

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rotarix, prášek pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem Živá rotavirová vakcína

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (1 ml) po rekonstituci obsahuje:

Rotavirus RIX4414 humanum vivum attenuatum* ne méně než $10^{6,0}$ CCID₅₀

*Pomnožený na Vero buňkách

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu perorální suspenze s rozpouštědlem.

Prášek je bílý.

Rozpouštědlo je zakalená tekutina s pomalu se usazujícím bílým sedimentem a bezbarvým supernatantem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí od 6 týdnů věku za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotavirovou infekcí (viz bod 4.2).

V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené rotaviry typu G1P[8], G3P[8] a G9P[8] (viz body 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.

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 Rotarix, dokončily 2-dávkové 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.

Způsob podání

Rotarix je určen pouze k perorálnímu podání.

ROTARIX SE ZA ŽÁDNÝCH OKOLNOSTÍ NESMÍ PODAT INFEKČNĚ.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek. Hypersensitivita po předchozím podání rotavirových vakcín. Intususcepce v anamnéze.

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

Děti se známým nebo suspektním deficitem imunity. Neočekává se, že asymptomatická HIV infekce ovlivní bezpečnost a účinnost Rotarixu. Podávání Rotarixu osobám s asymptomatickou HIV infekcí se však nedoporučuje, protože chybí dostatečné množství údajů.

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 a 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.

Vakcína obsahuje jako pomocnou látku 9 mg sacharózy. Toto množství je příliš malé na to, aby způsobilo nežádoucí účinky u pacientů, kteří mají vzácné dědičné problémy s fruktózovou intolerancí, s glukózo-galaktózovou malabsorpčí nebo se sacharázo-isomaltázovou insuficiencí.

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

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 a ve 4 % stolic odebraných po druhé dávce. Když byly tyto stolice testovány na přítomnost živého kmene vakcíny, bylo jich pozitivních jen 17 %.

Byly pozorovány případy přenosu takto vyloučeného viru z vakcíny na séronegativní osoby, které byly v kontaktu s očkovanými 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 terapií.

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

Omezené údaje získané od 140 předčasně narozených dětí naznačují, že Rotarix lze podat nedonošeným dětem, ale pak může být pozorována nižší imunitní odpověď a hladina klinické ochrany není známá.

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

V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené rotaviry typu G1P[8], G3P[8] a G9P[8]. Dosud nejsou k dispozici dostatečné údaje, aby se dalo určit, jestli Rotarix může chránit proti infekci způsobené ostatními G typy. Klinické studie, z nichž byly získány údaje o účinnosti, byly prováděny ve Finsku a ve Střední a v Jižní Americe (viz bod 5.1).

Rotarix nechrání proti gastroenteritidě způsobené jinými patogeny než jsou rotaviry. Data o použití Rotarixu k post-expoziční profylaxi nejsou k dispozici. ROTARIX SE ZA ŽÁDNÝCH OKOLNOSTÍ NESMÍ PODAT INJEKČNĚ.

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) a pneumokoková vakcína. Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily podaných vakcín nebyly ovlivněny.

Současné podání Rotarixu 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, není v současné době prokázáno, že by mohla být ovlivněna klinická protekce proti vážné rotavirové gastroenteritidě. Imunitní odpověď na Rotarix není ovlivněna, pokud se OPV podá 2 týdny od podání Rotarixu.

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

4.6 Těhotenství a kojení

Rotarix není určen k očkování dospělých. Lidská data o použití během těhotenství nebo kojení tudíž nejsou k dispozici a reprodukční studie na zvířatech nebyla provedena.

Nejsou k dispozici údaje, které by naznačovaly, že se během kojení snižuje ochrana proti rotavirové gastroenteritidě vyvolaná Rotarixem. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Celkem v jedenácti placebem kontrolovaných klinických studiích dostalo přibližně 40 200 dětí zhruba 77 800 dávek Rotarixu.

Ve dvou klinických studiích (Finsko) byl Rotarix podáván samotný (podání běžných dětských vakcín bylo časově upraveno). Výskyt průjmů, zvracení, ztráty chuti k jídlu, horečky a podrážděnosti se při srovnání skupiny dostávající Rotarix a skupiny dostávající placebo nelišil. Po podání druhé dávky nebylo pozorováno zvýšení výskytu nebo závažnosti těchto reakcí.

Ve zbývajících devíti studiích (Finsko, Česká republika, Kanada, USA, Brazílie, Mexiko, Venezuela, Panama, Kolumbie, Peru, Singapur, Jižní Afrika) byl Rotarix podáván současně s běžnými dětskými vakcínami (viz bod 4.5). Profil nežádoucích účinků pozorovaný u těchto očkovaných byl podobný profilu nežádoucích účinků pozorovaných u subjektů očkovaných stejnými dětskými vakcínami a placebem.

Výskyt nežádoucích účinků byl aktivně monitorován až 14 dní po vakcinaci.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle systému orgánové klasifikace a frekvence výskytu. Frekvence jsou hlášeny jako: Velmi časté (> 1/10) Časté (> 1/100, < 1/10) Méně časté (> 1/1 000, < 1/100) Vzácné (> 1/10 000, < 1/1 000)

Infekční a parazitární onemocnění: Vzácné: infekce horních cest dýchacích.

Psychiatrické poruchy: Velmi časté: podrážděnost. Méně časté: pláč, porucha spánku.

Poruchy nervového systému: Méně časté: somnolence.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: Vzácné: chrapot, vodnatý výtok z nosu.

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nechutenství.

Časté: průjem, zvracení, flatulence, bolest břicha, regurgitace.

Méně časté: zácpa.

Poruchy kůže a podkoží: Vzácné: dermatitida, vyrážka.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně: Vzácné: svalová křeč.

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: Časté: horečka, únava.

Riziko spojené se vznikem intususcepce bylo hodnoceno v rozsáhlé bezpečnostní studii prováděné v Latinské Americe a ve Finsku, do níž bylo zahrnuto 63 225 subjektů. Tato studie poskytla důkaz, že ve skupině dostávající Rotarix nebylo oproti skupině dostávající placebo zvýšené riziko vzniku intususcepce, viz následující tabulka.

Intususcepce během 31 dní po podání:	Rotarix N=31 673	Placebo N=31 552	Relativní riziko (95% IS)
První dávky	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Druhé dávky	5	5	0,99(0,31;3,21)

IS: interval spolehlivosti

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKE VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: virové vakcíny, ATC kód: J07BH01

Protektivní účinnost

Ve Finsku a v Latinské Americe byly provedeny klinické studie, v nichž se hodnotila projektivní účinnost Rotarixu proti jakékoli a proti závažné rotavirové gastroenteritidě.

Klinická studie provedená ve Finsku hodnotila na přibližně 400 subjektech vakcínu obsahující nižší titr virů ($10^{5,3}$ CCID₅₀/dávka) než obsahuje komerční vakcína. Závažnost gastroenteritidy byla definována podle Vesikariho 20 bodové škály, v níž se při hodnocení plného klinického obrazu rotavirové gastroenteritidy bere v úvahu závažnost a trvání průjmů a zvracení, závažnost horečky a dehydratace stejně jako nutnost léčby. Po dvou dávkách Rotarixu byla protektivní účinnost vakcíny proti závažné gastroenteritidě (Vesikariho skóre ≥ 11) během prvního roku života 90% (95% IS: 10,3;99,8) a proti jakékoliv rotavirové gastroenteritidě 73% (95% IS: 27,1;90,9). Protektivní účinnost Rotarixu proti závažné respektive jakékoliv gastroenteritidě byla ve druhém roce života 83% (95% IS: 7,2;98,4) a 73% (95% IS: 19,9;91,8).

Typově specifická účinnost vakcíny pozorovaná proti závažné gastroenteritidě (Vesikariho skóre ≥ 11) způsobené G1P[8] byla 87% (95% IS: 24,8;99,7) a proti jakékoliv gastroenteritidě způsobené G1P[8] byla 68% (95% IS: 9,8;89,5).

Klinická studie provedená v Latinské Americe hodnotila na více než 20 000 subjektech vakcínu o komerčním složení (titr virů $10^{6,5}$ CCID₅₀/dávka). Pozorovaná účinnost vakcíny proti závažné rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci a/nebo rehydratační terapii v lékařském zařízení byla 84,7% (95% IS: 71,7;92,4). Typově specifická účinnost vakcíny pozorovaná proti vážné gastroenteritidě byla 91,8% (95% IS: 74,1;98,4) pro G1P[8], 87,7% (95% IS: 8,3;99,7) pro G3P[8], 90,6% (95% IS: 61,7;98,9) pro G9P[8] a 90,9% (95% IS: 79,2;96,8) pro kmeny s genotypem P8.

Společná analýza výsledků ze tří studií účinnosti* ukázala bod odhadu 67 % (95% IS: 14,8;87,1) pro účinnost proti vážné gastroenteritidě (Vesikariho skóre ≥ 11) způsobené rotavirem typu G2P[4], což svědčí o účinnosti proti tomuto typu.

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

100 % (95% IS: -1858,0;100), 100 % (95% IS: 21,1;100) a 45,4 % (95% IS: -81,5;86,6).

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 s titry sérových anti-rotavirových IgA protilátek > 20 U/ml (podle ELISA) pozorovanými v různých studiích po druhé dávce vakcíny nebo placeba.

Země studie	Očkovací schéma	Virový titr	Vakcína	Placebo
Finsko	2, 4 měsíce	10^5 3 CCID ₅₀ /dávka*	83,6 %	1,7%
Finsko	3, 5 měsíců	$10^{6,5}$ CCID ₅₀ /dávka *	94,8 %	3,7%
Česká republika	3, 4 měsíce	$10^{6,5}$ CCID ₅₀ /dávka *	84,5 %	2,0%
Latinská Amerika	2, 3 až 4 měsíce	$10^{6,5}$ CCID ₅₀ /dávka *	77,9 %	15,1 %

* Vakcína obsahující nižší titr virů než má komerční vakcína

* Komerční vakcína

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vyhodnocování farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

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

Prášek

Sacharosa

Dextran

Sorbitol

Aminokyseliny

Dulbeccova modifikace Eaglova média (DMEM)

Rozpouštědlo Uhličitán vápenatý Xanthanová klovatina Sterilisovaná voda

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

3 roky.

Po rekonstituci:

Po rekonstituci by se vakcína obsažená ve stříkačce měla okamžitě aplikovat.

V případě přechodného uchovávání rekonstituované vakcíny mimo chladničku experimentální údaje prokázaly, že rekonstituovaná vakcína, pokud je uchovávána při pokojové teplotě (18-25 °C), je stabilní po dobu 24 hodin. Tyto údaje nejsou doporučením pro uchovávání.

Pokud rekonstituovaná vakcína není použita během 24 hodin, měla by být znehodnocena.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

V případě přechodného uchovávání prášku a rozpouštědla mimo chladničku bylo experimentálními údaji prokázáno, že prášek i rozpouštědlo, pokud jsou uchovávány při teplotách do 37 °C, jsou stabilní po dobu 1 týdne. Tyto údaje nejsou doporučením pro uchovávání.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 dávka prášku v lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylpryž).

1 ml rozpouštědla v předplněné stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou a ochranným uzávěrem (butylpryž).

Převodní adaptér na rekonstituci (1 na dávku) v následujících velikostech balení:

- balení obsahující 1 lahvičku s práškem a 1 předplněnou stříkačku s rozpouštědlem
- balení obsahující 5 lahviček s práškem a 5 předplněných stříkaček s rozpouštědlem
- balení obsahující 10 lahviček s práškem a 10 předplněných stříkaček s rozpouštědlem
- balení obsahující 25 lahviček s práškem a 25 předplněných stříkaček s rozpouštědlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Ve stříkačce obsahující rozpouštědlo lze při uchovávání pozorovat bílý sediment a čirý supernatant. Před rekonstitucí by mělo být rozpouštědlo před i po protřepání vizuálně zkontrolováno, zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn fyzikální vzhled. Rekonstituovaná vakcína je trochu více zakalená než rozpouštědlo a má mléčně bílý vzhled. Také rekonstituovaná 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. Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod na rekonstituci a aplikaci vakcíny:

1. Odstraňte plastový kryt z lahvičky obsahující prášek.
2. Nasaďte převodní adaptér na lahvičku a tlačte směrem dolů, dokud není převodní adaptér správně a bezpečně připojen.
3. Stříkačku obsahující rozpouštědlo řádně protřepejte. Protřepaná suspenze se bude jevit jako zakalená tekutina s pomalu se oddělujícím bílým sedimentem.
4. Odstraňte ochranný uzávěr ze stříkačky.
5. Nasaďte stříkačku na převodní adaptér a silně ji do něho zatlačte.
6. Vstříkněte plný obsah stříkačky do lahvičky obsahující prášek.
7. Lahvičku se stále připojenou stříkačkou protřepejte a zkontrolujte, zda se prášek úplně rozpustil. Rekonstituovaná vakcína bude vypadat o trochu více zakalená než samotné rozpouštědlo. Tento vzhled je normální.
8. Natáhněte veškerou směs zpět do stříkačky.
9. Odstraňte stříkačku od převodního adaptéru.
10. Tato vakcína je určena pouze k perorálnímu podání. Dítě by se mělo usadit do zakloněné polohy. Aplikujte plný obsah stříkačky PERORÁLNĚ (podáním plného obsahu stříkačky na vnitřní stranu tváře). Nepodávejte injekčně.

Pokud se má rekonstituovaná vakcína před podáním dočasně uchovávat, nasaďte znovu na stříkačku ochranný uzávěr. Stříkačka obsahující rekonstituovanou vakcínu se má před perorálním podáním znovu lehce protřepat. Nepodávejte injekčně.

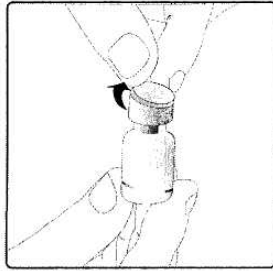
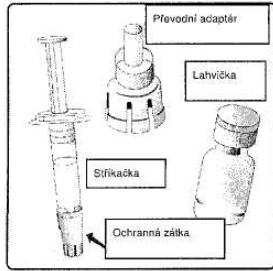
7. DRŽITEL ROZHODNUTI O REGISTRACI

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

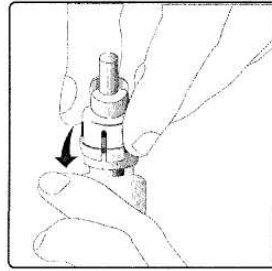
8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

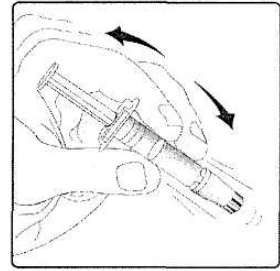
10. DATUM REVIZE TEXTU



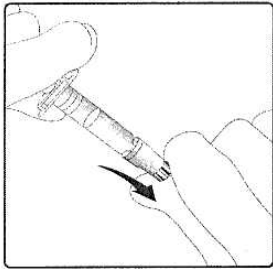
1. Odstraňte plastový kryt z lahvičky obsahující lyofilizovaný prášek.



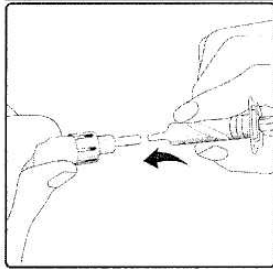
2. Nasadíte převodní adaptér na lahvičku a tlačíte ho směrem dolů, dokud adaptér není bezpečně napačen na vršek lahvičky.



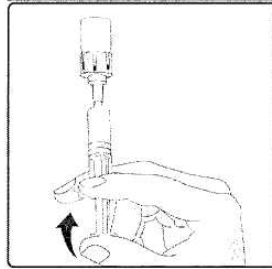
3. Stříkačku obsahující suspenzi řádně protřepejte. Protřepeaná suspenze se bude jevit jako zakalená tekutina s povtlak se oddávajícím bílým sedimentem.



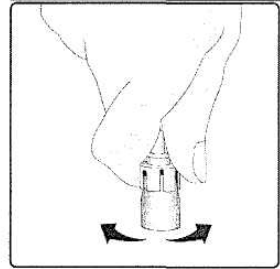
4. Odstraňte ze stříkačky ochranný uzávěr.



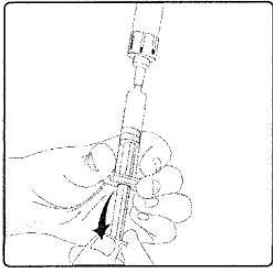
5. Nasadíte stříkačku na převodní adaptér a silně ji do něho zatlačíte.



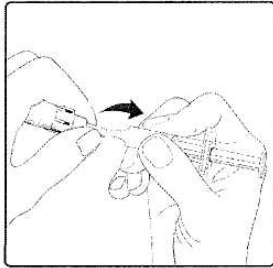
6. Vstříkněte plný obsah stříkačky do lahvičky obsahující lyofilizovaný prášek.



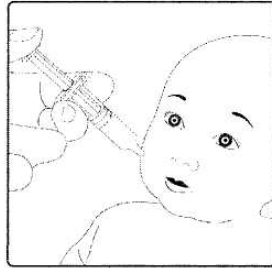
7. Lahvičku se stále nasazenou stříkačkou protřepejte a zkontrolujte, zda se prášek úplně rozpustil. Rekonstituovaná vakcína bude mít zakalený vzhled. Tento vzhled je normální.



8. Nastáhněte veškerou směs zpět do stříkačky.



9. Odstraňte stříkačku od převodního adaptéru.



10. Plný obsah stříkačky aplikujte paroúlně (na vněšní stranu tváře). Děti by se měly posadit do zakloněné polohy. **Nepodávejte injekčně.**