorálním** aplikátoru

Rotarix **perorální** suspenze ve stlačitelné tubě

Rotarix **perorální** suspenze ve více-jednodávkových (5 jednotlivých dávek) stlačitelných tubách spojených proužkem

Živá rotavirová vakcína

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (1,5 ml) obsahuje:

Rotavirus RIX4414 humanum vivum attenuatum\*

ne méně než  $10^{6,0}$  CCID<sub>50</sub>

\*Pomnožený na Vero buňkách

Pomocná látka se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 073 mg sacharózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

**Perorální** suspenze v předplněném **perorálním** aplikátoru.

Rotarix je čirá bezbarvá tekutina.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí ve věku 6 až 24 týdnů za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotavirovou infekcí (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Rotarix se má podávat podle oficiálních doporučení.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávka se může podávat od 6 týdnů věku. Interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky očkování by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, ale očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku.

Předčasně narozeným dětem, které se narodily alespoň po 27. týdnu gestačního věku, lze Rotarix podat ve stejném dávkování (viz body 4.8 a 5.1).

V klinických zkouškách bylo vzácně pozorováno vyplivnutí nebo regurgitace vakcíny a v takových případech nebyla podána náhradní dávka. Pokud ale dojde k málo pravděpodobnému jevu, že dítě vyplivne nebo vyzvrátí většinu podané dávky vakcíny, je možné podat při stejné návštěvě jednu náhradní dávku.

Doporučuje se, aby děti, které dostaly jako první dávku vakcíny Rotarix, dokončily 2dávkové schéma vakcínou Rotarix. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti očkování, pokud byl Rotarix podán jako první dávka a jako druhá dávka byla podána jiná rotavirová vakcína či naopak.

#### *Pediatrická populace*

Rotarix se nemá podávat dětem ve věku nad 24 týdnů.

#### Způsob podání

Rotarix je určen pouze k **perorálnímu** podání.

### **Rotarix se za žádných okolností nesmí podat injekčně.**

Návod k podání je uveden v bodě 6.6.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersensitivita po předchozím podání rotavirových vakcín.

Intususcepce v anamnéze.

Osoby s nekorigovanou vrozenou malformací gastrointestinálního traktu, které by mohly být predisponovány ke vzniku intususcepce.

Subjekty s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID) (viz bod 4.8).

Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce není kontraindikací imunizace.

Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících průjmem nebo zvracením.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Podle správné klinické praxe by se před zahájením očkování měla sestavit anamnéza očkovaného zejména s ohledem na kontraindikace a klinické vyšetření.

Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti a účinnosti vakcíny Rotarix u dětí trpících gastrointestinálními nemocemi nebo poruchou růstu. U takových dětí se má podání vakcíny Rotarix s opatrností zvážit zvláště pokud, podle názoru lékaře, nepodání vakcíny znamená vyšší riziko.

Jako preventivní opatření by měli zdravotničtí pracovníci sledovat jakékoliv příznaky svědčící pro intususcepce (závažné bolesti břicha, úporné zvracení, krvavé stolice, nadmutí břicha a/nebo vysoká horečka), protože údaje z pozorovacích bezpečnostních studií ukazují zvýšení rizika výskytu intususcepce většinou během 7 dní po očkování rotaviry (viz bod 4.8). Při výskytu těchto příznaků by rodiče/opatrovníci měli být požádáni o okamžité hlášení takových příznaků zdravotnickým pracovníkům.

Pokyny pro jedince s predispozicí vzniku intususcepce jsou v bodě 4.3.

Nepředpokládá se, že by asymptomatické HIV infekce nebo HIV infekce s mírnými příznaky ovlivňovaly bezpečnost a účinnost vakcíny Rotarix. V klinické studii s omezeným počtem kojenců s asymptomatickou HIV infekcí nebo HIV infekcí s mírnými příznaky nebyly žádné zjevné problémy s bezpečností prokázány (viz bod 4.8).

Aplikace vakcíny Rotarix dětem se známým nebo suspektním deficitem imunity, včetně *in utero* expozice imunosupresivní léčbě, musí být založena na pečlivém zvážení potenciálních přínosů a rizik.

Je známo, že po vakcinaci dochází k vylučování viru z vakcíny stolicí, s maximem exkrece okolo 7. dne. Částice virového antigenu detekované testem ELISA byly nalezeny v 50 % stolic odebraných po první dávce lyofilizované formy vakcíny Rotarix a ve 4 % stolic odebraných po druhé dávce. Když byly tyto stolice testovány na přítomnost živého kmene vakcíny, bylo jich pozitivních jen 17 %. Ve dvou kontrolovaných komparativních studiích bylo po očkování tekutou formou vakcíny Rotarix vylučování viru vakcíny srovnatelné s vylučováním pozorovaným po očkování lyofilizovanou formou vakcíny Rotarix.

Byly pozorovány případy přenosu takto vyloučeného viru z vakcíny na séronegativní osoby, které byly v kontaktu s očkovánými jedinci, aniž by to vyvolalo nějaké klinické symptomy.

Rotarix by se měl podávat s opatrností u jedinců, kteří přicházejí do úzkého kontaktu s imunodeficitními osobami, jako jsou například osoby s nádorovým onemocněním nebo jinak imunokomprimované osoby nebo jedinci, kteří dostávají imunosupresivní terapii.

Osoby, které jsou v kontaktu s čerstvě očkovánými jedinci, by měly dodržovat osobní hygienu (např. mytí rukou po výměně dětských plen).

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážít, když se podávají dávky základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené ve  $\leq 28$ . týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost.

Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Protektivní imunitní odpovědi nemusí být dosaženo u všech očkováných (viz bod 5.1).

Rozsah ochrany, kterou by Rotarix mohl poskytnout vůči ostatním rotavirovým kmenům, které necirkulovaly v klinických studiích, není v současnosti znám. Klinické studie, z nichž byly získány údaje o účinnosti, byly prováděny v Evropě, ve Střední a v Jižní Americe, Africe a Asii (viz bod 5.1).

Rotarix nechrání proti gastroenteritidě způsobené jinými patogeny, než jsou rotaviry.

Data o použití vakcíny Rotarix k post-expoziční profylaxi nejsou k dispozici.

## **Rotarix se za žádných okolností nesmí podat injekčně.**

Vakcína obsahuje jako pomocnou látku sacharózu. Pacienti, kteří mají vzácné dědičné problémy s fruktózovou intolerancí, s glukózo-galaktózovou malabsorpcí nebo se sacharázo-isomaltázovou insuficiencí by neměli tuto vakcínu dostávat.

### **Sledovatelnost**

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Rotarix lze podat současně s kteroukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (celobuněčná) (DTPw), vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) (DTPa), vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV), vakcína proti hepatitidě B (HBV), konjugovaná pneumokoková vakcína a konjugovaná meningokoková vakcína

séroskopiny C. Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily podaných vakcín nebyly ovlivněny.

Současné podání vakcíny Rotarix a perorální vakcíny proti poliomyelitidě (OPV) neovlivňuje imunitní odpověď na polio antigeny. I když současné podání OPV může lehce snížit imunitní odpověď na rotavirovou vakcínu, v klinické studii zahrnující více než 4 200 osob, kterým byl podán Rotarix současně s OPV vakcínou se ukázalo, že klinická protekce proti vážné rotavirové gastroenteritidě zůstává zachována.

Nejsou žádná omezení týkající se konzumace potravy nebo tekutin, a to před ani po očkování dítěte.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Rotarix není určen k očkování dospělých. Nejsou dostupné údaje o použití vakcíny Rotarix během těhotenství a kojení.

Na základě údajů získaných v klinických studiích nesnižuje kojení ochranu proti rotavirové gastroenteritidě vyvolané vakcínou Rotarix. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **Přehled bezpečnostního profilu**

Níže prezentovaný bezpečnostní profil je založen na údajích z klinických studií vedených buď s lyofilizovanou nebo tekutou formou vakcíny Rotarix.

Celkově bylo ve čtyřech klinických studiích podáno přibližně 3 800 dávek vakcíny Rotarix v tekuté formě přibližně 1 900 kojencům. Tyto studie ukázaly, že bezpečnostní profil této tekuté formy je srovnatelný s lyofilizovanou formou.

Celkem bylo ve dvaceti třech klinických studiích podáno přibližně 51 000 kojencům zhruba 106 000 dávek vakcíny Rotarix (lyofilizované nebo tekuté formy).

Ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích (Finsko, Indie a Bangladéš), ve kterých byl Rotarix podáván samotný (podání běžných dětských vakcín bylo časově upraveno), nebyl výskyt a závažnost předem určených nežádoucích účinků (údaje získané 8 dní po očkování), průjmu, zvracení, ztráty chuti k jídlu, horečky, podrážděnosti a kašle/výtoku z nosu při srovnání skupiny dostávající Rotarix a skupiny dostávající placebo významně odlišný. Po podání druhé dávky nebylo pozorováno zvýšení výskytu nebo závažnosti těchto nežádoucích účinků.

Ve shromážděných analýzách ze sedmnácti placebem kontrolovaných klinických studií (Evropa, Severní Amerika, Latinská Amerika, Asie, Afrika) včetně klinických studií s vakcínou Rotarix, která byla podávána současně s běžnými dětskými vakcínami (viz bod 4.5) byly následující nežádoucí účinky (údaje získány 31 dní po očkování) zvažovány jako možné v návaznosti na očkování.

##### **Tabulkový výčet nežádoucích účinků**

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny podle následující četnosti výskytu:

Frekvence jsou definovány jako:

|             |                                      |
|-------------|--------------------------------------|
| Velmi časté | ( $\geq 1/10$ )                      |
| Časté       | ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )         |
| Méně časté  | ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )     |
| Vzácné      | ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ ) |

Velmi vzácné (< 1/10 000)

| Třídy orgánových systémů                   | Četnost výskytu | Nežádoucí účinky   |
|--|-----------------|--|
| Gastrointestinální poruchy                 | časté           | průjem   |
|  | méně časté      | bolest břicha, nadýmání  |
|  | velmi vzácné    | intususcepce (viz bod 4.4)   |
|  | není známo*     | hematochezie   |
|  | není známo*     | gastroenteritis s vylučováním viru vakcíny u dětí s těžkým kombinovaným imunodeficitem (SCID)  |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň               | méně časté      | dermatitida  |
|  | velmi vzácné    | kopřivka   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace  | časté           | podrážděnost   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | není známo*     | apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených ve ≤ 28. týdnu těhotenství) (viz bod 4.4). |

\* Jelikož byly tyto nežádoucí účinky hlášeny spontánně, není možné spolehlivě odhadovat jejich četnost.

### Popis některých nežádoucích účinků

#### Intususcepce

Data získaná z pozorovacích bezpečnostních studií provedených v několika zemích naznačují, že rotavirové vakcíny nesou zvýšené riziko vzniku intususcepce většinou během 7 dní po očkování. V těchto zemích bylo pozorováno až 6 dalších případů ze 100 000 kojenců při běžném výskytu 25 až 101 na 100 000 kojenců (mladších než jeden rok věku) za rok. Existují omezené údaje o menším zvýšení rizika po druhé dávce. Zůstává nejasné, zda rotavirové vakcíny ovlivňují celkový výskyt intususcepce na základě delších období sledování (viz bod 4.4).

### Další zvláštní skupiny populace

#### Bezpečnost u předčasně narozených dětí

V klinické studii byl 670 předčasně narozeným dětem v gestačním věku od 27 do 36 týdnů podán Rotarix a 339 bylo podáno placebo. První dávka jim byla podána od šesti týdnů po narození. Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 5,1 % dětí, které obdržely Rotarix, ve srovnání s 6,8 % dětí, které obdržely placebo. Srovnatelný poměr ostatních nežádoucích účinků byl pozorován u dětí, které obdržely Rotarix a u dětí, které obdržely placebo. Nebyly hlášeny žádné případy intususcepce.

#### Bezpečnost u dětí s infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV)

V klinické studii byl 100 dětem s HIV infekcí podán Rotarix nebo placebo. Bezpečnostní profil byl mezi dětmi, které obdržely Rotarix, a dětmi, které obdržely placebo, srovnatelný.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to

pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

Bylo hlášeno několik případů předávkování. Obecně, v těchto případech profil hlášených nežádoucích účinků byl podobný tomu, který se vyskytoval po podání doporučené dávky vakcíny Rotarix.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti rotavirovým průjmovým infekcím,  
ATC kód: J07BH01

##### Protektivní účinnost lyofilizované formy vakcíny Rotarix

V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené nejběžnějšími rotavirovými genotypy G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8]. Navíc byla prokázána účinnost proti vzácným rotavirovým genotypům G8P[4] (závažná gastroenteritida) a G12P[6] (jakákoliv gastroenteritida). Tyto kmeny cirkulují po celém světě.

V Evropě, Latinské Americe, Africe a Asii byly provedeny klinické studie, v nichž se hodnotila protektivní účinnost vakcíny Rotarix proti jakékoli a proti závažné rotavirové gastroenteritidě.

Závažnost gastroenteritidy byla definována podle dvou rozdílných kritérií:

- Vesikariho 20 bodové škály, v níž se při hodnocení plného klinického obrazu rotavirové gastroenteritidy bere v úvahu závažnost a trvání průjmu a zvracení, závažnost horečky a dehydratace stejně jako nutnost léčby  
nebo
- klinicky definovaných kritérií vytvořených podle kritérií Světové zdravotnické organizace (WHO).

Klinická protekce (ochrana) byla hodnocena ve skupině subjektů (ATP kohorta pro zjištění účinnosti), která zahrnovala všechny subjekty z ATP kohorty pro zjištění bezpečnosti, kteří byli ochotni zúčastnit se sledování účinnosti po stanovenou dobu.

##### Protektivní účinnost v Evropě

V klinické studii provedené v Evropě byl hodnocen Rotarix podávaný podle různých evropských schémat (2, 3 měsíce; 2, 4 měsíce; 3, 4 měsíce; 3, 5 měsíců) na 4 000 subjektech.

Protektivní účinnost pozorovaná po dvou dávkách vakcíny Rotarix během prvního a druhého roku života je uvedena v následující tabulce:

|  | <b>1. rok života</b><br>Rotarix n = 2 572<br>Placebo n = 1 302 |                            | <b>2. rok života</b><br>Rotarix n = 2 554<br>Placebo n = 1 294 |                            |
|--|--|----------------------------|--|----------------------------|
| <b>Účinnost vakcíny (%) proti jakékoliv a závažné rotavirové gastroenteritidě [95% CI]</b>       |  |                            |  |                            |
| <b>Genotyp</b>   | <b>Jakákoliv závažnost</b>                                     | <b>Závažná<sup>†</sup></b> | <b>Jakákoliv závažnost</b>                                     | <b>Závažná<sup>†</sup></b> |
| G1P[8]   | 95,6<br>[87,9; 98,8]   | 96,4<br>[85,7; 99,6]       | 82,7<br>[67,8; 91,3]   | 96,5<br>[86,2; 99,6]       |
| G2P[4]   | 62,0*<br>[< 0,0; 94,4]   | 74,7*<br>[< 0,0; 99,6]     | 57,1<br>[< 0,0; 82,6]  | 89,9<br>[9,4; 99,8]        |
| G3P[8]   | 89,9<br>[9,5; 99,8]  | 100<br>[44,8; 100]         | 79,7<br>[< 0,0; 98,1]  | 83,1*<br>[< 0,0; 99,7]     |
| G4P[8]   | 88,3<br>[57,5; 97,9]   | 100<br>[64,9; 100]         | 69,6*<br>[< 0,0; 95,3]   | 87,3<br>[< 0,0; 99,7]      |
| G9P[8]   | 75,6<br>[51,1; 88,5]   | 94,7<br>[77,9; 99,4]       | 70,5<br>[50,7; 82,8]   | 76,8<br>[50,8; 89,7]       |
| Kmeny s genotypem P[8]   | 88,2<br>[80,8; 93,0]   | 96,5<br>[90,6; 99,1]       | 75,7<br>[65,0; 83,4]   | 87,5<br>[77,8; 93,4]       |
| Cirkulující rotavirové kmeny   | 87,1<br>[79,6; 92,1]   | 95,8<br>[89,6; 98,7]       | 71,9<br>[61,2; 79,8]   | 85,6<br>[75,8; 91,9]       |
| <b>Účinnost vakcíny (%) proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující lékařskou péči [95% CI]</b> |  |                            |  |                            |
| Cirkulující rotavirové kmeny   | 91,8<br>[84; 96,3]   |                            | 76,2<br>[63,0; 85,0]   |                            |
| <b>Účinnost vakcíny (%) proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci [95% CI]</b>  |  |                            |  |                            |
| Cirkulující rotavirové kmeny   | 100<br>[81,8; 100]   |                            | 92,2<br>[65,6; 99,1]   |                            |

<sup>†</sup> Závažná gastroenteritida byla definována se skóre  $\geq 11$  Vesikariho stupnice.

\* Statisticky nevýznamné ( $p \geq 0,05$ ). Tato data mají být interpretována s opatrností.

Účinnost vakcíny se během prvního roku života progresivně zvyšovala se zvyšující se závažností onemocnění, až dosáhla 100 % (95% CI: 84,7; 100) při Vesikariho skóre  $\geq 17$ .

#### Protektivní účinnost v Latinské Americe

Klinická studie provedená v Latinské Americe hodnotila Rotarix na více než 20 000 subjektech. Závažnost gastroenteritidy (GE) byla definována podle kritérií WHO. Protektivní účinnost vakcíny proti závažné rotavirové (RV) gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci a/nebo rehydratační terapii v lékařském zařízení a genotypově specifická účinnost vakcíny po dvou dávkách vakcíny Rotarix jsou uvedeny v následující tabulce:

| Genotyp                | Závažná rotavirová gastroenteritida† (první rok života)<br>Rotarix n = 9 009<br>Placebo n = 8 858 | Závažná rotavirová gastroenteritida† (druhý rok života)<br>Rotarix n = 7 175<br>Placebo n = 7 062 |
|------------------------|---|---|
|                        | Účinnost (%)<br>[95% CI]  | Účinnost (%)<br>[95% CI]  |
| Všechny RVGE           | 84,7<br>[71,7; 92,4]  | 79,0<br>[66,4; 87,4]  |
| G1P[8]                 | 91,8<br>[74,1; 98,4]  | 72,4<br>[34,5; 89,9]  |
| G3P[8]                 | 87,7<br>[8,3; 99,7]   | 71,9*<br>[< 0,0; 97,1]  |
| G4P[8]                 | 50,8##*<br>[< 0,0; 99,2]  | 63,1<br>[0,7; 88,2]   |
| G9P[8]                 | 90,6<br>[61,7; 98,9]  | 87,7<br>[72,9; 95,3]  |
| Kmeny s genotypem P[8] | 90,9<br>[79,2; 96,8]  | 79,5<br>[67,0; 87,9]  |

† Závažná rotavirová gastroenteritida byla definována jako epizoda průjmu s nebo bez zvracení, která vyžadovala hospitalizaci a/nebo rehydratační léčbu v léčebném zařízení (kriterium WHO).

\* Statisticky nevýznamné ( $p \geq 0,05$ ). Tato data mají být interpretována s opatrností.

# Počty případů, na kterých byly založeny odhady účinnosti proti G4P[8], byly velmi malé (1 případ ve skupině vakcíny Rotarix a 2 případy ve skupině placebo).

Společná analýza výsledků z pěti studií účinnosti\* ukázala 71,4 % (95% CI: 20,1; 91,1) účinnost proti závažné rotavirové gastroenteritidě (Vesikariho skóre  $\geq 11$ ) způsobené rotavirem genotypu G2P[4] během prvního roku života.

\* V těchto studiích byly body odhadu a intervaly spolehlivosti následující:

100 % (95% CI: -1 858,0; 100), 100 % (95% CI: 21,1; 100) a 45,4 % (95% CI: -81,5; 86,6), 74,7 % (95% CI: -386,2; 99,6). Pro zbývající studii nebyl dostupný žádný bod odhadu.

#### Protektivní účinnost v Africe

Klinická studie provedená v Africe (Rotarix: n = 2 974; placebo: n = 1 443) hodnotila Rotarix, který byl podán dětem přibližně ve věku 10 a 14 týdnů (2 dávky), nebo ve věku 6, 10 a 14 týdnů (3 dávky). Účinnost vakcíny byla proti závažné rotavirové gastroenteritidě v průběhu prvního roku života 61,2 % (95 % CI: 44,0; 73,2). Protektivní účinek vakcíny (souhrnné dávky) pozorovaný proti jakýmkoliv a závažným rotavirovým gastroenteritidám je uveden v následující tabulce:



| <b>Genotyp</b>            | <b>Jakákoliv rotavirová gastroenteritida</b><br>Rotarix n = 2 974<br>placebo n = 1 443 | <b>Závažná rotavirová gastroenteritida†</b><br>Rotarix n = 2 974<br>placebo n = 1 443 |
|---------------------------|--|---|
|                           | <b>Účinnost (%)</b><br><b>[95% CI]</b>   | <b>Účinnost (%)</b><br><b>[95% CI]</b>  |
| G1P[8]                    | 68,3<br>[53,6; 78,5]   | 56,6<br>[11,8; 78,8]  |
| G2P[4]                    | 49,3<br>[4,6; 73,0]  | 83,8<br>[9,6; 98,4]   |
| G3P[8]                    | 43,4*<br>[< 0,0; 83,7]   | 51,5*<br>[< 0,0; 96,5]  |
| G8P[4]                    | 38,7*<br>[< 0,0; 67,8]   | 63,6<br>[5,9; 86,5]   |
| G9P[8]                    | 41,8*<br>[< 0,0; 72,3]   | 56,9*<br>[< 0,0; 85,5]  |
| G12P[6]                   | 48,0<br>[9,7; 70,0]  | 55,5*<br>[< 0,0; 82,2]  |
| Kmeny<br>s genotypem P[4] | 39,3<br>[7,7; 59,9]  | 70,9<br>[37,5; 87,0]  |
| Kmeny<br>s genotypem P[6] | 46,6<br>[9,4; 68,4]  | 55,2*<br>[< 0,0; 81,3]  |
| Kmeny<br>s genotypem P[8] | 61,0<br>[47,3; 71,2]   | 59,1<br>[32,8; 75,3]  |

† Závažná gastroenteritida byla definována se skóre  $\geq 11$  Vesikariho stupnice.

\* Statisticky nevýznamné ( $p \geq 0,05$ ). Tato data mají být interpretována s opatrností.

#### Trvalá účinnost až do 3 let věku v Asii

Klinická studie provedená v Asii (Hongkong, Singapur a Tchaj-wan) (celková skupina očkovaných: Rotarix: n = 5 359; placebo: n = 5 349) hodnotila Rotarix, který byl podán odlišnými schémata (ve věku 2, 4 měsíce; ve věku 3, 4 měsíce).

V průběhu prvního roku bylo, v období od 2 týdnů po druhé dávce až do věku jednoho roku, ve skupině očkované vakcínou Rotarix významně méně subjektů s hlášenou závažnou rotavirovou gastroenteritidou způsobenou cirkulujícím divokým kmenem RV ve srovnání se skupinou očkovanou placebem (0,0 % proti 0,3 %) se 100,0% účinností vakcíny (95% CI: 72,2; 100).

Protektivní účinnost po dvou dávkách vakcíny Rotarix proti závažné rotavirové gastroenteritidě sledované až do dvou let věku je uvedena v následující tabulce:

| <b>Účinnost až do 2 let věku</b><br>Rotarix n = 5 263<br>Placebo n = 5 256  |                   |
|---|-------------------|
| Účinnost vakcíny (%) proti závažným rotavirovým gastroenteritidám [95% CI]  |                   |
| Genotyp   | Závažnost†        |
| G1P[8]  | 100 [80,8; 100]   |
| G2P[4]  | 100* [< 0,0; 100] |
| G3P[8]  | 94,5 [64,9; 99,9] |
| G9P[8]  | 91,7 [43,8; 99,8] |
| Kmeny s genotypem P[8]  | 95,8 [83,8; 99,5] |
| Cirkulující rotavirové kmeny  | 96,1 [85,1; 99,5] |
| Účinnost vakcíny (%) proti rotavirovým gastroenteritidám vyžadujícím hospitalizaci a/nebo rehydratační léčbu ve zdravotnickém zařízení [95% CI] |                   |
| Cirkulující rotavirové kmeny  | 94,2 [82,2; 98,8] |

† Závažná gastroenteritida byla definována se skóre > 11 Vesikariho stupnice.

\* Statisticky nevýznamné ( $p \geq 0,05$ ). Tato data mají být interpretována s opatrností.

V průběhu třetího roku života nebyly ve skupině léčené vakcínou Rotarix ( $n = 4\,222$ ) žádné případy závažné RV gastroenteritidy proti 13 (0,3 %) ve skupině s placebem ( $n = 4\,185$ ). Účinnost vakcíny byla 100% (95% CI: 67,5; 100). Případy těžké RV gastroenteritidy byly způsobeny RV kmeny G1P [8], G2P [4], G3P [8] a G9P [8]. Výskyt závažných RV gastroenteritid spojených s jednotlivými genotypy byl příliš malý pro výpočet samotné účinnosti. Účinnost vakcíny proti závažným RV gastroenteritidám vyžadujícím hospitalizaci byla 100 % (95% CI: 72,4; 100).

#### Protektivní účinnost tekuté formy

Vzhledem k tomu, že imunitní odpověď pozorovaná po podání 2 dávek tekuté formy vakcíny Rotarix byla srovnatelná s imunitní odpovědí pozorovanou po podání 2 dávek lyofilizované formy vakcíny Rotarix, může být úroveň účinnosti zaznamenaná po podání lyofilizované formy extrapolována na tekutou formu.

#### Imunitní odpověď

Imunologický mechanismus, kterým Rotarix chrání proti rotavirové gastroenteritidě, není zcela znám. Závislost mezi protilátkovou odpovědí na očkování proti rotaviru a ochranou proti rotavirové gastroenteritidě nebyla stanovena.

V následující tabulce je ukázáno množství subjektů v procentech původně séronegativních na rotaviry (titry IgA protilátky < 20 U/ml) (podle ELISA) s titry sérových anti-rotavirových IgA protilátek  $\geq 20$  U/ml pozorovanými v různých studiích jeden až dva měsíce po druhé dávce vakcíny nebo placeba.

| Očkovací schéma                           | Země studie               | Vakcína |                         | Placebo |                         |
|---|---------------------------|---------|-------------------------|---------|-------------------------|
|   |                           | n       | % ≥ 20 U/ml<br>[95% CI] | n       | % ≥ 20 U/ml<br>[95% CI] |
| 2, 3 měsíce                               | Francie, Německo          | 239     | 82,8<br>[77,5; 87,4]    | 127     | 8,7<br>[4,4; 15,0]      |
| 2, 4 měsíce                               | Španělsko                 | 186     | 85,5<br>[79,6; 90,2]    | 89      | 12,4<br>[6,3; 21,0]     |
| 3, 5 měsíce                               | Finsko, Itálie            | 180     | 94,4<br>[90,0; 97,3]    | 114     | 3,5<br>[1,0; 8,7]       |
| 3, 4 měsíce                               | Česká republika           | 182     | 84,6<br>[78,5; 89,5]    | 90      | 2,2<br>[0,3; 7,8]       |
| 2, 3 až 4 měsíce                          | Latinská Amerika; 11 zemí | 393     | 77,9 %<br>[73,8; 81,6]  | 341     | 15,1 %<br>[11,7; 19,0]  |
| 10, 14 týdnů a 6, 10, 14 týdnů (souhrnně) | Severní Afrika, Malawi    | 221     | 58,4<br>[51,6; 64,9]    | 111     | 22,5<br>[15,1; 31,4]    |

Ve třech srovnávacích kontrolovaných studiích byla imunitní odpověď vyvolaná tekutou formou vakcíny Rotarix srovnatelná s imunitní odpovědí vyvolanou lyofilizovanou formou vakcíny Rotarix.

#### Imunitní odpověď u předčasně narozených dětí

Imunogenicitu vakcíny Rotarix byla v klinické studii s předčasně narozenými dětmi, které se narodily po alespoň 27. týdnu gestačního věku, stanovena u podskupiny 147 subjektů a bylo prokázáno, že Rotarix je v této populaci imunogenní: 1 měsíc po podání druhé dávky vakcíny dosáhlo titrů sérových anti-rotavirových IgA protilátek ≥ 20 U/ml (podle ELISA) 85,7 % subjektů (95% CI:79,0; 90,9).

#### Účinnost

V observačních studiích byla demonstrována účinnost vakcíny proti závažné gastroenteritidě vedoucí k hospitalizaci způsobené běžnými rotavirovými genotypy G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] a G9P [8], jakož i méně běžnými rotavirovými genotypy G9P [4] a G9P [6]. Všechny tyto kmeny cirkulují po celém světě.

#### Účinnost po 2 dávkách v prevenci RVGE vedoucí k hospitalizaci

| Země období                       | Věkové rozpětí | n <sup>(1)</sup><br>(případy/kontroly) | Kmeny                      | Účinnost % [95% CI]       |
|-----------------------------------|----------------|--|----------------------------|---------------------------|
| <b>Vyspělé země</b>               |                |  |                            |                           |
| Belgie 2008-2010 <sup>(2)</sup>   | < 4 roky       | 160/198                                | Všechny                    | 90 [81;95]                |
|                                   | 3–11 m         |  |                            | 91 [75;97]                |
|                                   | < 4 roky       | 41/53                                  | G1P[8]                     | 95 [78;99]                |
|                                   | < 4 roky       | 80/103                                 | G2P[4]                     | 85 [64;94]                |
|                                   | 3–11 m         |  | 83 [11;96] <sup>(3)</sup>  |                           |
| < 4 roky                          | 12/13          | G3P[8]                                 | 87* [<0;98] <sup>(3)</sup> |                           |
| < 4 roky                          | 16/17          | G4P[8]                                 | 90 [19;99] <sup>(3)</sup>  |                           |
| Singapur 2008-2010 <sup>(2)</sup> | < 5 let        | 136/272                                | Všechny                    | 84 [32;96]                |
|                                   |                | 89/89                                  | G1P[8]                     | 91 [30;99]                |
| Tchaj-wan 2009-2011               | < 3 roky       | 275/1 623 <sup>(4)</sup>               | Všechny<br>G1P[8]          | 92 [75;98]<br>95 [69;100] |

|  |                    |                         |         |   |
|--|--------------------|-------------------------|---------|---|
| USA<br>2010-2011                       | < 2 roky           | 85/1 062 <sup>(5)</sup> | Všechny | 85 [73;92]                              |
|  | 8–11 m             |                         | Všechny | 89 [48;98]                              |
| USA<br>2009-2011                       | < 5 let            | 74/255 <sup>(4)</sup>   | G3P[8]  | 68 [34;85]                              |
| <b>Středně vyspělé země</b>            |                    |                         |         |   |
| Bolívie<br>2010-2011                   | < 3 roky           | 300/974                 | Všechny | 77 [65;84] <sup>(6)</sup>               |
|  | 6–11 m             |                         |         | 77 [51;89]                              |
|  | < 3 roky           |                         | G9P[8]  | 85 [69;93]                              |
|  | 6–11 m             |                         |         | 90 [65;97]                              |
|  | < 3 roky           |                         | G3P[8]  | 93 [70;98]                              |
|  |                    |                         | G2P[4]  | 69 [14;89]                              |
| Brazílie<br>2008-2011                  | < 2 roky           | 115/1 481               | Všechny | 72 [44;85] <sup>(6)</sup>               |
|  |                    |                         | G1P[8]  | 89 [78;95]                              |
|  |                    |                         | G2P[4]  | 76 [64;84]                              |
| Brazílie<br>2008 - 2009 <sup>(2)</sup> | < 3 roky<br>3–11 m | 249/249 <sup>(5)</sup>  | Všechny | 76 [58;86]<br>96 [68;99]                |
|  | < 3 roky<br>3–11 m | 222/222 <sup>(5)</sup>  | G2P[4]  | 75 [57;86]<br>95 [66;99] <sup>(3)</sup> |
| Salvádor<br>2007-2009                  | < 2 roky<br>6–11 m | 251/770 <sup>(5)</sup>  | Všechny | 76 [64;84] <sup>(6)</sup><br>83 [68;91] |
| Guatemala<br>2012-2013                 | < 4 roky           | NA <sup>(7)</sup>       | Všechny | 63 [23;82]                              |
| Mexiko<br>2010                         | < 2 roky           | 9/17 <sup>(5)</sup>     | G9P[4]  | 94 [16;100]                             |
| <b>Rozvojové země</b>                  |                    |                         |         |   |
| Malawi<br>2012-2014                    | < 2 roky           | 81/234 <sup>(5)</sup>   | Všechny | 63 [23;83]                              |

m: měsíce

\* Statisticky nevýznamné ( $p \geq 0,05$ ). Tato data mají být interpretována s opatrností.

(1) Počet plně očekovaných (2 dávky) a neočkovaných případů a kontrol.

(2) Studie sponzorované GSK.

(3) Data z post-hoc analýz.

(4) Účinnost vakcíny byla vypočtena využitím hospitalizovaných rotavirus-negativních kontrol (odhady z Tchaj-wanu byly vypočteny využitím hospitalizovaných rotavirus-negativních kontrol a hospitalizovaných osob bez průmů jako kontrol).

(5) Účinnost vakcíny byla vypočtena využitím sousedů jako kontrol.

(6) U jedinců, kteří neobdrželi celé očkovací schéma, byla účinnost po jedné dávce v rozsahu od 51 % (95% CI: 26; 67, Salvádor) až 60 % (95% CI: 37; 75, Brazílie).

(7) NA: není k dispozici. Odhad účinnosti vakcíny je založen na 41 plně očekovaných případech a 175 plně očekovaných kontrolách.

#### Dopad na úmrtnost<sup>§</sup>

Dopadové studie (Impact studies) s vakcínou Rotarix provedené v Panamě, Brazílii a Mexiku ukázaly, že v průběhu 2 až 4 let po zahájení očkování poklesla úmrtnost na prům z jakékoli příčiny u dětí mladších 5 let věku v rozsahu od 17 % do 73 %.

#### Dopad na hospitalizaci<sup>§</sup>

V retrospektivní studii databáze v Belgii provedené u dětí ve věku 5 let a mladších byl dva roky po zahájení očkování přímý i nepřímý dopad očkování vakcínou Rotarix na hospitalizaci spojenou s rotavirem v rozsahu od 64 % (95% CI: 49; 76) do 80 % (95% CI: 77; 83). Podobné studie v Arménii, Austrálii, Brazílii, Kanadě, Salvádoru a Zambii ukázaly snížení o 45 až 93 % mezi 2 a 4 lety po zahájení očkování.

Navíc devět dopadových studií provedených v Africe a Latinské Americe ukázalo, že mezi 2 a 5 léty po zahájení očkování se snížil výskyt případů průjmů z jakékoliv příčiny spojených s hospitalizací o 14 % až 57 %.

§POZNÁMKA: Dopadové studie mají zjistit časovou souvislost, ale ne příčinnou souvislost mezi onemocněním a očkováním. Přirozená fluktuace výskytu onemocnění může rovněž ovlivnit pozorovaný časový efekt.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neuplatňuje se.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Sacharosa  
Dinatrium-adipát  
Živná půda DMEM  
Voda pro injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Předplněný perorální aplikátor: 3 roky;  
Stlačitelná tuba uzavřená membránou a zátkou: 3 roky;  
Více-jednodávkových (5 jednotlivých dávek) stlačitelných tub spojených proužkem: 2 roky.

Vakcína se má použít ihned po otevření.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Předplněný perorální aplikátor:

1,5 ml **perorální** suspenze v předplněném **perorálním** aplikátoru (sklo třídy I) s pístovou zátkou (butylpryž) a ochranným uzávěrem (butylpryž) v baleních o velikosti 1, 5, 10 nebo 25.

#### Stlačitelná tuba

1,5 ml **perorální** suspenze ve stlačitelné tubě (polyethylen) uzavřené membránou a zátkou (polypropylen) v baleních o velikosti 1, 10 nebo 50.

#### Více-jednodávkových (5 jednotlivých dávek) stlačitelných tub spojených proužkem

1,5 ml **perorální** suspenze ve stlačitelné tubě (polyethylen) ve více-jednodávkových (5 jednotlivých dávek) stlačitelných tubách spojených proužkem v baleních o velikosti 50 tub.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Vakcína je čirá bezbarvá tekutina bez viditelných částic, určená k **perorálnímu** podání.

Vakcína je připravena k použití (není nutné ji rekonstituovat ani ředit).

Vakcína se podává **perorálně** bez mísení s žádnými jinými vakcínami nebo roztoky.

Vakcína by měla být před aplikací vizuálně zkontrolována, zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn fyzikální vzhled. Pokud jsou pozorovány cizorodé částice nebo změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

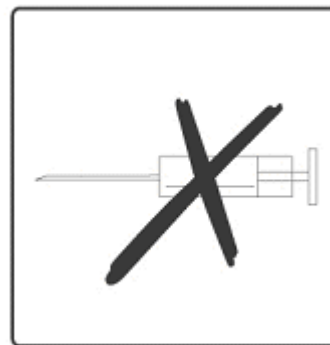
#### Návod na aplikaci vakcíny v předplněném perorálním aplikátoru:



1. Odstraňte ochranný kryt z **perorálního** aplikátoru.



2. Tato vakcína je určena **pouze k perorálnímu podání**. Dítě by se mělo usadit do zakloněné polohy. Aplikujte plný obsah **perorálního** aplikátoru **perorálně** (t.j. do úst dítěte na vnitřní stranu tváře).



3. **Nepodávejte injekčně.**

Prázdný **perorální** aplikátor a ochranný kryt vyhoďte, v souladu s místními požadavky, do kontejneru určeného pro biologické odpady.

#### Návod na aplikaci vakcíny ve stlačitelné tubě:

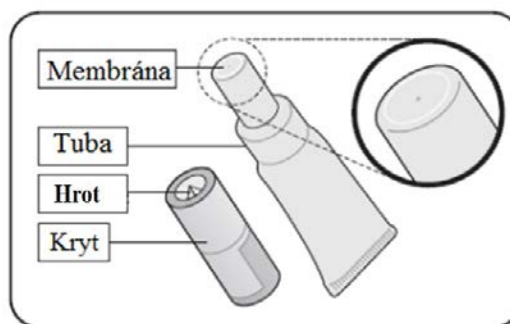
Před podáním této vakcíny si, prosím, pečlivě přečtete všechny níže uvedené pokyny.

## **A Co musíte udělat dříve, než použijete vakcínu Rotarix**

- Zkontrolujte dobu použitelnosti.
- Zkontrolujte, zda tuba nebyla poškozena nebo nebyla již otevřena.
- Zkontrolujte, zda suspenze je čirá a bezbarvá, bez cizích částic.

Pokud zjistíte nějakou odchylku, vakcínu neužívejte.

- Vakcína se podává perorálně – přímo z tuby.
- Je připravená k podání – s ničím ji nemusíte mísit.



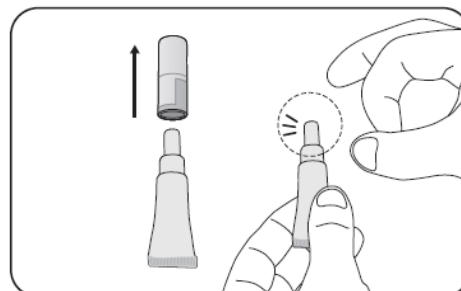
## **B Příprava tuby**

### **1. Sejměte kryt**

- *Ponechte si kryt – musíte jím propíchnout membránu.*
- *Držte tubu ve svislé poloze.*

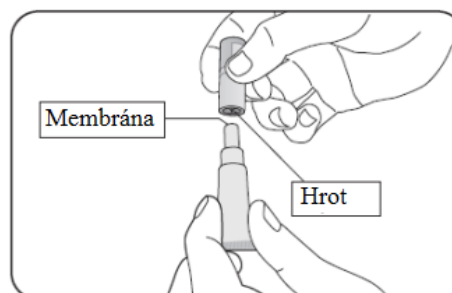
### **2. Opakovaně cvrkněte prstem do horní části tuby, aby byla odstraněna veškerá suspenze**

- Odstraňte suspenzi z nejužší části tuby cvrknutím právě pod membránou.



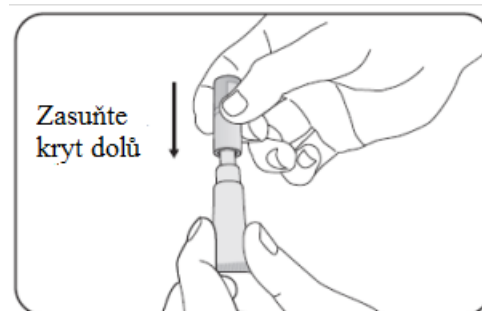
### **3. Umístění krytu při otevření tuby**

- Držte tubu ve svislé poloze.
- Držte tubu po stranách.
- Uvnitř horní části krytu je malý hrot – ve středu.
- Otočte kryt obráceně (180°).



### **4. Otevření tuby**

- Nemusíte tubou točit. Zasunutím krytu dolů propíchnete membránu.
- Pak zvedněte kryt.



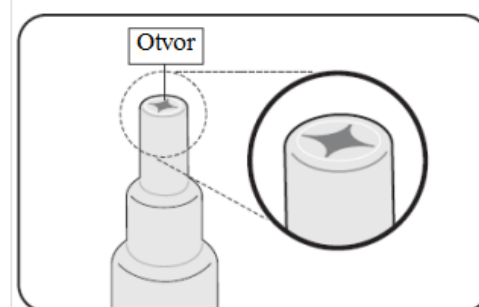
## **C Zkontrolujte, že tuba byla otevřena správně**

### **1. Zkontrolujte, že membrána byla propíchnuta**

- Na vrcholu tuby má být otvor.

### **2. Co máte dělat, pokud membrána nebyla propíchnuta**

- Pokud membrána nebyla propíchnuta, vraťte se k bodu B a opakujte kroky 2, 3 a 4.



#### D Podání vakcíny

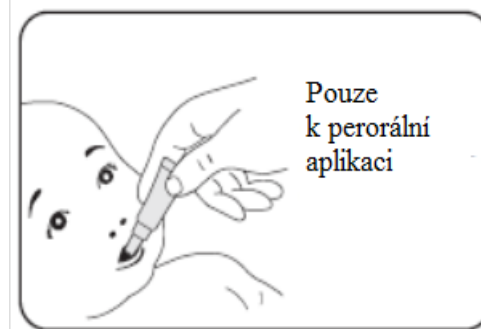
- Jakmile je tuba otevřena, zkontrolujte, zda je suspenze čirá bez cizích částic. Pokud zjistíte nějakou odchylku, vakcínu neužívejte.
- Vakcínu ihned podejte.

##### 1. Poloha dítěte při podání vakcíny

- Posadte dítě lehce zakloněné dozadu.

##### 2. Aplikace vakcíny

- Jemně vymačkejte suspenzi do úst dítěte – na vnitřní stranu tváře.
- Pro podání celé dávky vakcíny budete muset tubu stlačovat opakovaně – je v pořádku, že Vám trošku zůstane v hrotu tuby.



Prázdную tubu a ochranný kryt vyhoďte do kontejneru určeného pro biologický odpad v souladu s místními požadavky.

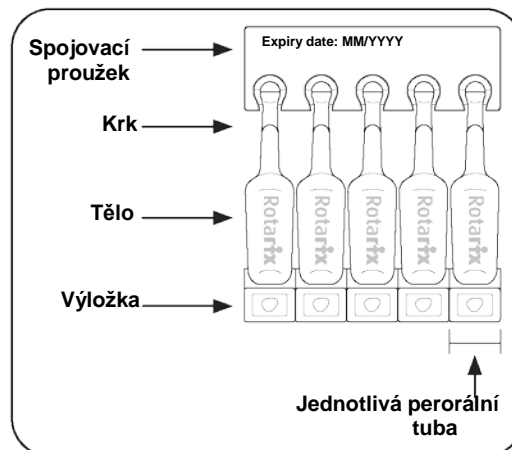
#### Návod na aplikaci vakcíny ve více-jednodávkových (5 jednotlivých dávek) stlačitelných tubách spojených proužkem:

Před podáním této vakcíny si, prosím, pečlivě přečtete všechny níže uvedené pokyny.

- Vakcína se podává perorálně přímo z jednotlivé tuby.
- Jedna perorální tuba obsahuje jednu dávku vakcíny.
- Vakcína je připravena k podání – s ničím ji nemíchejte.

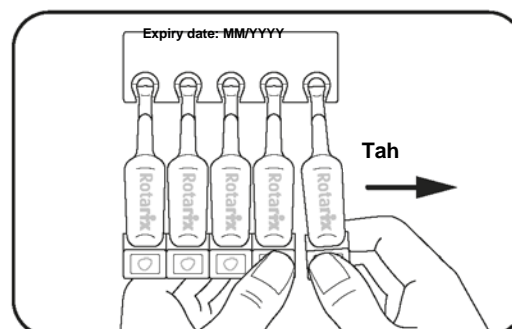
#### A. Co musíte udělat dříve, než použijete vakcínu Rotarix

1. Zkontrolujte dobu použitelnosti na spojovacím proužku (Expiry date:).
2. Zkontrolujte, zda tekutina v perorální tubě je čirá, bezbarvá a bez cizích částic.
  - Pokud zjistíte nějakou odchylku, neužívejte žádnou z vakcín ve stlačitelné tubě.
3. Zkontrolujte, zda žádná samostatná perorální tuba není poškozena a je stále zatavená.
  - Pokud zjistíte nějakou odchylku, poškozenou perorální tubu nepoužívejte.



#### B. Příprava tuby

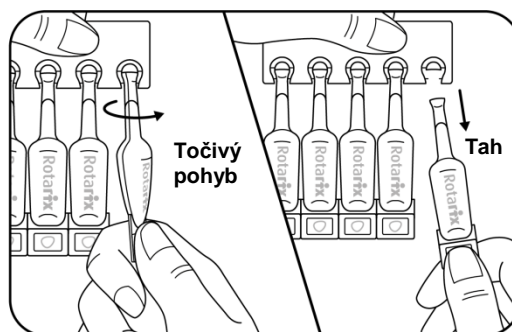
1. K oddělení jedné perorální tuby od ostatních, začněte na jednom konci:
  - a) Při odstranění jedné perorální tuby od ostatních držte výložku jednoho konce perorální tuby.
  - b) Druhou rukou držte výložku vedlejší perorální tuby.
  - c) Zatáhněte za výložku a odtrhněte perorální tubu od vedlejší.





## 2. Otevření odpojené perorální tuby:

- d) Při odpojení perorální tuby, držte tubu ve svislé poloze.
  - e) Držte jednou rukou odpojovanou perorální tubu za výložku a druhou rukou držte spojovací proužek.
- Nedržte perorální tubu za tělo, mohli byste vymáčkat část vakcíny.**
- f) Točivým pohybem oddělte perorální tubu.
  - g) Tahem oddělte tubu od spojovacího proužku.



## C. Po otevření ihned vakcínu perorálně podejte

### 1. Poloha dítěte při podání vakcíny:

- Posadte dítě lehce zakloněné dozadu.

### 2. Podání vakcíny perorálně:

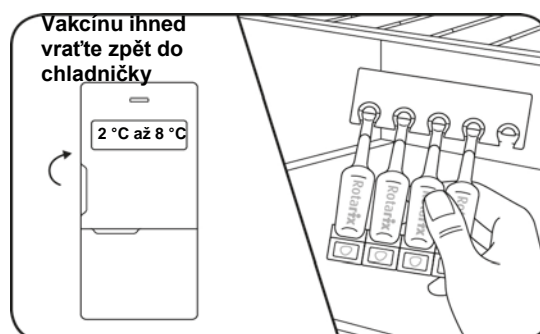
- Jemně vymáčkejte suspenzi do úst dítěte – na vnitřní stranu tváře.
- Pro podání celé dávky vakcíny budete muset tubu stlačovat opakovaně – je v pořádku, že Vám trošku zůstane v perorální tubě.



## D. Zbývající dávky ihned uložte do chladničky

Nepoužité perorální tuby, které jsou stále připojeny ke spojovacímu proužku, ihned vraťte zpět do chladničky. Je to proto, aby nepoužité perorální tuby mohly být použity pro další vakcinaci.

Prázdnou perorální tubu vyhodte do kontejneru určeného pro biologický odpad v souladu s místními požadavky.



## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

Předplněný perorální aplikátor

EU/1/05/330/005

EU/1/05/330/006

EU/1/05/330/007

EU/1/05/330/008

Stlačitelná tuba

EU/1/05/330/009

EU/1/05/330/010

EU/1/05/330/011

Více-jednodávkových (5 jednotlivých dávek) stlačitelných tub spojených proužkem

EU/1/05/330/012

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. února 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 14. ledna 2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

13/02/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.