ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rotarix polvere e solvente per sospensione **orale**
Vaccino vivo anti Rotavirus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (1 ml) contiene:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato)* non meno di $10^{6,0}$ $CCID_{50}$

*Prodotto su linee cellulari Vero

Eccipienti con effetti noti
Questo prodotto contiene 9 mg di saccarosio e 13,5 mg di sorbitolo (vedere paragrafo 4.4)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione **orale**.
La polvere è bianca.
Il solvente è un liquido torbido con un sedimento bianco che si deposita lentamente e un surnatante incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rotarix è indicato per l'immunizzazione attiva dei lattanti a partire dalla sesta fino alla ventiquattresima settimana di età per la prevenzione della gastroenterite dovuta a infezione da rotavirus (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

La schedula di somministrazione di Rotarix si deve basare sulle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il ciclo completo della vaccinazione consiste di due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Deve essere osservato un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi. Il ciclo della vaccinazione dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16° settimana di età, ma in ogni caso deve essere completato entro le 24 settimane di età.

Rotarix può essere somministrato con la medesima posologia ai neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione (vedere paragrafo 4.8 e 5.1).

Negli studi clinici, lo sputo o il rigurgito del vaccino è stato osservato raramente e in tali situazioni non è mai stata somministrata una dose ulteriore. Tuttavia nell'improbabile caso che il lattante sputi o rigurgiti la maggior parte della dose di vaccino, può essere somministrata una singola dose sostitutiva durante la stessa seduta di vaccinazione.

Si raccomanda che il lattante che riceve una prima dose di Rotarix completi il regime di 2 dosi con Rotarix. Non ci sono dati sulla sicurezza, sulla immunogenicità o sulla efficacia quando Rotarix viene somministrato

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

come prima dose e un altro vaccino anti rotavirus viene somministrato come seconda dose o viceversa.

Popolazione pediatrica

Rotarix non deve essere usato in bambini di età superiore alle 24 settimane.

Modo di somministrazione

Rotarix è solo per uso **orale**.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

Per le istruzioni per la preparazione e la ricostituzione del prodotto medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità dopo precedenti somministrazioni di vaccino anti-rotavirus.

Anamnesi positiva di invaginazione intestinale.

Soggetti con malformazione congenita non corretta del tratto gastrointestinale che possono essere predisposti ad invaginazione intestinale.

Soggetti con disturbi di Immunodeficienza combinata grave (SCID) (vedere paragrafo 4.8)

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute. La presenza di una infezione lieve non costituisce controindicazione per l'immunizzazione.

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da diarrea o vomito.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' buona pratica clinica che la vaccinazione sia preceduta da un'accurata anamnesi, con particolare attenzione alle controindicazioni, e da un esame clinico.

Non ci sono dati sulla sicurezza e l'efficacia di Rotarix nei lattanti con malattie gastrointestinali o ritardi nella crescita. La somministrazione di Rotarix può essere presa in considerazione con cautela in questi lattanti qualora, secondo l'opinione del medico, il non effettuare la vaccinazione comporterebbe un rischio superiore.

Il personale sanitario, a titolo precauzionale, deve monitorare qualunque sintomo indicativo dell'invaginazione intestinale (gravi dolori addominali, vomito persistente, presenza di sangue nelle feci, gonfiore addominale e /o febbre elevata) dal momento che i dati provenienti dagli studi osservazionali di sicurezza indicano un aumento del rischio di invaginazione intestinale nella maggior parte dei casi entro i 7 giorni successivi alla vaccinazione verso rotavirus (vedere paragrafo 4.8). I genitori/tutori devono essere avvisati di riferire immediatamente tali sintomi al loro medico.

Per i soggetti con una predisposizione ad invaginazione intestinale, si prega di vedere paragrafo 4.3.

Non si prevede che le infezioni da HIV asintomatiche e lievemente sintomatiche influiscano sulla sicurezza o sull'efficacia di Rotarix. Uno studio clinico condotto su un numero limitato di lattanti HIV positivi asintomatici o lievemente sintomatici non ha mostrato l'evidenza di problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di Rotarix nei lattanti con immunodeficienza nota o sospetta deve essere basata su una valutazione accurata dei potenziali rischi e benefici.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

E' noto che l'escrezione del virus del vaccino avviene con le feci dopo la vaccinazione, con un picco massimo di escrezione intorno al settimo giorno. Le particelle antigeniche virali identificate con il metodo ELISA sono state trovate in circa il 50% delle feci dopo la prima dose e nel 4% delle feci dopo la seconda dose. Quando tali feci sono state analizzate per rivelare la presenza del ceppo virale vaccinale vivo solo il 17% e' risultato positivo.

Sono stati osservati casi di trasmissione di virus vaccinale escreto nei confronti di contatti sieronegativi, senza che ciò abbia determinato alcun sintomo clinico.

Rotarix deve essere somministrato con cautela in individui che hanno stretti contatti con soggetti immunodeficienti, come ad es. individui con tumori maligni, o che sono, per altri motivi, immunocompromessi o che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva.

Le persone che hanno contatti con bambini recentemente vaccinati devono osservare una stretta igiene personale (ad es. lavare le mani dopo aver cambiato i pannolini dei bambini).

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Una risposta immunitaria protettiva può non essere raggiunta in tutti i bambini vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Non è attualmente noto il livello di protezione che Rotarix può offrire contro altri ceppi di rotavirus che non siano stati circolanti durante l'esecuzione degli studi clinici. Gli studi clinici dai quali sono stati ottenuti i dati di efficacia sono stati condotti in Europa, in Centro e Sud America, in Africa e Asia (vedere paragrafo 5.1).

Rotarix non protegge contro la gastroenterite causata da germi patogeni diversi dal rotavirus.

Non sono disponibili dati sull'uso di Rotarix per la profilassi post-esposizione.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

Il vaccino contiene saccarosio e sorbitolo come eccipienti. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento del glucosio-galattosio o insufficienza della saccarasi-isomaltasi non devono usare questo vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Rotarix può essere somministrato contemporaneamente ai seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccini contro difterite-tetano-pertosse a cellula intera (DTPw), vaccini contro difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), vaccini contro *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vaccini contro la poliomielite inattivati (IPV), vaccini contro l'epatite B (HBV), vaccino coniugato contro lo pneumococco e vaccino coniugato contro il meningococco di sierogruppo C. Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie e i profili di sicurezza di tutti i vaccini somministrati non vengono influenzati.

La somministrazione concomitante di Rotarix con il vaccino antipoliomielitico orale (OPV) non influenza la risposta immunitaria agli antigeni polio. Sebbene la somministrazione contemporanea di OPV possa ridurre leggermente la risposta immunitaria al vaccino anti-rotavirus, in uno studio clinico che ha coinvolto più di 4.200 soggetti che hanno ricevuto Rotarix contemporaneamente con OPV è stato dimostrato che la

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

protezione clinica contro la gastroenterite grave da rotavirus viene mantenuta.

Non ci sono restrizioni sul consumo di cibo o bevande nei bambini sia prima che dopo la vaccinazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Rotarix non è previsto per l'impiego negli adulti. Non sono disponibili dati sull'impiego di Rotarix in gravidanza e allattamento.

Sulla base delle evidenze emerse nel corso degli studi clinici l'allattamento al seno non riduce la protezione fornita da Rotarix contro la gastroenterite da rotavirus, pertanto l'allattamento al seno può essere continuato durante il ciclo di vaccinazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su dati derivati da studi clinici condotti sia con la formulazione liofilizzata sia con la formulazione liquida di Rotarix.
In un totale di quattro studi clinici, sono state somministrate circa 3.800 dosi di Rotarix formulazione liquida a circa 1.900 bambini. Tali studi hanno dimostrato che la sicurezza e il profilo di reattogenicità della formulazione liquida è comparabile alla formulazione liofilizzata.

In un totale di ventitre studi clinici, sono state somministrate circa 106.000 dosi di Rotarix (formulazione liquida o liofilizzata) a circa 51.000 bambini.

In tre studi clinici controllati con placebo (Finlandia, India e Bangladesh), nei quali Rotarix è stato somministrato da solo, (a distanza di tempo dalle somministrazione di vaccini pediatrici di routine), l'incidenza e la gravità degli eventi sollecitati (raccolti 8 giorni dopo la vaccinazione), diarrea, vomito, perdita di appetito, febbre irritabilità e tosse/naso che cola non sono risultati significativamente differenti nel gruppo che ha ricevuto Rotarix rispetto al gruppo trattato con placebo. Con la seconda dose non si è visto un aumento dell'incidenza o della intensità di questi eventi.

In un'analisi aggregata di diciassette studi clinici controllati con placebo (Europa, Nord America, America Latina, Asia, Africa) inclusi studi nei quali Rotarix era co-somministrato con vaccini pediatrici di routine (vedere paragrafo 4.5), le seguenti reazioni avverse (raccolte 31 giorni dopo la vaccinazione) sono state considerate come possibilmente correlate alla vaccinazione.

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse riportate sono elencate in accordo alle seguenti frequenze:

Le frequenze sono riportate come di seguito:
Molto comune: (≥1/10)
Comune: (≥1/100, <1/10)
Non comune: (≥1/1000, <1/100)
Raro: (≥1/10.000, <1/1000)
Molto raro (<1/10.000)

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
	Non comune	Dolore addominale, flatulenza
	Molto raro	Invaginazione intestinale (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota*	Ematochezia
	Non nota*	Gastroenterite con effusione di virus vaccinale in bambini con patologia da Grave Immunodeficienza Combinata (SCID)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Irritabilità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota*	Apnea in bambini molto prematuri (≤ 28 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4)

***** Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente, non è possibile stimare in maniera affidabile la loro frequenza.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Invaginazione intestinale

I dati dagli studi osservazionali di sicurezza effettuati in svariati paesi indicano che i vaccini rotavirus comportano un aumento del rischio di invaginazione intestinale, per lo più entro 7 giorni dalla vaccinazione. In tali paesi sono stati osservati fino a 6 casi aggiuntivi per 100.000 bambini contro un'incidenza di fondo da 25 a 101 casi per 100.000 bambini (di età inferiore ad un anno) per anno, rispettivamente.
E' disponibile una evidenza limitata di un minor aumento di rischio in seguito alla seconda dose.
Sulla base di periodi prolungati di follow-up resta non chiaro se i vaccini rotavirus influiscano sulla incidenza globale di invaginazione intestinale (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Sicurezza in neonati prematuri

In uno studio clinico, 670 neonati prematuri di 27-36 settimane di gestazione avevano ricevuto Rotarix e 339 avevano ricevuto placebo. La prima dose era stata somministrata a partire dalla sesta settimana dopo la nascita. Eventi avversi gravi sono stati osservati nel 5,1% dei bambini riceventi Rotarix in confronto al 6,8% di quelli riceventi placebo. Sono stati osservati tassi simili di altri eventi avversi sia nei riceventi Rotarix che in quelli riceventi placebo. Non sono stati riportati casi di invaginazione intestinale.

Sicurezza nei neonati affetti da infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

In uno studio clinico, 100 neonati con infezione da HIV hanno ricevuto Rotarix o placebo. Il profilo di sicurezza era simile tra i riceventi Rotarix e placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio. In generale, il profilo delle reazioni avverse riportato in tali casi era simile a quello osservato dopo la somministrazione della dose raccomandata di Rotarix.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino contro la diarrea da rotavirus, codice ATC: J07BH01

Efficacia protettiva

L'efficacia contro la gastroenterite da rotavirus dei più comuni genotipi G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] è stata dimostrata in studi clinici. Inoltre, è stata dimostrata l'efficacia contro i genotipi di rotavirus non comuni G8P[4] (gastro-enterite grave) e G12P[6] (qualsiasi gastro-enterite). Questi ceppi sono diffusi in tutto il mondo.

Studi clinici sono stati condotti in Europa, America Latina, Africa e Asia per valutare l'efficacia protettiva di Rotarix contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus, comprese le forme gravi.

La gravità delle gastroenteriti è stata definita in accordo a due differenti criteri:
- la scala Vesikari a 20 punti, la quale valuta il quadro clinico completo della gastro-enterite da rotavirus tenendo conto della gravità e della durata della diarrea e del vomito, della gravità della febbre e della disidratazione come anche della necessità di trattamento

oppure
- la definizione di caso clinico basata sui criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

La protezione clinica è stata valutata nella coorte ATP per efficacia, la quale include tutti i soggetti della coorte ATP per sicurezza che sono entrati nel periodo di osservazione interessato per l'efficacia.

Efficacia protettiva in Europa

Uno studio clinico condotto in Europa ha valutato Rotarix somministrato in 4000 soggetti secondo differenti schedule in vigore in Europa (2, 3 mesi; 2, 4 mesi; 3, 4 mesi, 3, 5 mesi).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Dopo due dosi di Rotarix, l'efficacia protettiva del vaccino osservata durante il primo e il secondo anno di vita sono presentati nella seguente tabella:

	1° anno di vita Rotarix N=2.572 Placebo N=1.302		**2° anno di vita** Rotarix N=2.554 Placebo N=1.294	
Efficacia del vaccino (%) contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus e la forma grave [IC 95%]				
Genotipo	**Qualsiasi livello di gravità**	**Grave†**	**Qualsiasi livello di gravità**	**Grave†**
G1P[8]	95,6 [87,9; 98,8]	96,4 [85,7; 99,6]	82,7 [67,8; 91,3]	96,5 [86,2; 99,6]
G2P[4]	62,0* [<0,0; 94,4]	74,7* [<0,0; 99,6]	57,1 [<0,0; 82,6]	89,9 [9,4; 99,8]
G3P[8]	89,9 [9,5; 99,8]	100 [44,8; 100]	79,7 [<0,0; 98,1]	83,1* [<0,0; 99,7]
G4P[8]	88,3 [57,5; 97,9]	100 [64,9; 100]	69,6* [<0,0; 95,3]	87,3 [<0,0; 99,7]
G9P[8]	75,6 [51,1; 88,5]	94,7 [77,9; 99,4]	70,5 [50,7; 82,8]	76,8 [50,8; 89,7]
Ceppi con genotipo P[8]	88,2 [80,8; 93,0]	96,5 [90,6; 99,1]	75,7 [65,0; 83,4]	87,5 [77,8; 93,4]
Ceppi circolanti di Rotavirus	87,1 [79,6; 92,1]	95,8 [89,6; 98,7]	71,9 [61,2; 79,8]	85,6 [75,8; 91,9]
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite da rotavirus che richiede osservazione medica [IC 95%]				
Ceppi circolanti di Rotavirus	91,8 [84; 96,3]		76,2 [63,0; 85,0]	
Efficacia del vaccino (%) contro l'ospedalizzazione dovuta a gastroenterite da rotavirus [IC 95%]				
Ceppi circolanti di Rotavirus	100 [81,8; 100]		92,2 [65,6; 99,1]	

† La gastro-enterite grave è stata definita sulla base di un punteggio della scala Vesikari ≥11

* Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.

L'efficacia del vaccino durante il primo anno di vita è aumentata progressivamente con l'aumento della gravità della malattia, raggiungendo il 100% (IC 95%: 84,7;100) per punteggi sulla scala Vesikari ≥17.

Efficacia protettiva in America Latina

Uno studio clinico condotto in America Latina ha valutato Rotarix in più di 20.000 soggetti. La gravità della gastroenterite (GE) è stata definita secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'efficacia protettiva del vaccino osservata contro la gastroenterite grave da rotavirus (RV) che richiedeva l'ospedalizzazione e/o una terapia di reidratazione in una struttura medica e l'efficacia genotipo specifico del vaccino dopo due dosi di Rotarix sono illustrate nella tabella successiva:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Genotipo	Gastroenterite grave da rotavirus† (1° anno di vita) Rotarix N=9009 Placebo N=8858	Gastroenterite grave da rotavirus† (2° anno di vita) Rotarix N=7175 Placebo N=7062
	Efficacia (%) [IC 95%]	**Efficacia (%) [IC 95%]**
Tutti i Generi di Rotavirus	84,7 [71,7; 92,4]	79,0 [66,4; 87,4]
G1P[8]	91,8 [74,1; 98,4]	72,4 [34,5; 89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3; 99,7]	71,9* [<0,0; 97,1]
G4P[8]	50,8#* [<0,0; 99,2]	63,1 [0,7; 88,2]
G9P[8]	90,6 [61,7; 98,9]	87,7 [72,9; 95,3]
Ceppi con genotipo P[8]	90,9 [79,2; 96,8]	79,5 [67,0; 87,9]

† La gastroenterite grave da rotavirus è stata definita come un episodio di diarrea con o senza vomito che ha richiesto ospedalizzazione e/o una terapia di reidratazione in una struttura medica (criteri OMS)
*Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.
Il numero dei casi sui quali sono state basate le stime di efficacia contro il G4P[8] era molto ridotto (1 caso nel gruppo con Rotarix e 2 casi in quello con Placebo)

Una analisi condotta congiuntamente su cinque studi di efficacia* ha mostrato un'efficacia del 71,4% (IC 95%: 20,1;91,1) contro la gastroenterite grave da rotavirus (punteggio Vesikari ≥11) causata dal genotipo rotavirus G2P[4] durante il primo anno di vita.
* In questi studi, le stime puntuali e gli intervalli di confidenza erano rispettivamente: 100% (IC 95%: -1858,0;100), 100% (IC 95%: 21,1;100), 45,4 % (IC 95%: -81,5;86,6), 74,7 (IC 95% -386,2;99,6). Non è disponibile una stima puntuale per lo studio rimanente.

Efficacia protettiva in Africa

Uno studio clinico condotto in Africa (Rotarix: N= 2.974; placebo: N=1.443) ha valutato Rotarix somministrato approssimativamente alla 10ª e 14ª settimana di età (2 dosi) o alla 6ª, 10ª e 14ª settimana di età (3 dosi). L'efficacia del vaccino contro la gastroenterite grave da rotavirus durante il primo anno di vita era del 61,2% (95% IC: 44,0;73,2). L'efficacia protettiva del vaccino (dosi raggruppate) osservata contro qualsiasi gastro-enterite da rotavirus e contro la gastro-enterite grave da rotavirus è presentata nella tabella seguente:

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Genotipo	Qualsiasi gastro-enterite da rotavirus Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443	Gastro-enterite grave da rotavirus† Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443
	Efficacia (%) [95% IC]	**Efficacia (%) [95% IC]**
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]
Ceppi con genotipo P[4]	39,3 [7,7; 59,9]	70,9 [37,5; 87,0]
Ceppi con genotipo P[6]	46,6 [9,4; 68,4]	55,2* [<0; 81,3]
Ceppi con genotipo P[8]	61,0 [47,3; 71,2]	59,1 [32,8; 75,3]

† La gastroenterite grave è stata definita con un punteggio ≥ 11 della scala Vesikari
*Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.

Mantenimento dell'efficacia fino all'età di 3 anni in Asia

Uno studio clinico condotto in Asia (Hong Kong, Singapore e Taiwan) (Rotarix: N= 5.359; placebo: N= 5.349) ha valutato Rotarix somministrato in accordo a differenti schedule (2, 4 mesi di età; 3, 4 mesi di età).

Durante il primo anno, a partire dalle due settimane dopo la seconda dose fino al primo anno di età, un numero significativamente inferiore di soggetti appartenente al gruppo Rotarix ha riportato gastroenterite grave da rotavirus causata dai ceppi circolanti RV di tipo selvaggio in confronto al gruppo placebo (0,0% verso 0,3%), con una efficacia del vaccino del 100% (95% IC: 72,2; 100).

L'efficacia protettiva del vaccino dopo due dosi di Rotarix osservata contro la gastroenterite grave da rotavirus fino ai 2 anni di età è presentata nella seguente tabella:

	Efficacia fino ai 2 anni di età Rotarix N= 5.263 Placebo N= 5.256
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite grave da rotavirus (95% IC)	
Genotipo	Gravità†
G1P[8]	100,0 (80,8;100,0)
G2P[4]	100,0* (<0;100,0)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)
Ceppi con genotipo P[8]	95,8 (83,8;99,5)
Ceppi di Rotavirus circolante	96,1 (85,1;99,5)
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite da rotavirus che richiede ospedalizzazione e/o reidratazione in una struttura medica [95% IC]	
Ceppi di rotavirus circolante	94,2 (82,2;98,8)

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

† La gastroenterite grave è stata definita con un punteggio ≥ 11 della scala Vesikari
*Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.

Durante il terzo anno di vita, non vi sono stati casi di gastroenterite RV grave nel gruppo Rotarix (N=4.222) rispetto ai 13 casi (0,3%) nel gruppo placebo (N=4.185). L'efficacia del vaccino era del 100% [95% IC: 67,5%;100,0%]. I casi di gastroenterite RV grave erano dovuti ai ceppi RV G1P[8], G2P[4], G3P[8] and G9P[8]. L'incidenza delle gastroenteriti RV gravi associate con genotipi singoli era troppo piccola per consentire il calcolo dell'efficacia. L'efficacia contro la gastroenterite RV grave che richiede ospedalizzazione era del 100% (95% IC: 72,4; 100,0).

Risposta immunitaria

Il meccanismo immunologico mediante il quale Rotarix protegge contro la gastroenterite da rotavirus non è noto completamente. Non è stata stabilita una relazione tra la risposta anticorpale alla vaccinazione contro rotavirus e la protezione contro la gastroenterite da rotavirus.

La tabella seguente mostra la percentuale di soggetti inizialmente sieronegativi verso rotavirus (titoli anticorpali IgA < 20U/ml) (mediante metodo ELISA) con titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus ≥ 20U/ml da uno a due mesi dopo la seconda dose di vaccino o placebo come osservato in diversi studi.

Schedula	**Studi condotti in**	**Vaccino**		**Placebo**	
		N	**% ≥ 20U/ml [IC 95%]**	N	**% ≥ 20U/ml [IC 95%]**
2, 3 mesi	Francia, Germania	239	82,8 [77,5; 87,4]	127	8,7 [4,4; 15,0]
2, 4 mesi	Spagna	186	85,5 [79,6; 90,2]	89	12,4 [6,3; 21,0]
3, 5 mesi	Finlandia, Italia	180	94,4 [90,0; 97,3]	114	3,5 [1,0; 8,7]
3, 4 mesi	Repubblica Ceca	182	84,6 [78,5; 89,5]	90	2,2 [0,3; 7,8]
2, da 3 a 4 mesi	America Latina; 11 paesi	393	77,9% [73,8; 81,6]	341	15,1% [11,7; 19,0]
10[a], 14 [a] settimana e 6 [a], 10 [a], 14 [a] settimana (Raggruppate)	Sud Africa, Malawi	221	58,4 [51,6; 64,9)	111	22,5 [15,1; 31,4]

Risposta immunitaria nei neonati prematuri

In uno studio clinico condotto in neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione, l'immunogenicità di Rotarix è stata valutata in un sottogruppo di 147 soggetti e si è dimostrato che Rotarix è immunogeno in tale popolazione; l'85,7% (IC 95%: 79,0;90,9) dei soggetti avevano raggiunto titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus ≥20U/ml (tramite ELISA) un mese dopo la seconda dose di vaccino.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Efficacia dopo 2 dosi nella prevenzione della RVGE che comporta ospedalizzazione

Paesi Periodo (Età)	Ceppi Fascia di età	N $ (casi/controlli)	Efficacia % [95% IC]	Durata del follow up
Studi sponsorizzati da GSK				
Belgio 2008-2010 < 4 anni	Tutti 3-11 m ≥12 m	160/198	90 [81; 95] 91 [75; 97] 90 [76; 96)	2,4 anni
	G1P[8]	41/53	95 [78; 99]	
	G2P[4] 3-11 m ≥ 12m	80/103	85 [64; 94] 83 [11; 96] ‡ 86 [58; 95] ‡	
Brasile (Belém) 2008-2009 < 3 anni	Tutti 3-11 m ≥ 12 m	249/249 £	76 [58; 86] 96 [68; 99] 65 [37; 81)	1 anno
	G2P[4] 3-11 m ≥ 12 m	222/222 £	75 [57; 86] 95 [66; 99] ‡ 64 [34; 81] ‡	
Brasile (Recife) 2006-2008 < 5 anni	Tutti 6-11 m ≥12 m	ND §	ND 81 [47; 93] 5 [<0; 69] *	2,5 anni
	G2P[4] 6-11 m ≥ 12 m	61/424 §	ND 85 [54; 95] 5 [<0; 69]*	
	Tutti 6-11 m ≥12 m	ND †	ND 80 [48; 92] 41 [<0; 81] *	
	G2P[4] 6-11 m ≥ 12 m	61/371 †	ND 83 [51; 94] 41 [<0; 81] *	
Singapore 2008-2010 < 5 anni	Tutti	136/272	84 [32; 96]	2 anni
	G1P[8]	89/89	91 [30; 99]	
Altri studi				
El Salvador 2007-2009 < 2 anni	Tutti 6-11 m ≥ 12 m	251/770 £	76 [64; 84] ** 83 [68; 91] 59 [27; 77]	2,5 anni

m: mesi
ND: Non disponibile
$: viene fornito il numero di casi completamente vaccinati (2 dosi), dei non vaccinati e dei controlli.
£: L'efficacia del vaccino è stata calcolata utilizzando i controlli presenti nel vicinato.
§: L'efficacia è stata calcolata utilizzando i controlli partecipanti in ambito ospedaliero negativi per il rotavirus.
†: L'efficacia del vaccino è stata calcolata utilizzando i controlli partecipanti in ambito ospedaliero con infezioni acute del tratto respiratorio.
*Non statisticamente significativo (P ≥ 0.05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.
**In soggetti che non hanno ricevuto il ciclo completo di vaccinazione, l'efficacia dopo una dose era 51% (95% IC: 26:67).
‡ Dati da una analisi post-hoc

Impatto sulla mortalità[§]

Gli studi di impatto condotti con Rotarix in Panama, Brasile e Messico hanno mostrato una diminuzione della mortalità da diarrea da tutte le cause che varia dal 22% al 56% in bambini di età inferiore ai 5 anni, entro 2-3 anni dall'introduzione del vaccino.

Impatto sulla ospedalizzazione[§]

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio retrospettivo su database condotto in Belgio in bambini di 5 anni di età e più giovani, l'impatto diretto ed indiretto della vaccinazione con Rotarix sulla ospedalizzazione correlata a rotavirus variava dal 64% (95% IC: 49;76) all'80% (95% IC: 77;83) due anni dopo l'introduzione del vaccino. Studi simili condotti in Brasile, Australia ed El Salvador hanno mostrato una riduzione del 59%, 75% e 81% rispettivamente. Inoltre, tre studi di impatto sulla ospedalizzazione da diarrea da tutte le cause condotti in America Latina hanno mostrato una riduzione dal 29% al 37% due anni dopo l'introduzione del vaccino.

[§]NOTA: gli studi di impatto sono finalizzati a stabilire una relazione temporale ma non una relazione causale fra la malattia e la vaccinazione. Anche le fluttuazioni naturali dell'incidenza della malattia possono influenzare l'effetto temporale osservato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per dose ripetuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
Saccarosio
Destrano
Sorbitolo
Aminoacidi
Mezzo di coltura di Dulbecco modificato (DMEM)

Solvente
Carbonato di calcio
Gomma xantana
Acqua sterile

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la ricostituzione:
Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere somministrato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, la conservazione del vaccino ricostituito non deve essere superiore a 24 ore e ad una temperatura tra 2°C e 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 dose di polvere in un contenitore in vetro (vetro tipo I) con un tappo (gomma butile)
1ml di solvente in applicatore **orale** (vetro tipo I) con un tappo a pistone e un cappuccio protettivo (gomma butile)
Adattatore di trasferimento per la ricostituzione (1 dose)
nelle seguenti confezioni:

- Confezione da 1 contenitore in vetro di polvere + 1 applicatore **orale** preriempito di solvente
- Confezione da 5 contenitori in vetro di polvere + 5 applicatori **orali** preriempiti di solvente
- Confezione da 10 contenitori in vetro di polvere + 10 applicatori **orali** preriempiti di solvente
- Confezione da 25 contenitori in vetro di polvere + 25 applicatori **orali** preriempiti di solvente

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della ricostituzione:
Durante la conservazione dell'applicatore **orale** contente il solvente, si osserva un deposito bianco ed un surnatante limpido.
Il solvente deve essere ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualunque corpo estraneo e/o cambiamento nell'aspetto fisico prima della ricostituzione.

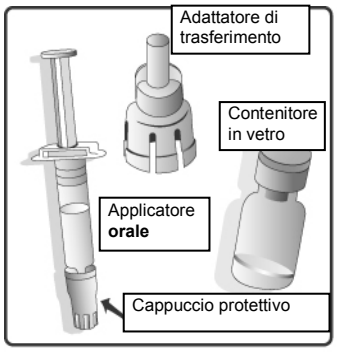
Dopo la ricostituzione:
Il vaccino ricostituito è leggermente più torbido del solvente ed appare di colore bianco latteo.

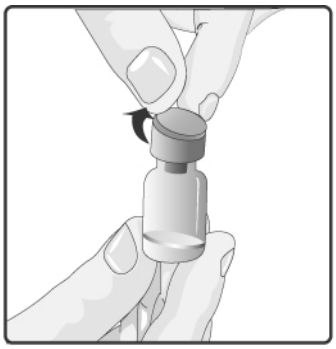
Anche il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione, per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei e/o cambiamento nell'aspetto fisico.
Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione del vaccino:

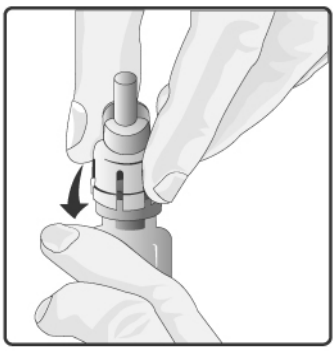
Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

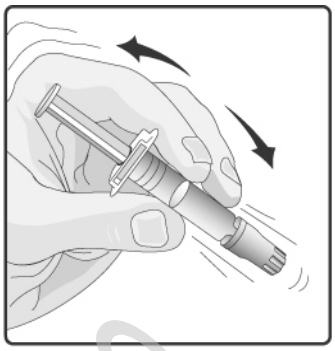




1. Rimuovere il coperchio di plastica del contenitore in vetro contenente la polvere

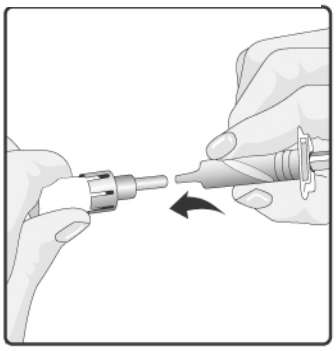


2. Connettere l'adattatore di trasferimento nel contenitore in vetro premendolo verso il basso fino a quando l'adattattore di trasferimento non sia saldamente posizionato sul contenitore in vetro

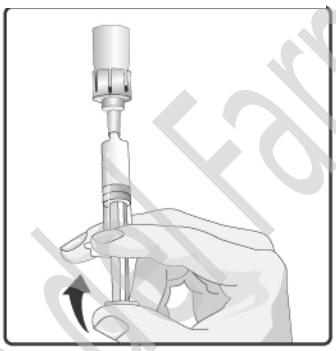


3. Agitare con energia l'applicatore orale contenente il solvente. Una volta agitata, la sospensione apparirà come un liquido torbido con un sedimento bianco che si deposita lentamente.

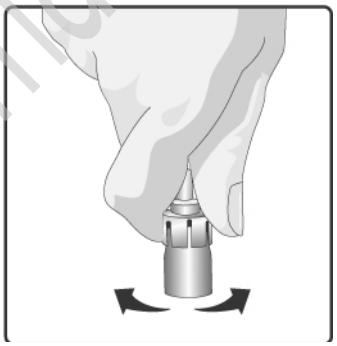
4. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'applicatore orale



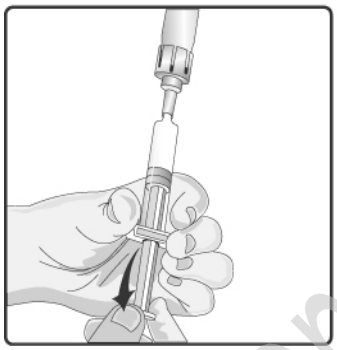
5. Connettere l'applicatore orale all'adattatore di trasferimento spingendolo con fermezza sul dispositivo



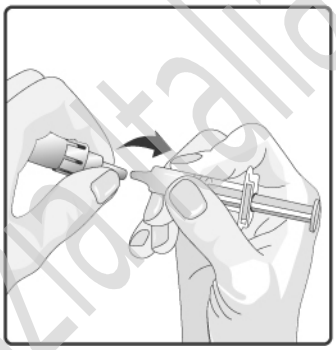
6. Trasferire l'intero contenuto dell'applicatore orale nel contenitore in vetro contenente la polvere.



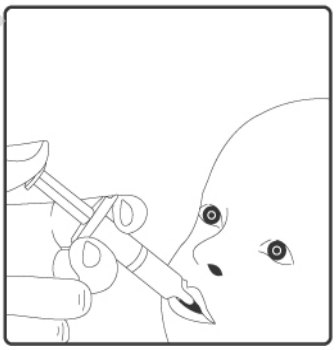
7. Con l'applicatore orale ancora connesso, agitare il contenitore in vetro ed esaminarlo per assicurarsi della completa sospensione della polvere. Il vaccino ricostituito apparirà più torbido del solvente da solo.Questo aspetto è normale.



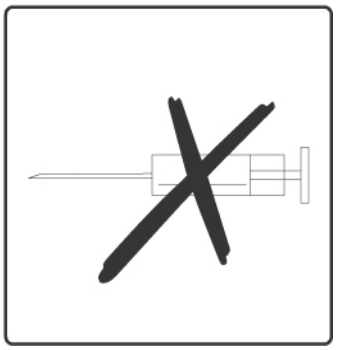
8. Aspirare l'intero contenuto del contenitore in vetro nell'applicatore orale



9. Rimuovere l'applicatore **orale** dall'adattatore di trasferimento



10. Questo vaccino **è solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere seduto in una posizione reclinata. Somministrare l'intero contenuto dell'applicatore **orale oralmente** (somministrando l'intero contenuto dell'applicatore **orale** nell'interno della guancia).



11. Non iniettare

Se il vaccino ricostituito deve essere conservato temporaneamente prima della somministrazione, riposizionare il cappuccio protettivo sull'applicatore **orale**. L'applicatore **orale** contenente il vaccino ricostituito deve essere di nuovo agitato leggermente prima della somministrazione **orale.** **Non iniettare.**

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/330/001
EU/1/05/330/002
EU/1/05/330/003
EU/1/05/330/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 febbraio 2006
Data dell'ultimo rinnovo: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rotarix sospensione **orale** in applicatore **orale** preriempito
Vaccino vivo anti Rotavirus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1,5 ml) contiene:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato)* non meno di $10^{6,0}$ $CCID_{50}$

*Prodotto su linee cellulari Vero

Eccipienti con effetti noti
Questo prodotto contiene saccarosio 1.073 mg (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione **orale**.
Rotarix è un liquido chiaro e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rotarix è indicato per l'immunizzazione attiva dei lattanti a partire dalla sesta fino alla ventiquattresima settimana di età per la prevenzione della gastroenterite dovuta a infezione da rotavirus (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

La schedula di somministrazione di Rotarix si deve basare sulle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il ciclo completo della vaccinazione consiste di due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Deve essere osservato un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi. Il ciclo della vaccinazione dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16° settimana di età, ma in ogni caso deve essere completato entro le 24 settimane di età.

Rotarix può essere somministrato con la medesima posologia ai neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione (vedere paragrafo 4.8 e 5.1).

Negli studi clinici, lo sputo o il rigurgito del vaccino è stato osservato raramente e in tali situazioni non è mai stata somministrata una dose ulteriore. Tuttavia nell'improbabile caso che il lattante sputi o rigurgiti la maggior parte della dose di vaccino, può essere somministrata una singola dose sostitutiva durante la stessa seduta di vaccinazione.

Si raccomanda che il lattante che riceve una prima dose di Rotarix completi il regime di 2 dosi con Rotarix. Non ci sono dati sulla sicurezza, sulla immunogenicità o sulla efficacia quando Rotarix viene somministrato come prima dose e un altro vaccino anti rotavirus viene somministrato come seconda dose o viceversa.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Popolazione pediatrica

Rotarix non deve essere usato in bambini di età superiore alle 24 settimane.

Modo di somministrazione

Rotarix è solo per uso **orale**.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

Per le istruzioni per la preparazione e la ricostituzione del prodotto medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità dopo precedenti somministrazioni di vaccino anti-rotavirus.

Anamnesi positiva di invaginazione intestinale.

Soggetti con malformazione congenita non corretta del tratto gastrointestinale che possono essere predisposti ad invaginazione intestinale.

Soggetti con disturbi di Immunodeficienza combinata grave (SCID) (vedere paragrafo 4.8)

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute. La presenza di una infezione lieve non costituisce controindicazione per l'immunizzazione.

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da diarrea o vomito.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' buona pratica clinica che la vaccinazione sia preceduta da un'accurata anamnesi, con particolare attenzione alle controindicazioni, e da un esame clinico.

Non ci sono dati sulla sicurezza e l'efficacia di Rotarix nei lattanti con malattie gastrointestinali o ritardi nella crescita. La somministrazione di Rotarix può essere presa in considerazione con cautela in questi lattanti qualora, secondo l'opinione del medico, il non effettuare la vaccinazione comporterebbe un rischio superiore.

Il personale sanitario, a titolo precauzionale, deve monitorare qualunque sintomo indicativo dell'invaginazione intestinale (gravi dolori addominali, vomito persistente, presenza di sangue nelle feci, gonfiore addominale e /o febbre elevata) dal momento che i dati provenienti dagli studi osservazionali di sicurezza indicano un aumento del rischio di invaginazione intestinale nella maggior parte dei casi entro i 7 giorni successivi alla vaccinazione verso rotavirus (vedere paragrafo 4.8). I genitori/tutori devono essere avvisati di riferire immediatamente tali sintomi al loro medico.

Per i soggetti con una predisposizione ad invaginazione intestinale, si prega di vedere paragrafo 4.3.

Non si prevede che le infezioni da HIV asintomatiche e lievemente sintomatiche influiscano sulla sicurezza o sull'efficacia di Rotarix. Uno studio clinico condotto su un numero limitato di lattanti HIV positivi asintomatici o lievemente sintomatici non ha mostrato l'evidenza di problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di Rotarix nei lattanti con immunodeficienza nota o sospetta deve essere basata su una valutazione accurata dei potenziali rischi e benefici.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

E' noto che l'escrezione del virus del vaccino avviene con le feci dopo la vaccinazione, con un picco massimo di escrezione intorno al settimo giorno. Le particelle antigeniche virali identificate con il metodo ELISA sono state trovate nel 50% delle feci dopo la prima dose della formulazione liofilizzata di Rotarix e nel 4% delle feci dopo la seconda dose. Quando tali feci sono state analizzate per rivelare la presenza del ceppo virale vaccinale vivo solo il 17% e' risultato positivo. In due studi controllati di confronto, la diffusione del virus vaccinico dopo la vaccinazione con la formulazione liquida di Rotarix era comparabile a quanto osservato dopo la vaccinazione con la formulazione liofilizzata di Rotarix.

Sono stati osservati casi di trasmissione di virus vaccinale escreto nei confronti di contatti sieronegativi, senza che ciò abbia determinato alcun sintomo clinico.

Rotarix deve essere somministrato con cautela in individui che hanno stretti contatti con soggetti immunodeficienti, come ad es. individui con tumori maligni, o che sono, per altri motivi, immunocompromessi o che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva.

Le persone che hanno contatti con bambini recentemente vaccinati devono osservare una stretta igiene personale (ad es. lavare le mani dopo aver cambiato i pannolini dei bambini).

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Una risposta immunitaria protettiva può non essere raggiunta in tutti i bambini vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Non è attualmente noto il livello di protezione che Rotarix può offrire contro altri ceppi di rotavirus che non siano stati circolanti durante l'esecuzione degli studi clinici. Gli studi clinici dai quali sono stati ottenuti i dati di efficacia sono stati condotti in Europa, in Centro e Sud America, Africa e Asia (vedere paragrafo 5.1).

Rotarix non protegge contro la gastroenterite causata da germi patogeni diversi dal rotavirus.

Non sono disponibili dati sull'uso di Rotarix per la profilassi post-esposizione.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

Il vaccino contiene saccarosio come eccipiente. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento del glucosio-galattosio o insufficienza della saccarasi-isomaltasi non devono usare questo vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Rotarix può essere somministrato contemporaneamente ai seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccini contro difterite-tetano-pertosse a cellula intera (DTPw), vaccini contro difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), vaccini contro *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vaccini contro la poliomielite inattivati (IPV), vaccini contro l'epatite B (HBV), vaccino coniugato contro lo pneumococco e vaccino coniugato contro il meningococco di sierogruppo C. Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie e i profili di sicurezza di tutti i vaccini somministrati non vengono influenzati.

La somministrazione concomitante di Rotarix con il vaccino antipoliomielitico orale (OPV) non influenza la risposta immunitaria agli antigeni polio. Sebbene la somministrazione contemporanea di OPV possa ridurre leggermente la risposta immunitaria al vaccino anti-rotavirus, in uno studio clinico che ha coinvolto più di 4.200 soggetti che hanno ricevuto Rotarix contemporaneamente con OPV è stato dimostrato che la

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

protezione clinica contro la gastroenterite grave da rotavirus viene mantenuta.

Non ci sono restrizioni sul consumo di cibo o bevande nei bambini sia prima che dopo la vaccinazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Rotarix non è previsto per l'impiego negli adulti. Non sono disponibili dati sull'impiego di Rotarix in gravidanza e allattamento.

Sulla base delle evidenze emerse nel corso degli studi clinici l'allattamento al seno non riduce la protezione fornita da Rotarix contro la gastroenterite da rotavirus, pertanto l'allattamento al seno può essere continuato durante il ciclo di vaccinazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su dati derivati da studi clinici condotti sia con la formulazione liofilizzata sia con la formulazione liquida di Rotarix.
In un totale di quattro studi clinici, sono state somministrate circa 3.800 dosi di Rotarix formulazione liquida a circa 1.900 bambini. Tali studi hanno dimostrato che la sicurezza e il profilo di reattogenicità della formulazione liquida è comparabile alla formulazione liofilizzata.

In un totale di ventritre studi clinici, sono state somministrate circa 106.000 dosi di Rotarix (formulazione liquida o liofilizzata) a circa 51.000 bambini.

In tre studi clinici controllati con placebo (Finlandia, India e Bangladesh), nei quali Rotarix è stato somministrato da solo, (a distanza di tempo dalle somministrazioni di vaccini pediatrici di routine), l'incidenza e la gravità degli eventi sollecitati (raccolti 8 giorni dopo la vaccinazione), diarrea, vomito, perdita di appetito, febbre, irritabilità e tosse/naso che cola non sono risultati significativamente differenti nel gruppo che ha ricevuto Rotarix rispetto al gruppo trattato con placebo. Con la seconda dose non si è visto un aumento dell'incidenza o della intensità di questi eventi.

In un'analisi aggregata di diciassette studi clinici controllati con placebo (Europa, Nord America, America Latina, Asia, Africa) inclusi studi nei quali Rotarix era co-somministrato con vaccini pediatrici di routine (vedere paragrafo 4.5), le seguenti reazioni avverse (raccolte 31 giorni dopo la vaccinazione) sono state considerate come possibilmente correlate alla vaccinazione.

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse riportate sono elencate in accordo alle seguenti frequenze:

Le frequenze sono riportate come di seguito:
Molto comune: (≥1/10)
Comune: (≥1/100, <1/10)
Non comune: (≥1/1000, <1/100)
Raro: (≥1/10.000, <1/1000)
Molto raro (<1/10.000)

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
	Non comune	Dolore addominale, flatulenza
	Molto raro	Invaginazione intestinale (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota*	Ematochezia
	Non nota*	Gastroenterite con effusione di virus vaccinale in bambini con patologia da Grave Immunodeficienza Combinata (SCID)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Irritabilità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota*	Apnea in bambini molto prematuri (≤ 28 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4)

***** Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente, non è possibile stimare in maniera affidabile la loro frequenza.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Invaginazione intestinale
I dati dagli studi osservazionali di sicurezza effettuati in svariati paesi indicano che i vaccini rotavirus comportano un aumento del rischio di invaginazione intestinale, per lo più entro 7 giorni dalla vaccinazione. In tali paesi sono stati osservati fino a 6 casi aggiuntivi per 100.000 bambini contro un'incidenza di fondo da 25 a 101 casi per 100.000 bambini (di età inferiore ad un anno) per anno, rispettivamente.
E' disponibile una evidenza limitata di un minor aumento di rischio in seguito alla seconda dose.
Sulla base di periodi prolungati di follow-up resta non chiaro se i vaccini rotavirus influiscano sulla incidenza globale di invaginazione intestinale (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Sicurezza in neonati prematuri

In uno studio clinico, 670 neonati prematuri di 27-36 settimane di gestazione avevano ricevuto Rotarix e 339 avevano ricevuto placebo. La prima dose era stata somministrata a partire dalla sesta settimana dopo la nascita. Eventi avversi gravi sono stati osservati nel 5,1% dei bambini riceventi Rotarix in confronto al 6,8% di quelli riceventi placebo. Sono stati osservati tassi simili di altri eventi avversi sia nei riceventi Rotarix che in quelli riceventi placebo. Non sono stati riportati casi di invaginazione intestinale.

Sicurezza nei neonati affetti da infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

In uno studio clinico, 100 neonati con infezione da HIV hanno ricevuto Rotarix o placebo. Il profilo di sicurezza era simile tra i riceventi Rotarix e placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V .

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio. In generale, il profilo delle reazioni avverse riportato in tali casi era simile a quello osservato dopo la somministrazione della dose raccomandata di Rotarix.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino contro la diarrea da rotavirus, codice ATC: J07BH01

Efficacia protettiva della formulazione liofilizzata

L'efficacia contro la gastroenterite da rotavirus dei più comuni genotipi G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] è stata dimostrata in studi clinici. Inoltre, è stata dimostrata l'efficacia contro i genotipi di rotavirus non comuni G8P[4] (gastro-enterite grave) e G12P[6] (qualsiasi gastro-enterite). Questi ceppi sono diffusi in tutto il mondo.

Studi clinici sono stati condotti in Europa, America Latina, Africa e Asia per valutare l'efficacia protettiva di Rotarix contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus, comprese le forme gravi.

La gravità delle gastroenteriti è stata definita in accordo a due differenti criteri:
- la scala Vesikari a 20 punti, la quale valuta il quadro clinico completo della gastro-enterite da rotavirus tenendo conto della gravità e della durata della diarrea e del vomito, della gravità della febbre e della disidratazione come anche della necessità di trattamento

oppure
- la definizione di caso clinico basata sui criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

La protezione clinica è stata valutata nella coorte ATP per efficacia, la quale include tutti i soggetti della coorte ATP per sicurezza che sono entrati nel periodo di osservazione interessato per l'efficacia.

Efficacia protettiva in Europa

Uno studio clinico condotto in Europa ha valutato Rotarix somministrato in 4000 soggetti secondo differenti schedule in vigore in Europa (2, 3 mesi; 2, 4 mesi; 3, 4 mesi, 3, 5 mesi).

Dopo due dosi di Rotarix, l'efficacia protettiva del vaccino osservata durante il primo e il secondo anno di vita sono presentati nella seguente tabella:

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	1° anno di vita Rotarix N=2572 Placebo N=1302		2° anno di vita Rotarix N=2554 Placebo N=1294	
Efficacia del vaccino (%) contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus e la forma grave [IC 95%]				
Genotipo	**Qualsiasi livello di gravità**	**Grave†**	**Qualsiasi livello di gravità**	**Grave†**
G1P[8]	95,6 [87,9; 98,8]	96,4 [85,7; 99,6]	82,7 [67,8; 91,3]	96,5 [86,2; 99,6]
G2P[4]	62,0* [<0,0; 94,4]	74,7* [<0,0; 99,6]	57,1 [<0,0; 82,6]	89,9 [9,4; 99,8]
G3P[8]	89,9 [9,5; 99,8]	100 [44,8; 100]	79,7 [<0,0; 98,1]	83,1* [<0,0; 99,7]
G4P[8]	88,3 [57,5; 97,9]	100 [64,9; 100]	69,6* [<0,0; 95,3]	87,3 [<0,0; 99,7]
G9P[8]	75,6 [51,1; 88,5]	94,7 [77,9; 99,4]	70,5 [50,7; 82,8]	76,8 [50,8; 89,7]
Ceppi con genotipo P[8]	88,2 [80,8; 93,0]	96,5 [90,6; 99,1]	75,7 [65,0; 83,4]	87,5 [77,8; 93,4]
Ceppi circolanti di Rotavirus	87,1 [79,6; 92,1]	95,8 [89,6; 98,7]	71,9 [61,2; 79,8]	85,6 [75,8; 91,9]
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite da rotavirus che richiede osservazione medica [IC 95%]				
Ceppi circolanti di Rotavirus	91,8 [84; 96,3]		76,2 [63,0; 85,0]	
Efficacia del vaccino (%) contro l'ospedalizzazione dovuta a gastroenterite da rotavirus [IC 95%]				
Ceppi circolanti di Rotavirus	100 [81,8; 100]		92,2 [65,6; 99,1]	

† La gastro-enterite grave è stata definita sulla base di un punteggio della scala Vesikari ≥11
* Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.

L'efficacia del vaccino durante il primo anno di vita è aumentata progressivamente con l'aumento della gravità della malattia, raggiungendo il 100% (IC 95%: 84,7;100) per punteggi sulla scala Vesikari ≥17.

Efficacia protettiva in America Latina

Uno studio clinico condotto in America Latina ha valutato Rotarix in più di 20.000 soggetti. La gravità della gastroenterite (GE) è stata definita secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'efficacia protettiva del vaccino osservata contro la gastroenterite grave da rotavirus (RV) che richiedeva l'ospedalizzazione e/o una terapia di reidratazione in una struttura medica e l'efficacia genotipo specifico del vaccino dopo due dosi di Rotarix sono illustrate nella tabella successiva:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Genotipo	Gastroenterite grave da rotavirus† (1° anno di vita) Rotarix N=9009 Placebo N=8858	Gastroenterite grave da rotavirus† (2° anno di vita) Rotarix N=7175 Placebo N=7062
	Efficacia (%) [IC 95%]	**Efficacia (%) [IC 95%]**
Tutti i Generi di Rotavirus	84,7 [71,7; 92,4]	79,0 [66,4; 87,4]
G1P[8]	91,8 [74,1; 98,4]	72,4 [34,5; 89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3; 99,7]	71,9* [<0,0; 97,1]
G4P[8]	50,8#* [<0,0; 99,2]	63,1 [0,7; 88,2]
G9P[8]	90,6 [61,7; 98,9]	87,7 [72,9; 95,3]
Ceppi con genotipo P[8]	90,9 [79,2; 96,8]	79,5 [67,0; 87,9]

† La gastroenterite grave da rotavirus è stata definita come un episodio di diarrea con o senza vomito che ha richiesto ospedalizzazione e/o una terapia di reidratazione in una struttura medica (criteri OMS)
*Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.
Il numero dei casi sui quali sono state basate le stime di efficacia contro il G4P[8] era molto ridotto (1 caso nel gruppo con Rotarix e 2 casi in quello con Placebo)

Una analisi condotta congiuntamente su cinque studi di efficacia* ha mostrato un'efficacia del 71,4% (IC 95%: 20,1;91,1) contro la gastroenterite grave da rotavirus (punteggio Vesikari ≥11) causata dal genotipo rotavirus G2P[4] durante il primo anno di vita.
* In questi studi, le stime puntuali e gli intervalli di confidenza erano rispettivamente: 100% (IC 95%: -1858,0;100), 100% (IC 95%: 21,1;100), 45,4 % (IC 95%: -81,5;86,6), 74,7 % (IC 95%: -386,2;99,6). Non è disponibile una stima puntuale per lo studio rimanente.

Efficacia protettiva in Africa

Uno studio clinico condotto in Africa (Rotarix: N= 2.974; placebo: N=1.443) ha valutato Rotarix somministrato approssimativamente alla 10ª e 14ª settimana di età (2 dosi) o alla 6ª, 10ª e 14ª settimana di età (3 dosi). L'efficacia del vaccino contro la gastroenterite grave da rotavirus durante il primo anno di vita era del 61,2% (95% IC: 44,0;73,2). L'efficacia protettiva del vaccino (dosi raggruppate) osservata contro qualsiasi gastro-enterite da rotavirus e contro la gastro-enterite grave da rotavirus è presentata nella tabella seguente:

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Genotipo	Qualsiasi gastro-enterite da rotavirus Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443	Gastro-enterite grave da rotavirus† Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443
	Efficacia (%) [95% IC]	**Efficacia (%) [95% IC]**
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]
Ceppi con genotipo P[4]	39,3 [7,7; 59,9]	70,9 [37,5; 87,0]
Ceppi con genotipo P[6]	46,6 [9,4; 68,4]	55,2* [<0; 81,3]
Ceppi con genotipo P[8]	61,0 [47,3; 71,2]	59,1 [32,8; 75,3]

† La gastroenterite grave è stata definita con un punteggio ≥ 11 della scala Vesikari
*Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.

Mantenimento dell'efficacia fino all'età di 3 anni in Asia

Uno studio clinico condotto in Asia (Hong Kong, Singapore e Taiwan) (Rotarix: N= 5.359; placebo: N= 5.349) ha valutato Rotarix somministrato in accordo a differenti schedule (2, 4 mesi di età; 3, 4 mesi di età).

Durante il primo anno, a partire dalle due settimane dopo la seconda dose fino al primo anno di età, un numero significativamente inferiore di soggetti appartenente al gruppo Rotarix ha riportato gastroenterite grave da rotavirus causata dai ceppi circolanti RV di tipo selvaggio in confronto al gruppo placebo (0,0% verso 0,3%), con una efficacia del vaccino del 100% (95% IC: 72,2; 100).

L'efficacia protettiva del vaccino dopo due dosi di Rotarix osservata contro la gastroenterite grave da rotavirus fino ai 2 anni di età è presentata nella seguente tabella:

	Efficacia fino ai 2 anni di età Rotarix N= 5.263 Placebo N= 5.256
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite grave da rotavirus (95% IC)	
Genotipo	Gravità†
G1P[8]	100,0 (80,8;100,0)
G2P[4]	100,0* (<0;100,0)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)
Ceppi con genotipo P[8]	95,8 (83,8;99,5)
Ceppi di Rotavirus circolante	96,1 (85,1;99,5)
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite da rotavirus che richiede ospedalizzazione e/o reidratazione in una struttura medica [95% IC]	
Ceppi di rotavirus circolante	94,2 (82,2;98,8)

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

† La gastroenterite grave è stata definita con un punteggio ≥ 11 della scala Vesikari
*Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.

Durante il terzo anno di vita, non vi sono stati casi di gastroenterite RV grave nel gruppo Rotarix (N=4.222) rispetto ai 13 casi (0,3%) nel gruppo placebo (N=4.185). L'efficacia del vaccino era del 100% [95% IC: 67,5%;100,0%]. I casi di gastroenterite RV grave erano dovuti ai ceppi RV G1P[8], G2P[4], G3P[8] and G9P[8]. L'incidenza delle gastroenteriti RV gravi associate con genotipi singoli era troppo piccola per consentire il calcolo dell'efficacia. L'efficacia contro la gastroenterite RV grave che richiede ospedalizzazione era del 100% (95% IC: 72,4; 100,0).

Efficacia protettiva della formulazione liquida

Poiché la risposta immunitaria osservata dopo 2 dosi di Rotarix formulazione liquida era comparabile alla risposta immunitaria osservata dopo 2 dosi di Rotarix formulazione liofilizzata, i livelli di efficacia del vaccino osservati con la formulazione liofilizzata possono essere estrapolati alla formulazione liquida.

Risposta immunitaria

Il meccanismo immunologico mediante il quale Rotarix protegge contro la gastroenterite da rotavirus non è noto completamente. Non è stata stabilita una relazione tra la risposta anticorpale alla vaccinazione contro rotavirus e la protezione contro la gastroenterite da rotavirus.

La tabella seguente mostra la percentuale di soggetti inizialmente sieronegativi verso rotavirus (titoli anticorpali IgA < 20U/ml) (mediante metodo ELISA) con titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus ≥ 20U/ml da uno a due mesi dopo la seconda dose di vaccino o placebo come osservato in diversi studi con Rotarix formulazione liofilizzata.

Schedula	**Studi condotti in**	**Vaccino**		**Placebo**	
		N	**% ≥ 20U/ml [IC 95%]**	**N**	**% ≥ 20U/ml [IC 95%]**
2, 3 mesi	Francia, Germania	239	82,8 [77,5; 87,4]	127	8,7 [4,4; 15,0]
2, 4 mesi	Spagna	186	85,5 [79,6; 90,2]	89	12,4 [6,3; 21,0]
3, 5 mesi	Finlandia, Italia	180	94,4 [90,0; 97,3]	114	3,5 [1,0; 8,7]
3, 4 mesi	Repubblica Ceca	182	84,6 [78,5; 89,5]	90	2,2 [0,3; 7,8]
2, da 3 a 4 mesi	America Latina; 11 paesi	393	77,9% [73,8; 81,6]	341	15,1% [11,7; 19,0]
10ª, 14ª settimana e 6ª, 10ª, 14ª settimana (Raggruppate)	Sud Africa, Malawi	221	58,4 [51,6; 64,9)	111	22,5 [15,1; 31,4]

In tre studi controllati di confronto, la risposta immunitaria suscitata da Rotarix formulazione liquida era risultata comparabile a quella suscitata da Rotarix formulazione liofilizzata.

Risposta immunitaria nei neonati prematuri

In uno studio clinico condotto in neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione, l'immunogenicità di Rotarix è stata valutata in un sottogruppo di 147 soggetti e si è dimostrato che Rotarix è

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

immunogeno in tale popolazione; l'85,7% (IC 95%: 79,0;90,9) dei soggetti avevano raggiunto titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus ≥20U/ml (tramite ELISA) un mese dopo la seconda dose di vaccino.

Efficacia dopo 2 dosi nella prevenzione della RVGE che comporta ospedalizzazione

Paesi Periodo (Età)	Ceppi Fascia di età	N $ (casi/controlli)	Efficacia % [95% IC]	Durata del follow up
Studi sponsorizzati da GSK				
Belgio 2008-2010 < 4 anni	Tutti 3-11 m ≥12 m	160/198	90 [81; 95] 91 [75; 97] 90 [76; 96)	2,4 anni
	G1P[8]	41/53	95 [78; 99]	
	G2P[4] 3-11 m ≥ 12m	80/103	85 [64; 94] 83 [11; 96] ‡ 86 [58; 95] ‡	
Brasile (Belém) 2008-2009 < 3 anni	Tutti 3-11 m ≥ 12 m	249/249 £	76 [58; 86] 96 [68; 99] 65 [37; 81)	1 anno
	G2P[4] 3-11 m ≥ 12 m	222/222 £	75 [57; 86] 95 [66; 99] ‡ 64 [34; 81] ‡	
Brasile (Recife) 2006-2008 < 5 anni	Tutti 6-11 m ≥12 m	ND §	ND 81 [47; 93] 5 [<0; 69] *	2,5 anni
	G2P[4] 6-11 m ≥ 12 m	61/424 §	ND 85 [54; 95] 5 [<0; 69]*	
	Tutti 6-11 m ≥12 m	ND †	ND 80 [48; 92] 41 [<0; 81] *	
	G2P[4] 6-11 m ≥ 12 m	61/371 †	ND 83 [51; 94] 41 [<0; 81] *	
Singapore 2008-2010 < 5 anni	Tutti	136/272	84 [32; 96]	2 anni
	G1P[8]	89/89	91 [30; 99]	
Altri studi				
El Salvador 2007-2009 < 2 anni	Tutti 6-11 m ≥ 12 m	251/770 £	76 [64; 84] ** 83 [68; 91] 59 [27; 77]	2,5 anni

m: mesi
ND: Non disponibile
$: viene fornito il numero di casi completamente vaccinati (2 dosi), dei non vaccinati e dei controlli.
£: L'efficacia del vaccino è stata calcolata utilizzando i controlli presenti nel vicinato.
§: L'efficacia è stata calcolata utilizzando i controlli partecipanti in ambito ospedaliero negativi per il rotavirus.
†: L'efficacia del vaccino è stata calcolata utilizzando i controlli partecipanti in ambito ospedaliero con infezioni acute del tratto respiratorio.
*Non statisticamente significativo (P ≥ 0.05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.
**In soggetti che non hanno ricevuto il ciclo completo di vaccinazione l'efficacia dopo una dose era 51% (95% IC: 26:67).
‡ Dati da una analisi post-hoc

Impatto sulla mortalità[§]

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli studi di impatto condotti con Rotarix in Panama, Brasile e Messico hanno mostrato una diminuzione della mortalità da diarrea da tutte le cause che varia dal 22% al 56% in bambini di età inferiore ai 5 anni, entro 2-3 anni dall'introduzione del vaccino.

Impatto sulla ospedalizzazione[§]

In uno studio retrospettivo su database condotto in Belgio in bambini di 5 anni di età e più giovani, l'impatto diretto ed indiretto della vaccinazione con Rotarix sulla ospedalizzazione correlata a rotavirus variava dal 64% (95% IC: 49;76) all'80% (95% IC: 77;83) due anni dopo l'introduzione del vaccino. Studi simili condotti in Brasile, Australia ed El Salvador hanno mostrato una riduzione del 59%, 75% e 81% rispettivamente. Inoltre, tre studi di impatto sulla ospedalizzazione da diarrea da tutte le cause condotti in America Latina hanno mostrato una riduzione dal 29% al 37% due anni dopo l'introduzione del vaccino.

[§]NOTA: gli studi di impatto sono finalizzati a stabilire una relazione temporale ma non una relazione causale fra la malattia e la vaccinazione. Anche le fluttuazioni naturali dell'incidenza della malattia possono influenzare l'effetto temporale osservato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per dose ripetuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Di-sodio adipato
Mezzo di coltura di Dulbecco modificato (DMEM)
Acqua sterile

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.
Il vaccino deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,5 ml di sospensione **orale** in un applicatore orale preriempito (vetro tipo I) con un tappo a pistone (gomma butile) e un tappo protettivo (gomma butile) in confezioni da 1, 5, 10 o 25.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la somministrazione **orale**, il vaccino si presenta come un liquido chiaro e incolore, privo di particelle visibili.

Il vaccino è pronto all’uso (non è necessaria ricostituzione o diluizione).
Il vaccino deve essere somministrato **oralmente** senza mescolarlo con nessun altro vaccino o soluzione.

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e/o cambiamenti nell’aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per la somministrazione del vaccino:

1. Rimuove il tappo di protezione dall’applicatore **orale**

2. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare l’intero contenuto dell’applicatore **orale** per via **orale** (ovvero nella bocca del bambino, all’interno della guancia).

3. **Non iniettare**

Smaltire l’applicatore **orale** vuoto e relativo tappo in contenitori biologici approvati in conformità alle normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/330/005
EU/1/05/330/006
EU/1/05/330/007
EU/1/05/330/008

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Febbraio 2006
Data dell'ultimo rinnovo: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rotarix sospensione **orale**
Vaccino vivo anti Rotavirus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1,5 ml) contiene:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo, attenuato)* non meno di $10^{6,0}$ $CCID_{50}$

*Prodotto su linee cellulari Vero

Eccipiente con effetti noti
Questo prodotto contiene 1.073 mg di saccarosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione **orale**.
Rotarix è un liquido chiaro e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rotarix è indicato per l'immunizzazione attiva dei lattanti a partire dalla sesta fino alla ventiquattresima settimana di età per la prevenzione della gastroenterite dovuta a infezione da rotavirus (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

La schedula di somministrazione di Rotarix si deve basare sulle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il ciclo completo della vaccinazione consiste di due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Deve essere osservato un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi. Il ciclo della vaccinazione dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16° settimana di età, ma in ogni caso deve essere completato entro le 24 settimane di età.

Rotarix può essere somministrato con la medesima posologia ai neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione (vedere paragrafo 4.8 e 5.1).

Negli studi clinici, lo sputo o il rigurgito del vaccino è stato osservato raramente e in tali situazioni non è mai stata somministrata una dose ulteriore. Tuttavia nell'improbabile caso che il lattante sputi o rigurgiti la maggior parte della dose di vaccino, può essere somministrata una singola dose sostitutiva durante la stessa seduta di vaccinazione.

Si raccomanda che il lattante che riceve una prima dose di Rotarix completi il regime di 2 dosi con Rotarix. Non ci sono dati sulla sicurezza, sulla immunogenicità o sulla efficacia quando Rotarix viene somministrato come prima dose e un altro vaccino anti rotavirus viene somministrato come seconda dose o viceversa.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Popolazione pediatrica

Rotarix non deve essere usato in bambini di età superiore alle 24 settimane.

Modo di somministrazione

Rotarix è solo per uso **orale**.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

Per le istruzioni per la preparazione e la ricostituzione del prodotto medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità dopo precedenti somministrazioni di vaccino anti-rotavirus.

Anamnesi positiva di invaginazione intestinale.

Soggetti con malformazione congenita non corretta del tratto gastrointestinale che possono essere predisposti ad invaginazione intestinale.

Soggetti con disturbi di Immunodeficienza combinata grave (SCID) (vedere paragrafo 4.8)

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute. La presenza di una infezione lieve non costituisce controindicazione per l'immunizzazione.

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da diarrea o vomito.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' buona pratica clinica che la vaccinazione sia preceduta da un'accurata anamnesi, con particolare attenzione alle controindicazioni, e da un esame clinico.

Non ci sono dati sulla sicurezza e l'efficacia di Rotarix nei lattanti con malattie gastrointestinali o ritardi nella crescita. La somministrazione di Rotarix può essere presa in considerazione con cautela in questi lattanti qualora, secondo l'opinione del medico, il non effettuare la vaccinazione comporterebbe un rischio superiore.
Il personale sanitario, a titolo precauzionale, deve monitorare qualunque sintomo indicativo dell'invaginazione intestinale (gravi dolori addominali, vomito persistente, presenza di sangue nelle feci, gonfiore addominale e /o febbre elevata) dal momento che i dati provenienti dagli studi osservazionali di sicurezza indicano un aumento del rischio di invaginazione intestinale nella maggior parte dei casi entro i 7 giorni successivi alla vaccinazione verso rotavirus (vedere paragrafo 4.8). I genitori/tutori devono essere avvisati di riferire immediatamente tali sintomi al loro medico.

Per i soggetti con una predisposizione ad invaginazione intestinale, si prega di vedere paragrafo 4.3.

Non si prevede che le infezioni da HIV asintomatiche e lievemente sintomatiche influiscano sulla sicurezza o sull'efficacia di Rotarix. Uno studio clinico condotto su un numero limitato di lattanti HIV positivi asintomatici o lievemente sintomatici non ha mostrato l'evidenza di problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione di Rotarix nei lattanti con immunodeficienza nota o sospetta deve essere basata su una valutazione accurata dei potenziali rischi e benefici.

E' noto che l'escrezione del virus del vaccino avviene con le feci dopo la vaccinazione, con un picco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

massimo di escrezione intorno al settimo giorno. Le particelle antigeniche virali identificate con il metodo ELISA sono state trovate in circa il 50% delle feci dopo la prima dose di Rotarix formulazione liofilizzata e nel 4% delle feci dopo la seconda dose. Quando tali feci sono state analizzate per rivelare la presenza del ceppo virale vaccinale vivo solo il 17% e' risultato positivo. In due studi controllati di confronto, la diffusione del virus vaccinico dopo la vaccinazione con la formulazione liquida di Rotarix era comparabile a quanto osservato dopo la vaccinazione con la formulazione liofilizzata di Rotarix.

Sono stati osservati casi di trasmissione di virus vaccinale escreto nei confronti di contatti sieronegativi, senza che ciò abbia determinato alcun sintomo clinico.

Rotarix deve essere somministrato con cautela in individui che hanno stretti contatti con soggetti immunodeficienti, come ad es. individui con tumori maligni, o che sono, per altri motivi, immunocompromessi o che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva.

Le persone che hanno contatti con bambini recentemente vaccinati devono osservare una stretta igiene personale (ad es. lavare le mani dopo aver cambiato i pannolini dei bambini).

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Una risposta immunitaria protettiva può non essere raggiunta in tutti i bambini vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

Non è attualmente noto il livello di protezione che Rotarix può offrire contro altri ceppi di rotavirus che non siano stati circolanti durante l'esecuzione degli studi clinici. Gli studi clinici dai quali sono stati ottenuti i dati di efficacia sono stati condotti in Europa, in Centro e Sud America, Africa e Asia (vedere paragrafo 5.1).

Rotarix non protegge contro la gastroenterite causata da germi patogeni diversi dal rotavirus.

Non sono disponibili dati sull'uso di Rotarix per la profilassi post-esposizione.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

Il vaccino contiene saccarosio come eccipiente. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento del glucosio-galattosio o insufficienza della saccarasi-isomaltasi non devono usare questo vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Rotarix può essere somministrato contemporaneamente ai seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccini contro difterite-tetano-pertosse a cellula intera (DTPw), vaccini contro difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), vaccini contro *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vaccini contro la poliomielite inattivati (IPV), vaccini contro l'epatite B (HBV), vaccino coniugato contro lo pneumococco e vaccino coniugato contro il meningococco di sierogruppo C. Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie e i profili di sicurezza di tutti i vaccini somministrati non vengono influenzati.

La somministrazione concomitante di Rotarix con il vaccino antipoliomielitico orale (OPV) non influenza la risposta immunitaria agli antigeni polio. Sebbene la somministrazione contemporanea di OPV possa ridurre leggermente la risposta immunitaria al vaccino anti-rotavirus, in uno studio clinico che ha coinvolto più di 4.200 soggetti che hanno ricevuto Rotarix contemporaneamente con OPV è stato dimostrato che la protezione clinica contro la gastroenterite grave da rotavirus viene mantenuta.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non ci sono restrizioni sul consumo di cibo o bevande nei bambini sia prima che dopo la vaccinazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Rotarix non è previsto per l'impiego negli adulti. Non sono disponibili dati sull' impiego di Rotarix in gravidanza e allattamento.

Sulla base delle evidenze emerse nel corso degli studi clinici l'allattamento al seno non riduce la protezione fornita da Rotarix contro la gastroenterite da rotavirus, pertanto l'allattamento al seno può essere continuato durante il ciclo di vaccinazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su dati derivati da studi clinici condotti sia con la formulazione liofilizzata sia con la formulazione liquida di Rotarix.
In un totale di quattro studi clinici, sono state somministrate circa 3.800 dosi di Rotarix formulazione liquida a circa 1.900 bambini. Tali studi hanno dimostrato che la sicurezza e il profilo di reattogenicità della formulazione liquida è comparabile alla formulazione liofilizzata.

In un totale di ventitre studi clinici, sono state somministrate circa 77.800 dosi di Rotarix (formulazione liquida o liofilizzata) a circa 51.000 bambini.

In tre studi clinici controllati con palcebo (Finlandia, India e Bangladesh), nei quali Rotarix è stato somministrato da solo, (a distanza di tempo dalle somministrazioni di vaccini pediatrici di routine). l'incidenza e la gravità degli eventi sollecitati (raccolti 8 giorni dopo la vaccinazione), diarrea, vomito, perdita di appetito, febbre, irritabilità e tosse/naso che cola non sono risultati significativamente differenti nel gruppo che ha ricevuto Rotarix rispetto al gruppo trattato con placebo. Con la seconda dose non si è visto un aumento dell'incidenza o della intensità di questi eventi.

In un'analisi aggregata di diciassette studi clinici controllati con placebo (Europa, Nord America, America Latina, Asia, Africa) inclusi studi nei quali Rotarix era co-somministrato con vaccini pediatrici di routine (vedere paragrafo 4.5), le seguenti reazioni avverse (raccolte 31 giorni dopo la vaccinazione) sono state considerate come possibilmente correlate alla vaccinazione.

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse riportate sono elencate in accordo alle seguenti frequenze:

Le frequenze sono riportate come di seguito:
Molto comune: (≥1/10)
Comune: (≥1/100, <1/10)
Non comune: (≥1/1000, <1/100)
Raro: (≥1/10.000, <1/1000)
Molto raro (<1/10.000)

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
	Non comune	Dolore addominale, flatulenza
	Molto raro	Invaginazione intestinale (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota*	Ematochezia
	Non nota*	Gastroenterite con effusione di virus vaccinale in bambini con patologia da Grave Immunodeficienza Combinata (SCID)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Irritabilità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota*	Apnea in bambini molto prematuri (≤ 28 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4)

***** Poiché questi eventi sono stati riportati spontaneamente, non è possibile stimare in maniera affidabile la loro frequenza.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Invaginazione intestinale
I dati dagli studi osservazionali di sicurezza effettuati in svariati paesi indicano che i vaccini rotavirus comportano un aumento del rischio di invaginazione intestinale, per lo più entro 7 giorni dalla vaccinazione. In tali paesi sono stati osservati fino a 6 casi aggiuntivi per 100.000 bambini contro un'incidenza di fondo da 25 a 101 casi per 100.000 bambini (di età inferiore ad un anno) per anno, rispettivamente.
E' disponibile una evidenza limitata di un minor aumento di rischio in seguito alla seconda dose.
Sulla base di periodi prolungati di follow-up resta non chiaro se i vaccini rotavirus influiscano sulla incidenza globale di invaginazione intestinale (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Sicurezza in neonati prematuri

In uno studio clinico, 670 neonati prematuri di 27-36 settimane di gestazione avevano ricevuto Rotarix e 339 avevano ricevuto placebo. La prima dose era stata somministrata a partire dalla sesta settimana dopo la nascita. Eventi avversi gravi sono stati osservati nel 5,1% dei bambini riceventi Rotarix in confronto al 6,8% di quelli riceventi placebo. Sono stati osservati tassi simili di altri eventi avversi sia nei riceventi Rotarix che in quelli riceventi placebo. Non sono stati riportati casi di invaginazione intestinale.

Sicurezza nei neonati affetti da infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

In uno studio clinico, 100 neonati con infezione da HIV hanno ricevuto Rotarix o placebo. Il profilo di sicurezza era simile tra i riceventi Rotarix e placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio. In generale, il profilo delle reazioni avverse riportato in tali casi era simile a quello osservato dopo la somministrazione della dose raccomandata di Rotarix.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino rotavirus diarrea, codice ATC: J07BH01

Efficacia protettiva della formulazione liofilizzata

L'efficacia contro la gastroenterite da rotavirus dei più comuni genotipi G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] è stata dimostrata in studi clinici. Inoltre, è stata dimostrata l'efficacia contro i genotipi di rotavirus non comuni G8P[4] (gastro-enterite grave) e G12P[6] (qualsiasi gastro-enterite). Questi ceppi sono diffusi in tutto il mondo.

Studi clinici sono stati condotti in Europa, America Latina, Africa e Asia per valutare l'efficacia protettiva di Rotarix contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus, comprese le forme gravi.

La gravità delle gastroenteriti è stata definita in accordo a due differenti criteri:
- la scala Vesikari a 20 punti, la quale valuta il quadro clinico completo della gastro-enterite da rotavirus tenendo conto della gravità e della durata della diarrea e del vomito, della gravità della febbre e della disidratazione come anche della necessità di trattamento

oppure
- la definizione di caso clinico basata sui criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

La protezione clinica è stata valutata nella coorte ATP per efficacia, la quale include tutti i soggetti della coorte ATP per sicurezza che sono entrati nel periodo di osservazione interessato per l'efficacia.

Efficacia protettiva in Europa

Uno studio clinico condotto in Europa ha valutato Rotarix somministrato in 4000 soggetti secondo differenti schedule in vigore in Europa (2, 3 mesi; 2, 4 mesi; 3, 4 mesi, 3, 5 mesi).

Dopo due dosi di Rotarix, l'efficacia protettiva del vaccino osservata durante il primo e il secondo anno di vita sono presentati nella seguente tabella:

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	1° anno di vita Rotarix N=2572 Placebo N=1302		2° anno di vita Rotarix N=2554 Placebo N=1294	
Efficacia del vaccino (%) contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus e la forma grave [IC 95%]				
Genotipo	**Qualsiasi livello di gravità**	**Grave†**	**Qualsiasi livello di gravità**	**Grave†**
G1P[8]	95,6 [87,9; 98,8]	96,4 [85,7; 99,6]	82,7 [67,8; 91,3]	96,5 [86,2; 99,6]
G2P[4]	62,0* [<0,0; 94,4]	74,7* [<0,0; 99,6]	57,1 [<0,0; 82,6]	89,9 [9,4; 99,8]
G3P[8]	89,9 [9,5; 99,8]	100 [44,8; 100]	79,7 [<0,0; 98,1]	83,1* [<0,0; 99,7]
G4P[8]	88,3 [57,5; 97,9]	100 [64,9; 100]	69,6* [<0,0; 95,3]	87,3 [<0,0; 99,7]
G9P[8]	75,6 [51,1; 88,5]	94,7 [77,9; 99,4]	70,5 [50,7; 82,8]	76,8 [50,8; 89,7]
Ceppi con genotipo P[8]	88,2 [80,8; 93,0]	96,5 [90,6; 99,1]	75,7 [65,0; 83,4]	87,5 [77,8; 93,4]
Ceppi circolanti di Rotavirus	87,1 [79,6; 92,1]	95,8 [89,6; 98,7]	71,9 [61,2; 79,8]	85,6 [75,8; 91,9]
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite da rotavirus che richiede osservazione medica [IC 95%]				
Ceppi circolanti di Rotavirus	91,8 [84; 96,3]		76,2 [63,0; 85,0]	
Efficacia del vaccino (%) contro l'ospedalizzazione dovuta a gastroenterite da rotavirus [IC 95%]				
Ceppi circolanti di Rotavirus	100 [81,8; 100]		92,2 [65,6; 99,1]	

† La gastro-enterite grave è stata definita sulla base di un punteggio della scala Vesikari ≥11
* Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.
L'efficacia del vaccino durante il primo anno di vita è aumentata progressivamente con l'aumento della gravità della malattia, raggiungendo il 100% (IC 95%: 84,7;100) per punteggi sulla scala Vesikari ≥17.

Efficacia protettiva in America Latina

Uno studio clinico condotto in America Latina ha valutato Rotarix in più di 20.000 soggetti. La gravità della gastroenterite (GE) è stata definita secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'efficacia protettiva del vaccino osservata contro la gastroenterite grave da rotavirus (RV) che richiedeva l'ospedalizzazione e/o una terapia di reidratazione in una struttura medica e l'efficacia genotipo specifico del vaccino dopo due dosi di Rotarix sono illustrate nella tabella successiva:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Genotipo	Gastroenterite grave da rotavirus† (1° anno di vita) Rotarix N=9009 Placebo N=8858	Gastroenterite grave da rotavirus† (2° anno di vita) Rotarix N=7175 Placebo N=7062
	Efficacia (%) [IC 95%]	Efficacia (%) [IC 95%]
Tutti i Generi di Rotavirus	84,7 [71,7; 92,4]	79,0 [66,4; 87,4]
G1P[8]	91,8 [74,1; 98,4]	72,4 [34,5; 89,9]
G3P[8]	87,7 [8,3; 99,7]	71,9* [<0,0; 97,1]
G4P[8]	50,8#* [<0,0; 99,2]	63,1 [0,7; 88,2]
G9P[8]	90,6 [61,7; 98,9]	87,7 [72,9; 95,3]
Ceppi con genotipo P[8]	90,9 [79,2; 96,8]	79,5 [67,0; 87,9]

† La gastroenterite grave da rotavirus è stata definita come un episodio di diarrea con o senza vomito che ha richiesto ospedalizzazione e/o una terapia di reidratazione in una struttura medica (criteri OMS)
*Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.
Il numero dei casi sui quali sono state basate le stime di efficacia contro il G4P[8] era molto ridotto (1 caso nel gruppo con Rotarix e 2 casi in quello con Placebo)

Una analisi condotta congiuntamente su cinque studi di efficacia* ha mostrato un'efficacia del 71,4% (IC 95%: 20,1;91,1) contro la gastroenterite grave da rotavirus (punteggio Vesikari ≥11) causata dal genotipo rotavirus G2P[4] durante il primo anno di vita.
* In questi studi, le stime puntuali e gli intervalli di confidenza erano rispettivamente: 100% (IC 95%: -1858,0;100), 100% (IC 95%: 21,1;100), 45,4 % (IC 95%: -81,5;86,6), 74,7 % (IC 95%: -386,2;99,6). Non è disponibile una stima puntuale per lo studio rimanente.

Efficacia protettiva in Africa

Uno studio clinico condotto in Africa (Rotarix: N= 2.974; placebo: N=1.443) ha valutato Rotarix somministrato approssimativamente alla 10ª e 14ª settimana di età (2 dosi) o alla 6ª, 10ª e 14ª settimana di età (3 dosi). L'efficacia del vaccino contro la gastroenterite grave da rotavirus durante il primo anno di vita era del 61,2% (95% IC: 44,0;73,2). L'efficacia protettiva del vaccino (dosi raggruppate) osservata contro qualsiasi gastro-enterite da rotavirus e contro la gastro-enterite grave da rotavirus è presentata nella tabella seguente:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Genotipo	Qualsiasi gastro-enterite da rotavirus Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443	Gastro-enterite grave da rotavirus† Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443
	Efficacia (%) [95% IC]	**Efficacia (%) [95% IC]**
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]
Ceppi con genotipo P[4]	39,3 [7,7; 59,9]	70,9 [37,5; 87,0]
Ceppi con genotipo P[6]	46,6 [9,4; 68,4]	55,2* [<0; 81,3]
Ceppi con genotipo P[8]	61,0 [47,3; 71,2]	59,1 [32,8; 75,3]

† La gastroenterite grave è stata definita con un punteggio ≥ 11 della scala Vesikari
*Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.

Mantenimento dell'efficacia fino all'età di 3 anni in Asia

Uno studio clinico condotto in Asia (Hong Kong, Singapore e Taiwan) (Rotarix: N= 5.359; placebo: N= 5.349) ha valutato Rotarix somministrato in accordo a differenti schedule (2, 4 mesi di età; 3, 4 mesi di età).

Durante il primo anno, a partire dalle due settimane dopo la seconda dose fino al primo anno di età, un numero significativamente inferiore di soggetti appartenente al gruppo Rotarix ha riportato gastroenterite grave da rotavirus causata dai ceppi circolanti RV di tipo selvaggio in confronto al gruppo placebo (0,0% verso 0,3%), con una efficacia del vaccino del 100% (95% IC: 72,2; 100).

L'efficacia protettiva del vaccino dopo due dosi di Rotarix osservata contro la gastroenterite grave da rotavirus fino ai 2 anni di età è presentata nella seguente tabella:

	Efficacia fino ai 2 anni di età Rotarix N= 5.263 Placebo N= 5.256
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite grave da rotavirus (95% IC)	
Genotipo	Gravità†
G1P[8]	100,0 (80,8;100,0)
G2P[4]	100,0* (<0;100,0)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)
Ceppi con genotipo P[8]	95,8 (83,8;99,5)
Ceppi di Rotavirus circolante	96,1 (85,1;99,5)
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite da rotavirus che richiede ospedalizzazione e/o reidratazione in una struttura medica [95% IC]	
Ceppi di rotavirus circolante	94,2 (82,2;98,8)

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

† La gastroenterite grave è stata definita con un punteggio ≥ 11 della scala Vesikari
*Non statisticamente significativo (p≥0,05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.

Durante il terzo anno di vita, non vi sono stati casi di gastroenterite RV grave nel gruppo Rotarix (N=4.222) rispetto ai 13 casi (0,3%) nel gruppo placebo (N=4.185). L'efficacia del vaccino era del 100% [95% IC: 67,5%;100,0%]. I casi di gastroenterite RV grave erano dovuti ai ceppi RV_G1P[8], G2P[4], G3P[8] and G9P[8]. L'incidenza delle gastroenteriti RV gravi associate con genotipi singoli era troppo piccola per consentire il calcolo dell'efficacia. L'efficacia contro la gastroenterite RV grave che richiede ospedalizzazione era del 100% (95% IC: 72,4; 100,0).

Efficacia protettiva della formulazione liquida

Poiché la risposta immunitaria osservata dopo 2 dosi di Rotarix formulazione liquida era comparabile alla risposta immunitaria osservata dopo 2 dosi di Rotarix formulazione liofilizzata, i livelli di efficacia del vaccino osservati con la formulazione liofilizzata possono essere estrapolati alla formulazione liquida.

Risposta immunitaria

Il meccanismo immunologico mediante il quale Rotarix protegge contro la gastroenterite da rotavirus non è noto completamente. Non è stata stabilita una relazione tra la risposta anticorpale alla vaccinazione contro rotavirus e la protezione contro la gastroenterite da rotavirus.

La tabella seguente mostra la percentuale di soggetti inizialmente sieronegativi verso rotavirus (titoli anticorpali IgA < 20U/ml) (mediante metodo ELISA) con titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus ≥ 20U/ml da uno a due mesi dopo la seconda dose di vaccino o placebo come osservato in diversi studi con Rotarix formulazione liofilizzata.

Schedula	**Studi condotti in**	**Vaccino**		**Placebo**	
		N	**% ≥ 20U/ml [IC 95%]**	**N**	**% ≥ 20U/ml [IC 95%]**
2, 3 mesi	Francia, Germania	239	82,8 [77,5; 87,4]	127	8,7 [4,4; 15,0]
2, 4 mesi	Spagna	186	85,5 [79,6; 90,2]	89	12,4 [6,3; 21,0]
3, 5 mesi	Finlandia, Italia	180	94,4 [90,0; 97,3]	114	3,5 [1,0; 8,7]
3, 4 mesi	Repubblica Ceca	182	84,6 [78,5; 89,5]	90	2,2 [0,3; 7,8]
2 da 3 a 4 mesi	America Latina; 11 paesi	393	77,9% [73,8; 81,6]	341	15,1% [11,7; 19,0]
10ª, 14ª settimana e 6ª, 10ª, 14ª settimana (Raggruppate)	Sud Africa, Malawi	221	58,4 [51,6; 64,9)	111	22,5 [15,1; 31,4]

In tre studi controllati di confronto, la risposta immunitaria suscitata da Rotarix formulazione liquida era risultata comparabile a quella suscitata da Rotarix formulazione liofilizzata.

Risposta immunitaria nei neonati prematuri

In uno studio clinico condotto in neonati prematuri, nati dopo almeno 27 settimane di gestazione, l'immunogenicità di Rotarix è stata valutata in un sottogruppo di 147 soggetti e si è dimostrato che Rotarix è

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

immunogeno in tale popolazione; l'85,7% (IC 95%: 79,0;90,9) dei soggetti avevano raggiunto titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus ≥20U/ml (tramite ELISA) un mese dopo la seconda dose di vaccino.

Efficacia dopo 2 dosi nella prevenzione della RVGE che comporta ospedalizzazione

Paesi Periodo (Età)	Ceppi Fascia di età	N $ (casi/controlli)	Efficacia % [95% IC]	Durata del follow up
Studi sponsorizzati da GSK				
Belgio 2008-2010 < 4 anni	Tutti 3-11 m ≥12 m	160/198	90 [81; 95] 91 [75; 97] 90 [76; 96)	2,4 anni
	G1P[8]	41/53	95 [78; 99]	
	G2P[4] 3-11 m ≥ 12m	80/103	85 [64; 94] 83 [11; 96] ‡ 86 [58; 95] ‡	
Brasile (Belém) 2008-2009 < 3 anni	Tutti 3-11 m ≥ 12 m	249/249 £	76 [58; 86] 96 [68; 99] 65 [37; 81)	1 anno
	G2P[4] 3-11 m ≥ 12 m	222/222 £	75 [57; 86] 95 [66; 99] ‡ 64 [34; 81] ‡	
Brasile (Recife) 2006-2008 < 5 anni	Tutti 6-11 m ≥12 m	ND §	ND 81 [47; 93] 5 [<0; 69] *	2,5 anni
	G2P[4] 6-11 m ≥ 12 m	61/424 §	ND 85 [54; 95] 5 [<0; 69]*	
	Tutti 6-11 m ≥12 m	ND †	ND 80 [48; 92] 41 [<0; 81] *	
	G2P[4] 6-11 m ≥ 12 m	61/371 †	ND 83 [51; 94] 41 [<0; 81] *	
Singapore 2008-2010 < 5 anni	Tutti	136/272	84 [32; 96]	2 anni
	G1P[8]	89/89	91 [30; 99]	
Altri studi				
El Salvador 2007-2009 < 2 anni	Tutti 6-11 m ≥ 12 m	251/770 £	76 [64; 84] ** 83 [68; 91] 59 [27; 77]	2,5 anni

m: mesi
ND: Non disponibile
$: viene fornito il numero di casi completamente vaccinati (2 dosi), dei non vaccinati e dei controlli.
£: L'efficacia del vaccino è stata calcolata utilizzando i controlli presenti nel vicinato.
§: L'efficacia è stata calcolata utilizzando i controlli partecipanti in ambito ospedaliero negativi per il rotavirus.
†: L'efficacia del vaccino è stata calcolata utilizzando i controlli partecipanti in ambito ospedaliero con infezioni acute del tratto respiratorio.
*Non statisticamente significativo (P ≥ 0.05). Questi dati devono essere interpretati con cautela.
**In soggetti che non hanno ricevuto il ciclo completo di vaccinazione l'efficacia dopo una dose era 51% (95% IC: 26:67).
‡ Dati da una analisi post-hoc

Impatto sulla mortalità[§]

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli studi di impatto condotti con Rotarix in Panama, Brasile e Messico hanno mostrato una diminuzione della mortalità da diarrea da tutte le cause che varia dal 22% al 56% in bambini di età inferiore ai 5 anni, entro 2-3 anni dall'introduzione del vaccino.

Impatto sulla ospedalizzazione[§]

In uno studio retrospettivo su database condotto in Belgio in bambini di 5 anni di età e più giovani, l'impatto diretto ed indiretto della vaccinazione con Rotarix sulla ospedalizzazione correlata a rotavirus variava dal 64% (95% IC: 49;76) all'80% (95% IC: 77;83) due anni dopo l'introduzione del vaccino. Studi simili condotti in Brasile, Australia ed El Salvador hanno mostrato una riduzione del 59%, 75% e 81% rispettivamente. Inoltre, tre studi di impatto sulla ospedalizzazione da diarrea da tutte le cause condotti in America Latina hanno mostrato una riduzione dal 29% al 37% due anni dopo l'introduzione del vaccino.

[§]NOTA: gli studi di impatto sono finalizzati a stabilire una relazione temporale ma non una relazione causale fra la malattia e la vaccinazione. Anche le fluttuazioni naturali dell'incidenza della malattia possono influenzare l'effetto temporale osservato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per dose ripetuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Di-sodio adipato
mezzo di coltura di Dulbecco modificato (DMEM)
Acqua sterile

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.
Il vaccino deve essere usato immediatamente dopo l'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,5 ml di sospensione **orale** in un tubo spremibile (polietilene) fornito di una membrana e di un tappo (polipropilene) in confezioni da 1, 10 o 50

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la somministrazione **orale**, il vaccino si presenta come un liquido chiaro e incolore, privo di particelle visibili.

Il vaccino è pronto all’uso (non è necessaria ricostituzione o diluizione).
Il vaccino deve essere somministrato **oralmente** senza mescolarlo con nessun altro vaccino o soluzione.

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e/o cambiamenti nell’aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per la somministrazione del vaccino:

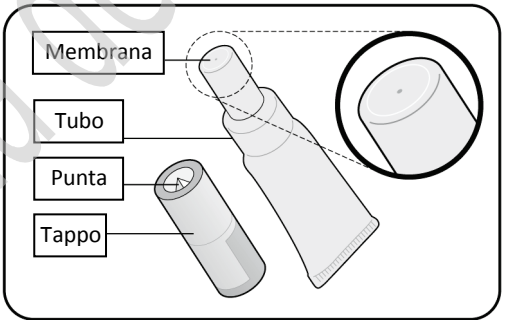
Leggere attentamente le istruzioni per l’uso fino in fondo prima di iniziare a somministrare il vaccino

A Cosa si deve fare prima di somministrare Rotarix

- Controllare la data di scadenza.
- Controllare che il tubo non sia stato danneggiato né che sia già stato aperto.
- Controllare che il liquido sia chiaro ed incolore senza presenza di particelle.

Se si osserva qualcosa di anormale non usare il vaccino.

- Questo vaccino deve essere somministrato per via orale - direttamente dal tubo.
- È già pronto per l’uso – non deve essere miscelato con nessun altro liquido.



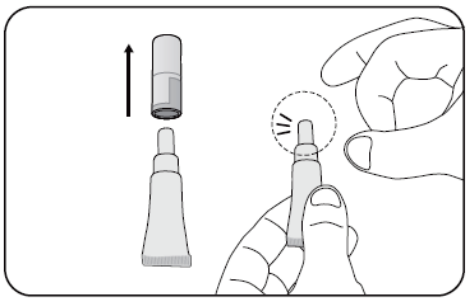
B Preparare il tubo per la somministrazione

1. Togliere il tappo

- *Tenere il tappo – è necessario per perforare la membrana.*
- *Tenere il tubo verticalmente.*

2. Dare ripetutamente dei colpetti sulla parte superiore del tubo fino a che non sia libero dal liquido

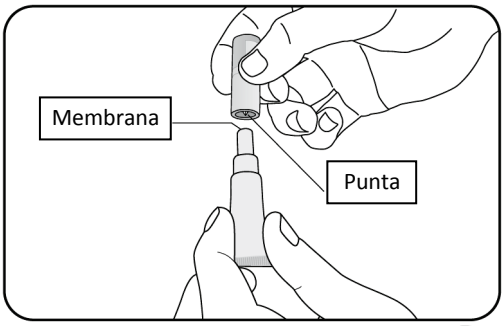
- Eliminare il liquido dalla sezione più sottile del tubo con dei colpetti appena sotto la membrana



Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

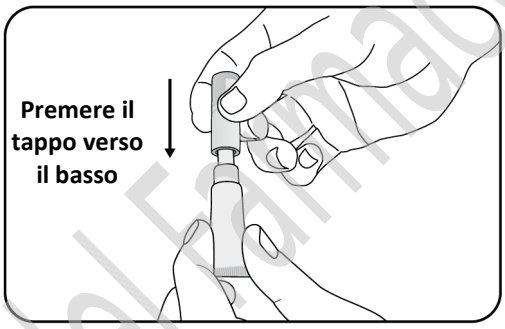
3. Posizionare il tappo per aprire il tubo

- Tenere il tubo in posizione verticale.
- Mantenere il tubo dalla parte inferiore.
- C'è una piccola punta all'interno della parte superiore del tappo - nel centro.
- Girare il tappo a testa in giù (180°).



4. Per aprire il tubo

- Non è necessario torcere il tappo. Premere il tappo verso il basso per perforare la membrana.
- Poi sollevare il tappo.



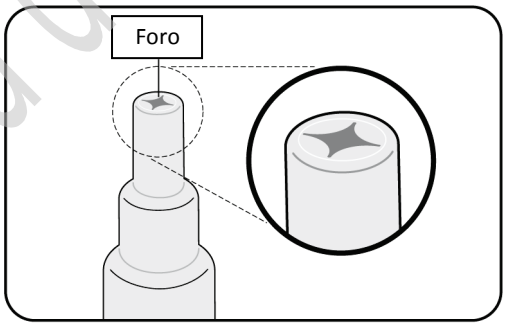
C Verificare che il tubo si sia aperto correttamente

1. Controllare che la membrana sia stata perforata

- Ci deve essere un foro nella parte superiore del tubo.

***2*. Cosa fare se la membrana non è stata perforata**

- Se la membrana non è stata perforata, ritornare alla sezione B e ripetere i passaggi 2, 3 e 4.



D Somministrare il vaccino

- Una volta aperto il tubo, controllare che il liquido sia chiaro senza presenza di particelle.
  Se si nota qualcosa di anormale non somministrare il vaccino.
- Somministrare il vaccino subito.

1. Posizionare il bambino per somministrare il vaccino

- Far sedere il bambino leggermente inclinato.

2. Somministrare il vaccino

- Premere il liquido delicatamente nel lato della bocca del bambino – verso l'interno della guancia.
- Potrebbe essere necessario spremere il tubo più volte per fare uscire tutto il vaccino –se una goccia rimane nella punta del tubo non è un problema.

Smaltire il tubo vuoto e il tappo in contenitori biologici approvati in conformità alle normative locali.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/330/009
EU/1/05/330/010
EU/1/05/330/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Febbraio 2006
Data di ultimo rinnovo: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONE DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Parc de la Noire Epine
Rue Fleming, 20
1300 Wavre
Belgio

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Rilascio ufficiale dei lotti:

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito webdell'Agenzia Europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Al fine di gestire la presenza di circovirus suino di tipo 1 (PCV-1) in Rotarix, il titolare si impegna a:
- Sviluppare un vaccino senza PCV secondo il piano di attuazione concordato con CHMP.
  Un piano di implementazione aggiornato deve essere depositato non oltre il 30 giugno 2016.
- Fornire aggiornamenti sui progressi compiuti con una cadenza temporale di 6 mesi

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).