

## Rotarix™

**Vaccin contre le rotavirus**

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 dose (1,5 ml) contient:

Souche 80X414 de rotavirus humain vivant atténué

pas moins de 10<sup>6.0</sup> DCC<sub>50</sub>

**FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension buvable.

Le vaccin est un liquide incolore et limpide.

**DONNEES CLINIQUES**

**Indications**

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

**Posologie et mode d'administration**

**Posologie**

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

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

Lors des essais cliniques, on a observé de rares cas où le vaccin était retraché ou regurgité. Aucune dose

de remplacement n'a été administrée dans ces circonstances. Toutefois, dans le cas peu probable où un nourrisson rechâpe ou régurgite la plus grande partie de la dose de vaccin, il est possible d'administrer une dose de remplacement lors de la même consultation en rapport avec la vaccination.

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

**Mode d'administration**

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

*ROTARIX™ NE DOIT EN AUCUN CAS ETRE INJECTE.*

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

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

Pour des instructions sur la préparation ou la reconstitution, consulter la section «Mode d'emploi / de manipulation».

**Contre-indications**

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

Sujets ayant des antécédents d'inagination intestinale.

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

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

**Mises en garde et précautions**

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

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

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

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

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

Cependant, les données de pharmacovigilance indiquent une augmentation transitoire de l'incidence d'inagination intestinale pendant la période de 31 jours suivant l'administration de la première dose de *Rotarix™*. L'incidence globale d'inagination intestinale reste rare. L'effet de *Rotarix™* sur l'incidence globale d'inagination intestinale n'a pas été établi.

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

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

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

L'excrétion du virus vaccinal dans les selles après vaccination est connue et dure 10 jours en moyenne, avec un pic d'excrétion vers le 7ème jour (voir section *Pharmacodynamique*). Dans les études cliniques, des cas de transmission du virus vaccinal excrété à des sujets séro négatifs en contact avec les sujets vaccinés ont été observés et n'ont pas entraîné de symptômes cliniques. *Rotarix™* doit être administré avec prudence chez les nourrissons en contact proche avec des sujets immunodéprimés, tels que les sujets atteints d'un cancer ou présentant un déficit immunitaire ou les sujets sous traitement immunosuppresseur. Les personnes en contact avec des nourrissons récemment vaccinés doivent observer des règles d'hygiène strictes (notamment se laver les mains) après avoir changé les couches de l'enfant. Comme pour tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir section *Pharmacodynamique*).

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

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

*ROTARIX™ NE DOIT EN AUCUN CAS ETRE INJECTE.*

**Interactions**

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

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

**Grossesse et allaitement**

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

**Effets sur la conduite et l'utilisation de machines**

*Rotarix™* n'est pas destiné à être administré aux adultes.

**Effets indésirables**

**Données des études cliniques**

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

Très fréquent ≥ 1/10

Fréquent ≥ 1/100 et < 1/10

Peu fréquent ≥ 1/1 000 et < 1/100

Rare ≥ 1/10 000 et < 1/1 000

Très rare < 1/10 000

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

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

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

Dans trois études cliniques contrôlées contre placebo au cours desquelles *Rotarix™* a été administré seul (l'administration des vaccins pédiatriques de routine a été différée), l'incidence et la sévérité des événements indésirables (recueillis 8 jours après la vaccination), à savoir diarrhées, vomissements, perte d'appétit, fièvre, irritabilité et toux/horrhée, n'ont pas été significativement différentes entre le groupe recevant *Rotarix™* et le groupe recevant le placebo. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence

ou de la sévérité de ces événements avec la seconde dose. Dans une analyse combinée de dix-sept études cliniques contrôlées contre placebo incluant des études au cours desquelles *Rotarix™* a été co-administré avec les vaccins pédiatriques de routine (voir section *Interactions*), les effets indésirables suivants (recueillis 13 jours après la vaccination) ont été considérés comme ayant une relation causale possible avec la vaccination.

**Affections gastro-intestinales :**

Fréquent : diarrhée

Peu fréquent : flatulence, douleur abdominale

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

Peu fréquent : dermatite

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :**

Fréquent : irritabilité

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

	<i>Rotarix™</i>	Placebo	Risque relatif (IC à 95 <span> </span> %)
<b>Inagination intestinale dans les 31 jours suivant l'administration de<span> </span>:</b>	N = 31673	N = 31552	
Première dose	1	2	0,50 (0,07 <span> </span> : 3,80)
Deuxième dose	5	5	0,99 (0,31 <span> </span> : 3,21)
<b>Inagination intestinale jusqu'à l'âge de un an:</b>	N = 10159	N = 10010	
Première dose jusqu'à l'âge de un an	4	14	0,28 (0,10 <span> </span> : 0,81)

IC : intervalle de confiance

*Sécurité d'emploi chez les nourrissons prématurés*

Dans une étude clinique, 1 009 nourrissons prématurés ont reçu la formulation lyophilisée de *Rotarix™* ou le placebo (198 nés entre 27 à 30 semaines de grossesse et 801 nés entre 31 à 36 semaines de grossesse). La première dose a été administrée à partir de l'âge de 6 semaines. Des événements indésirables graves ont été observés chez 5,1 % des nourrissons ayant reçu *Rotarix™* comparé à 6,8 % chez les nourrissons ayant reçu le placebo. Des taux similaires d'autres événements indésirables ont été observés chez les nourrissons ayant reçu *Rotarix™* ou le placebo. Aucun cas d'inagination intestinale n'a été rapporté.

**Données de pharmacovigilance**

**Affections gastro-intestinales :**

Rare : inagination intestinale, (voir section *Mises en garde et précautions*) hématochésie gastro-entérite avec excrétion du virus vaccinal chez des nourrissons présentant un déficit immunitaire combiné sévère (DICS).

**Surdosage**

Il n'existe pas de données suffisantes relatives à un surdosage.

**DONNEES PHARMACOLOGIQUES**

Classe pharmacothérapeutique : vaccins viraux, code ATC : J07H801

**Pharmacodynamique**

**Efficacité protectrice**

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

La sévérité de la gastro-entérite était définie selon deux critères différents :

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

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

**Efficacité protectrice en Europe et en Amérique Latine**

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

**Tableau 1: Etude conduite en Europe: 1ère et 2ème année de vie combinées**

- Tableau 1: Etude conduite en Europe: 1ère et 2ème année de vie combinées

<i>(Rotarix™</i> N=2572; Placebo N=1302 (§))		
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères et de tout grade [IC à 95 <span> </span> %]		
Souche	Tout grade	Sévère <sup>a</sup>
G1P[8]	89,5 (82,5;94,1)	96,4 (90,4;99,1)
G2P[4]	58,3 (10,1;81,0)	85,5 (24,0;98,5)
G3P[8]	84,8 (41,0;97,3)	93,7 (52,8;99,9)
G4P[8]	83,1 (55,6;94,5)	95,4 (68,3;99,9)
G9P[8]	72,5 (58,6;82,0)	84,7 (71,0;92,4)
Souches contenant le génotype P[8]	81,8 (75,8; 86,5)	91,9 (86,8;95,3)
Souches de rotavirus circulantes	78,9 (72,7;83,8)	90,4 (85,1;94,1)
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus nécessitant une prise en charge médicale [IC à 95 <span> </span> %]		
Souches de rotavirus circulantes		83,8 (76,8;88,9)
Efficacité du vaccin (%) contre les hospitalisations causées par une gastro-entérite à rotavirus [ IC à 95 <span> </span> % ]		
Souches de rotavirus circulantes		96,0 (83,8;99,5)

<sup>a</sup> Une gastro-entérite sévère était définie par un score ≥11 sur l'échelle de Vesikari

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

**Tableau 2: Etude conduite en Amérique Latine: 1ère et 2ème année de vie combinées**
*(Rotarix™* N=7205; Placebo N=7081 (§))

Souche	Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus sévères <sup>a</sup> [IC à 95 <span> </span> %]
Toute gastro-entérite à rotavirus	80,5 (71,3; 87,1)
G1P[8]	82,1 (64,6;91,9)
G3P[8]	78,9 (24,5;96,1)
G4P[8]	61,8 (41,8;86,5)
G9P[8]	86,6 (73,0;94,1)
Souches contenant le génotype P[8]	82,2 (73,0;88,6)

<sup>a</sup> Une gastro-entérite sévère était définie comme un épisode de diarrhée avec ou sans vomissements nécessitant une hospitalisation et/ou une réhydratation en milieu médical (critères OMS)

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

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

Une analyse groupée de quatre études d'efficacité a montré une efficacité de 71,4% (IC à 95%: 20,1; 91,1) contre les gastro-entées sévères (score de Vesikari ≥11) dues au rotavirus de souche G2P[4]. La réponse immunitaire observée après 2 doses de *Rotarix™* sous forme liquide ayant été comparable à celle observée après 2 doses de *Rotarix™* sous forme lyophilisée, les taux d'efficacité vaccinale observés avec la formulation lyophilisée peuvent être extrapolés à la formulation liquide.

**Efficacité protectrice en Afrique**

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

L'efficacité protectrice du vaccin observée contre les gastro-entérites à rotavirus de tout grade et les gastro-entérites à rotavirus sévères est présentée dans le Tableau 3.

<b>Tableau 3: Etude conduite en Afrique: 1<sup>ère</sup> année de vie – résultats combinés</b> <i>(Rotarix™</i> N=2974; Placebo N=1443 (§))		
Efficacité du vaccin (%) contre les gastro-entérites à rotavirus [IC à 95 <span> </span> %]		
Souche	Tout grade	Sévère <sup>a</sup>
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)
G9P[4]	38,7* (<0,67,8)	63,6 (5,9;86,5)
G9P[8]	41,8* (<0,72,3)	56,9* (<0,85,5)
G12P[6]	48,0 (9,7;70,0)	55,5* (<0, 82,2)
Souches contenant le génotype P[4]	39,3 (7,7;59,9)	70,9 (37,5;87,0)
Souches contenant le génotype P[6]	46,6 (9,4;68,4)	55,2* (<0,81,3)
Souches contenant le génotype P[8]	61,0 (47,3;71,2)	59,1 (32,8;75,3)

<sup>a</sup> Une gastro-entérite sévère était définie par un score ≥11 sur l'échelle de Vesikari

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

\* Non statistiquement significatif (P ≥ 0,05). Ces données doivent être interprétées avec prudence

Efficacité maintenue jusqu'à l'âge de 3 ans en Asie

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

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

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

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

<sup>a</sup> Une gastro-entérite sévère était définie par un score ≥11 sur l'échelle de Vesikari

(§) Cohorte per protocole pour l'efficacité. Elle inclut tous les sujets de la cohorte per protocole pour la tolérance qui sont entrés dans la période de suivi de l'efficacité concernée
\* Non statistiquement significatif (P ≥ 0,05). Ces données doivent être interprétées avec prudence

**Réponse immunitaire**

Dans différentes études cliniques réalisées en Europe, Amérique Latine et Asie, 1 957 nourrissons ont reçu *Rotarix™* sous forme lyophilisée et 1 006 nourrissons ont reçu un placebo selon différents schémas de vaccination. Le pourcentage de sujets qui étaient initialement séro-négatifs pour le rotavirus (titre d'anticorps IgA < 20 U/ml [par méthode ELISA] ayant un titre sérique d'anticorps IgA ≥20 U/ml un ou deux mois après la deuxième dose de vaccin ou de placebo (étend de 77,9% à 100% et de 0% à 17,1% respectivement. Dans le cadre de trois études comparatives, la réponse immunitaire induite par *Rotarix™* sous forme liquide a été comparable à celle induite par *Rotarix™* sous forme lyophilisée.

Dans une étude clinique menée en Afrique, la réponse immunitaire a été évaluée chez 332 nourrissons qui ont reçu *Rotarix™* (N = 221) ou un placebo (N = 111) selon un schéma d'administration en 2 doses (à l'âge de 10 et 14 semaines) ou en 3 doses (à l'âge de 6, 10 et 14 semaines). Les pourcentages de sujets qui étaient initialement séro-négatifs pour le rotavirus (titre d'anticorps IgA < 20 U/ml [par méthode ELISA] ayant un titre sérique d'anticorps IgA contre le rotavirus ≥ 20 U/ml un mois après la dernière dose du vaccin ou du placebo ont été respectivement de 58,4 % (schémas combinés) et 22,5 %.

**Réponse immunitaire chez les prématurés**

Dans une étude clinique menée chez des nourrissons prématurés avec la formulation lyophilisée, *Rotarix™* s'est avéré immunogène : 85,7 % des sujets ont atteint des titres d'anticorps IgA anti-rotavirus ≥ 200U/ml (par la méthode ELISA) un mois après la seconde dose de vaccin.

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

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

**Excrétion du vaccin**