

Rotarix

M R EF

GlaxoSmithKline

Oral suspension i förfylld oral applikator
(Tillhandahålls ej) (Klar och färglös vätska)

Vaccin mot rotavirusdiarré

Aktiv substans:

Humant rotavirus, stam RIX 4414, levande försvagat

ATC-kod:

J07BH01

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Rotarix oral suspension ; oral suspension i förfylld oral applikator

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-28

Indikationer

Rotarix är indicerat för aktiv immunisering av spädbarn från 6 till 24 veckors ålder för förebyggande av gastroenterit orsakad av rotavirusinfektion

(se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Användning av Rotarix ska baseras på officiella rekommendationer.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Överkänslighet efter tidigare administrering av rotavirusvaccin.

Historia av tarminvagination (intussusception).

Individer med obehandlad medfödd missbildning av gastrointestinalkanalerna som kan vara predisponerade för intussusception.

Individer med svår kombinerad immunbrist (SCID, Severe Combined Immunodeficiency) (se avsnitt Biverkningar).

Administrering av Rotarix ska senareläggas vid akut allvarlig febersjukdom. Lindrig infektion utgör dock ingen kontraindikation.

Administrering av Rotarix ska senareläggas vid diarré eller kräkning.

Dosering

Dosering

Vaccinationsschemat omfattar två doser. Första dosen kan ges från 6 veckors ålder. Det ska vara ett intervall på minst 4 veckor mellan doserna. Vaccinationerna ska helst ges före 16 veckors ålder, men måste vara avslutat vid 24 veckors ålder.

Rotarix kan ges med samma dosering till prematura spädbarn födda efter minst 27 veckors gestationsålder (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik).

I kliniska prövningar har det i sällsynta fall hänt att vaccin spottats ut eller kräkts upp och under sådana omständigheter har en ersättningsdos inte givits. I de sällsynta fall då det inträffar att ett spädbarn spottar ut eller kräks upp det mesta av en vaccindos kan dock en extra vaccindos ges vid samma vaccinationstillfälle.

Det rekommenderas att spädbarn som får sin första dos med Rotarix avslutar hela 2-dos-programmet med Rotarix. Det finns inga data på säkerhet, immunogenicitet eller effekt när Rotarix administreras som första dos och ett annat rotavirusvaccin administreras som andra dos eller vice versa.

Pediatrisk population

Rotarix ska inte användas av barn över 24 veckors ålder.

Administreringssätt

Rotarix är endast avsett för **oral** användning.

Rotarix får under inga omständigheter injiceras.

För instruktioner om administrering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Det är god klinisk praxis att vaccination ska föregås av anamnes särskilt vad gäller kontraindikationer och av en klinisk undersökning.

Det finns inga säkerhets- och effektdata för Rotarix givet till spädbarn med gastrointestinala sjukdomar eller tillväxtstörning. Administrering av Rotarix kan övervägas till dessa barn om behandlande läkare bedömer att det är större risk att inte vaccinera, och om försiktighet iakttas.

Som en försiktighetsåtgärd bör sjukvårdspersonal följa upp symtom som tyder på tarminvagination (svår magsmärta, ihållande kräkning, blod i avföring, uppsvälld mage och/eller hög feber) eftersom data från observationssäkerhetsstudier indikerar en ökad risk för tarminvagination oftast inom 7 dagar efter rotavirusvaccinering (se avsnitt Biverkningar).

Föräldrar/vårdnadshavare bör uppmanas att omedelbart rapportera sådana symtom till sjukvårdspersonal.

För spädbarn med benägenhet för tarminvagination, se avsnitt Kontraindikationer.

Asymtomatisk och lindrigt symtomatisk hiv-infektion förväntas inte påverka säkerheten eller effekten av Rotarix. En klinisk studie med ett begränsat antal asymtomatiska eller lindrigt symtomatiska hiv-positiva spädbarn visade inga uppenbara säkerhetsproblem (se

avsnitt Biverkningar).

Administrering av Rotarix till spädbarn som har känd eller misstänkt immunbrist, inklusive *in utero* exponering av en immunosuppressiv behandling, bör baseras på noggrant övervägande av potentiella fördelar och risker.

Det är känt att virus från vaccinet utsöndras i avföringen efter vaccination, med maximal utsöndring runt dag 7. Virala antigenpartiklar detekterade med ELISA återfanns i 50 % av avföringsprover efter första dosen av den frystorkade formuleringen av Rotarix och 4 % av avföringsprover efter andra dosen. När dessa avföringsprover testades för närvaro av levande virusstam var endast 17 % positiva. I två jämförande kontrollerande studier var utsöndringen av vaccin efter vaccination med den flytande formuleringen av Rotarix jämförbart med den efter vaccination med den frystorkade formuleringen.

Fall av transmission av detta utsöndrade vaccinvirus till seronegativa kontakter till den vaccinerade har observerats utan att orsaka några kliniska symtom.

Rotarix ska administreras med försiktighet till barn med anhöriga som lider av immunbrist, såsom individer med maligniteter eller som på annat sätt har nedsatt immunförsvar eller individer som får immunosuppressiv behandling.

Vid kontakt med ett nyligen vaccinerat barn ska noggrann personlig hygien iakttas (t.ex. i form av handtvätt efter blöjbyte).

Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under 48–72 timmar ska beaktas när den primära vaccinationsserien ges till mycket prematura spädbarn (födda ≤ 28 graviditetsveckor) och särskilt för dem med tidigare känd omogen lungutveckling. Eftersom nyttan med vaccination är hög för denna spädbarnsgrupp ska vaccinationen inte utebli eller skjutas upp.

Ett skyddande immunsvär kan eventuellt inte uppnås hos alla vaccinerade (se avsnitt Farmakodynamik).

Graden av skydd mot andra rotavirusstammar som inte har förekommit i kliniska prövningar är för närvarande okänd. De kliniska effektstudierna har utförts i Europa, Central- och Sydamerika, Afrika och Asien (se avsnitt Farmakodynamik).

Rotarix skyddar inte mot gastroenterit orsakad av andra patogener än rotavirus.

Det finns inga data för användning av Rotarix som profylax efter exponering.

Rotarix får under inga omständigheter injiceras.

Detta vaccin innehåller sackaros och glukos som hjälpämne. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta vaccin: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Detta vaccin innehåller 0,15 mikrogram fenylalanin per dos. Fenylalanin kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri (PKU).

Detta vaccin innehåller 32 mg natrium per dos.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Interaktioner

Rotarix kan ges samtidigt med något av följande monovalenta- eller kombinationsvacciner [inklusive hexavalenta vacciner (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: difteri-tetanus-helcell pertussis-vaccin (DTPw), difteri-tetanus-acellulärt pertussisvaccin (DTPa), *Haemophilus influenzae* typ b-vaccin (Hib), inaktiverat poliovaccin (IPV), hepatit B-vaccin (HBV), konjugerat pneumokockvaccin och konjugerat meningokock serogrupp C-vaccin. Kliniska studier har visat att immunsvaret och säkerhetsprofilen för de administrerade vaccinerna inte påverkas.

Samtidig administrering av Rotarix och oralt poliovaccin (OPV) påverkar inte immunsvaret för polioantigenen. Även om samtidig administrering av OPV kan reducera immunsvaret mot rotavirus något har det kliniska skyddet mot allvarlig rotavirusgastroenterit visat sig kvarstå. Detta påvisades i en klinisk studie omfattande fler än 4 200 individer vilka erhöll Rotarix samtidigt med OPV.

Det finns inga restriktioner för barnets intag av mat eller vätska, varken före eller efter vaccination.

Graviditet

Rotarix är inte avsett för vuxna. Det finns inga data för användning av Rotarix under graviditet och amning.

Kliniska prövningar visar att amning inte reducerar det skydd som Rotarix ger mot rotavirusgastroenterit. Därför kan amningen fortsätta utan hinder vid vaccination med Rotarix.

Amning

Rotarix är inte avsett för vuxna. Det finns inga data för användning av Rotarix under graviditet och amning.

Kliniska prövningar visar att amning inte reducerar det skydd som Rotarix ger mot rotavirusgastroenterit. Därför kan amningen fortsätta utan hinder vid vaccination med Rotarix.

Trafik

Ej relevant.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen som presenteras nedan är baserad på data från kliniska prövningar genomförda med antingen den frystorkade eller den flytande formuleringen av Rotarix.

I totalt fyra kliniska studier, administrerades cirka 3 800 doser av Rotarix flytande formulering till cirka 1 900 spädbarn. Dessa studier har visat att säkerhetsprofilen av den flytande formuleringen är jämförbar med den hos den frystorkade formuleringen.

I totalt 23 placebokontrollerade kliniska studier har cirka 106 000 doser av Rotarix (frystorkad eller flytande formulering) administrerats till cirka 51 000 spädbarn.

I tre placebokontrollerade kliniska studier (Finland, Indien och Bangladesh) i vilka enbart Rotarix administrerades (administrering av barnvacciner som ges rutinmässigt gjordes vid andra tillfällen) avvek inte incidensen och svårighetsgraden signifikant av de förväntade händelserna (insamlade 8 dagar efter vaccination), diarré, kräkning, aptitlöshet, feber, irritabilitet och host/rinnsnuva, i gruppen som fick Rotarix jämfört med gruppen som fick placebo. Ingen ökning av incidensen eller allvarlighetsgraden av dessa händelser noterades efter andra dosen.

I en poolad analys från 17 placebokontrollerade kliniska studier (Europa, Nordamerika, Latinamerika, Asien, och Afrika) vilka inkluderade studier där Rotarix administrerades samtidigt som rutinmässiga barnvacciner (se avsnitt Interaktioner), ansågs följande biverkningar (insamlade 31 dagar efter vaccination) som möjligen relaterade till vaccineringen.

Tabulerad lista över biverkningar

De rapporterade biverkningarna anges enligt följande frekvensindelning:

Frekvenserna rapporteras som:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

Vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)

Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Mag-tarmkanalen	Vanlig	Diarré
	Mindre vanlig	Buksmärta, flatulens
	Mycket sällsynt	Tarminvagination (se avsnitt Varningar och försiktighet)
	Ingen känd frekvens*	Blod i avföringen
	Ingen känd frekvens*	Gastroenterit med virusutsöndring av vaccinvirus hos barn med svår kombinerad immunbrist (SCID, Severe Combined Immunodeficiency)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Dermatit
	Mycket sällsynt	Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Irritabilitet
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Ingen känd frekvens*	Apné hos mycket prematura spädbarn (≤ 28 :e graviditetsveckan) (se avsnitt Varningar och försiktighet)

* Eftersom dessa biverkningar rapporterades spontant, är det inte möjligt att med säkerhet beräkna frekvensen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Tarminvagination

Data från observationssäkerhetsstudier utförda i flera länder indikerar att rotavirusvacciner medför en ökad risk för tarminvagination oftast inom 7 dagar efter vaccinationen. Upp till 6 extra fall per 100 000 spädbarn har observerats i dessa länder mot en bakgrund av en incidens på 25 till 101 per 100 000 spädbarn (yngre än ett års ålder) per år. Det finns begränsade belägg för en mindre riskökning efter den andra dosen. Det är oklart om rotavirusvaccin påverkar den totala förekomsten av tarminvagination baserat på längre uppföljning (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Andra speciella populationer

Säkerhet hos prematura spädbarn

I en klinisk studie fick, 670 prematura spädbarn från 27 till 36 veckors gestationsålder den frystorkade formuleringen av Rotarix och 339 fick placebo. Den första dosen gavs från 6 veckor efter födseln. Allvarliga biverkningar observerades hos 5,1 % av de som fick Rotarix jämfört med 6,8 % av de som fick placebo. Jämförbara nivåer av andra biverkningar observerades hos de som fick Rotarix och de som fick placebo. Inga fall av tarminvagination rapporterades.

Säkerhet hos spädbarn med humant immunbristvirus (hiv)-infektion

I en klinisk studie gavs den frystorkade formuleringen av Rotarix eller placebo till 100 spädbarn med hiv-infektion. Säkerhetsprofilen var liknande mellan de som fick Rotarix och de som fick placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Fall av överdosering har rapporterats. De biverkningar som rapporterats vid överdosering liknar i allmänhet de som rapporterats efter administrering av den rekommenderade dosen av Rotarix.

Farmakodynamik

Skyddseffekt av frystorkad formulering

I kliniska studier har effekt mot gastroenterit orsakad av de vanligaste genotyperna rotavirus G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] och G9P[8] visats. Dessutom har effekt visats mot ovanliga

genotyper av rotavirus G8P[4] (allvarlig gastroenterit) och G12P[6] (alla typer av gastroenterit). Dessa stammar förekommer i hela världen.

Kliniska studier har utförts i Europa, Latinamerika, Afrika och Asien för att utvärdera skyddseffekten för Rotarix mot alla typer av och allvarlig rotavirusgastroenterit (RVGE).

Allvarlighetsgraden av gastroenterit definierades utifrån två olika kriterier.

- Vesikaris 20-poängsskala som utvärderar full klinisk bild av gastroenterit orsakad av rotavirus med beaktande av allvarlighetsgrad och duration av diarré och kräkning, allvarlighetsgrad av feber och dehydrering så väl som behov av behandling eller
- definitionen för kliniskt fall baserad på

Den kliniska skyddseffekten utvärderades i ATP-kohorten för skyddseffekt, vilken inkluderar alla försökspersoner från ATP-kohorten för säkerhet som ingått i den berörda uppföljningsperioden för skyddseffekt.

Skyddseffekt i Europa

I en klinisk studie utförd i Europa utvärderades Rotarix givet enligt olika europeiska doserings-scheman (2, 3 månader; 2, 4 månader; 3, 4 månader; 3, 5 månader) hos 4 000 individer.

Skyddseffekten, efter två doser Rotarix, som observerats under första och andra levnadsåret presenteras i tabellen nedan:

	1:a levnadsåret Rotarix N=2 572 Placebo N=1 302		2:a levnadsåret Rotarix N=2 554 Placebo N=1 294	
Vaccinets skyddseffekt (%) mot alla typer av och allvarlig rotavirusgastroenterit [95 % CI]				
Genotyp	Alla allvarlighetsgrader	Allvarligt†	Alla allvarlighetsgrader	Allvarligt†
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]
Stammar med genotyp 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]
Cirkulerande rotavirusstammar	87,1 [79,6;92,1]	95,8 [89,6;98,7]	71,9 [61,2;79,8]	85,6 [75,8;91,9]
Vaccinets skyddseffekt (%) mot rotavirusgastroenterit som kräver vårdkontakt [95 % CI]				
	91,8 [84;96,3]		76,2 [63,0;85,0]	

Cirkulerande rotavirusstammar		
Vaccinets skyddseffekt (%) mot rotavirusgastroenterit som kräver sjukhusvistelse [95 % CI]		
Cirkulerande rotavirusstammar	100 [81,8;100]	92,2 [65,6;99,1]

† Allvarlig gastroenterit definierades som en poäng ≥ 11 på Vesikaris skala

* Ej statistiskt signifikant ($p \geq 0,05$). Dessa data ska tolkas med försiktighet.

Vaccinets skyddseffekt under det första levnadsåret ökade progressivt med ökande allvarlighetsgrad av sjukdomen, och nådde 100 % (95 % CI: 84,7; 100) för Vesikari-poäng ≥ 17 .

Skyddseffekt i Latinamerika

I en klinisk studie utförd i Latinamerika utvärderades Rotarix hos mer än 20 000 individer. Allvarlighetsgraden av gastroenterit (GE) definierades enligt WHO:s kriterier. Vaccinets skyddseffekt mot allvarlig gastroenterit orsakad av rotavirus (RV) som krävt sjukhusvistelse och/eller rehydreringsbehandling på sjukhus samt den genotypspecifika skyddseffekten efter två doser av Rotarix presenteras i tabellen nedan:

Genotyp	Allvarlig rotavirusgastroenterit †	Allvarlig rotavirusgastroenterit †

	(1:a levnadsåret)	(2:a levnadsåret)
	Rotarix N=9 009 Placebo N=8 858	Rotarix N=7 175 Placebo N=7 062
	Skyddseffekt (%) [95 % CI]	Skyddseffekt (%) [95 % CI]
Alla RVGE	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]
Stammar med genotyp P[8]	90,9 [79,2;96,8]	79,5 [67,0;87,9]

† Allvarlig rotavirusgastroenterit definierades som en episod av diarré med eller utan kräkningar som krävde sjukhusvistelse och / eller rehydreringsbehandling på sjukhus (WHO kriterium)

* Ej statistiskt signifikant ($p \geq 0,05$). Dessa data ska tolkas med försiktighet.

Beräkningarna av skyddseffekt mot G4P[8] var baserade på mycket få fall (1 fall i Rotarixgruppen och 2 fall i placebogruppen).

En poolad analys av 5 effektstudier* visade 71,4 % (95 % CI: 20,1;91,1) skyddseffekt mot allvarlig rotavirusgastroenterit (Vesikari-poäng ≥ 11) orsakad av rotavirus G2P[4] genotyp under första levnadsåret.

*I dessa studier var punktestimaten och konfidensintervallen följande: 100 % (95 % CI: -1 858,0;100), 100 % (95 % CI: 21,1;100), 45,4 % (95 % CI: -81,5;86,6), 74,7 % (95 % CI: -386,2;99,6). Inget punktestimat var tillgängligt för den återstående studien.

Skyddseffekt i Afrika

I en klinisk studie utförd i Afrika (Rotarix: N = 2 974; placebo: N = 1 443) utvärderades Rotarix given vid omkring 10 och 14 veckors ålder (2 doser) eller 6, 10 och 14 veckors ålder (3 doser). Vaccinets effekt mot allvarlig rotavirusgastroenterit under första levnadsåret var 61,2 % (95 % CI: 44,0;73,2). Den observerade skyddseffekten (poolade doser) mot alla typer av eller allvarlig rotavirusgastroenterit presenteras i följande tabell:

Genotyp	Alla typer av rotavirusgastroenterit	Allvarlig rotavirusgastroenterit †
	Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443	Rotarix N=2 974 Placebo N=1 443
	Skyddseffekt (%) [95 % CI]	Skyddseffekt (%) [95 % CI]
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* [<0,0;83,7]	51,5* [<0,0;96,5]
G8P[4]	38,7* [<0,0;67,8]	63,6 [5,9;86,5]

G9P[8]	41,8* [<0,0;72,3]	56,9* [<0,0;85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7;70,0]	55,5* [<0,0; 82,2]
Stammar med genotyp P[4]	39,3 [7,7;59,9]	70,9 [37,5;87,0]
Stammar med genotyp P[6]	46,6 [9,4;68,4]	55,2* [<0,0;81,3]
Stammar med genotyp P[8]	61,0 [47,3;71,2]	59,1 [32,8;75,3]

†Allvarlig gastroenterit definierades som en poäng ≥ 11 på Vesikariskalan.

* Ej statistiskt signifikant ($p \geq 0,05$). Dessa data ska tolkas med försiktighet.

Bibehållen skyddseffekt upp till 3 års ålder i Asien

I en klinisk studie utförd i Asien (Hong Kong, Singapore och Taiwan) (Total vaccinerad kohort: Rotarix : N=5 359; placebo N=5 349) utvärderades Rotarix given i enlighet med olika vaccinationsschema (2, 4 månaders ålder, 3, 4 månaders ålder).

Under första levnadsåret, rapporterade signifikant färre försökspersoner i Rotarixgruppen allvarlig rotavirusgastroenterit orsakad av cirkulerande vildtyp RV jämfört med placebogrupper, från 2 veckor efter dos 2 upp till ett års ålder (0,0 % mot 0,3 %) med en vaccineffekt på 100 % (95 % CI; 72,2 %; 100).

Skyddseffekten efter två doser av Rotarix observerad mot allvarlig rotavirusgastroenterit upp till 2 års ålder presenteras i följande tabell:

	Skyddseffekt upp till 2 års ålder Rotarix N=5 263 Placebo N=5 256
Vaccineffekt (%) mot allvarlig rotavirusgastroenterit [95 % CI]	
Genotyp	Allvarligt†
G1P [8]	100 [80,8;100]
G2P [4]	100* [<0,0;100]
G3P [8]	94,5 [64,9;99,9]
G9P [8]	91,7 [43,8;99,8]
Stammar med P[8] genotyp	95,8 [83,8;99,5]
Cirkulerande rotavirus stammar	96,1 [85,1;99,5]
Vaccineffekten (%) mot allvarlig rotavirusgastroenterit som krävde sjukhusvistelse och/eller rehydreringsbehandling på sjukhus [95 % CI]	
Cirkulerande rotavirus stammar	94,2 [82,2;98,8]

†Allvarlig gastroenterit definierades som en poäng ≥ 11 på Vesikariskalan.

*Inte statistiskt signifikant ($p \geq 0,05$). Dessa data ska tolkas med försiktighet.

Under det tredje levnadsåret förekom inga fall av allvarlig RV-orsakad gastroenterit i Rotarixgruppen (N=4 222) jämfört med 13 (0,3 %) i placebogrupper (N=4 185). Vaccineffekten var 100 % (95 % CI; 67,5 %;100 %). De allvarliga RV-gastroenteritfallen orsakades av RV-stammar G1P[8], G2P[4], G3P[8] och G9P[8]. Incidensen av allvarlig RV-gastroenterit associerade med

individuella genotyper var för liten för att skyddseffekten skulle kunna beräknas. Skyddseffekten mot allvarlig RV-gastroenterit som krävde sjukhusvistelse var 100 % (95 % CI: 72,4;100).

Skyddseffekten av flytande formulering

Eftersom det immunsvar som observerats efter 2 doser av den flytande formuleringen av Rotarix var jämförbart med det immunsvar som observerats efter 2 doser av den frystorkade formuleringen av Rotarix kan skyddseffekten som observerats med den frystorkade formuleringen extrapoleras till den flytande formuleringen.

Immunsvaret

Den immunologiska mekanism genom vilken Rotarix skyddar mot rotavirusgastroenterit är inte fullständigt klarlagd. Ett samband mellan antikroppssvar efter rotavirusvaccination och skydd mot rotavirusgastroenterit har inte kunnat fastställas med Rotarix frystorkad formulering.

Följande tabell visar andelen individer, initialt seronegativa mot rotavirus (IgA antikroppstitrar < 20 E/ml) (ELISA-enheter), med anti-rotavirus IgA-antikroppstitrar i serum ≥ 20 E/ml 1 eller 2 månader efter andra vaccindosen eller placebo såsom observerats i olika studier med Rotarix frystorkad formulering.

Schema	Studier utförda i	Vaccin		Placebo	
		N	% ≥ 20 E/ml [95 % CI]	N	% ≥ 20 E/ml [95 % CI]

2, 3 månader	Frankrike Tyskland	239	82,8 [77,5;87,4]	127	8,7 [4,4;15,0]
2, 4 månader	Spanien	186	85,5 [79,6;90,2]	89	12,4 [6,3;21,0]
3, 5 månader	Finland, Italien	180	94,4 [90,0;97,3]	114	3,5 [1,0;8,7]
3, 4 månader	Tjeckien	182	84,6 [78,5;89,5]	90	2,2 [0,3;7,8]
2, 3 till 4 månader	Latinameri ka; 11 länder	393	77,9 % [73,8;81,6]	341	15,1 % [11,7; 19,0]
10, 14 veckor och 6, 10, 14 veckor (poolade)	Sydafrika, Malawi	221	58,4 [51,6;64,9]	111	22,5 [15,1;31,4]

I tre jämförande kontrollerade studier var det immunsvar som framkallades av Rotarix flytande formulering jämförbart med det efter vaccination med Rotarix frystorkad formulering.

Immunsvaret hos prematura spädbarn

I en klinisk studie på prematura spädbarn, födda efter minst 27 veckors gestationsålder, utvärderades immunogeniciteten av Rotarix hos en grupp på 147 patienter och visade att Rotarix är immunogent i denna population; 85,7 %

(95 % CI: 79,0;90,9) av patienterna uppnådde anti-rotavirus IgA-antikroppstitrar i serum ≥ 20 E/ml (med ELISA) 1 månad efter andra vaccindosen.

Effektivitet

I observationsstudier påvisades vaccineffektivitet mot svår, sjukhusvårdkrävande gastroenterit orsakad av rotavirus av de vanliga genotyperna G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] och G9P[8] liksom de mindre vanliga genotyperna G9P[4] och G9P[6]. Alla dessa stammar cirkulerar världen över.

Effektivitet efter 2 doser i att förebygga RVGE-relaterad sjukhusinläggning

Länder Period	Åldersgrupp	N ⁽¹⁾ (fall/kontroller)	Stammar	Effektivitet % [95 % CI]
Höginkomstländer				
Belgien 2008-2010 ⁽²⁾	<4 år	160/198	Alla	90 [81;95]
	3-11 m			91 [75;97]
	<4 år	41/53	G1P[8]	95 [78; 99]
	<4 år 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64; 94] 83 [22; 96] ⁽³⁾
	<4 år	12/13	G3P[8]	87* [<0;98] ⁽³⁾
	<4 år	16/17	G4P[8]	90 [19;99] ⁽³⁾
Singapore	<5 år	136/272	Alla	84 [32;96]

2008-2010 ⁽²⁾		89/89	G1P[8]	91 [30;99]
Taiwan 2009-2011	<3 år	184/1 623 ⁽⁴⁾	Alla G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
USA 2010-2011	<2 år	85/1 062 ⁽⁵⁾	Alla G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]
	8-11 m		Alla	89 [48;98]
USA 2009-2011	<5 år	74/255 ⁽⁴⁾	Alla	68 [34;85]
Medelinkomstländer				
Bolivia 2010-2011	<3 år	300/974	All	77 [65;84] ⁽⁶⁾
	6-11 m			77 [51;89]
	<3 år		G9P[8]	85 [69;93]
	6-11 m			90 [65;97]
	<3 år		G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
Brasilien 2008-2011	<2 år	115/1 481	G9P[6]	87 [19;98]
			Alla	72 [44;85] ⁽⁶⁾
			G1P[8]	89 [78;95]
Brasilien 2008-2009 ⁽²⁾	<3 år	249/249 ⁽⁵⁾	G2P[4]	76 [64;84]
	3-11 m		Alla	76 [58;86] 96 [68;99]
	<3 år	222/222 ⁽⁵⁾	G2P[4]	75 [57;86] 95 [66;99] ⁽³⁾
El Salvador 2007-2009	<2 år	251/770 ⁽⁵⁾	Alla	76 [64;84] ⁽⁶⁾ 83 [68;91]
Guatemala 2012-2013	<4 år	Ej tillgängligt (7)	Alla	63 [23;82]

Mexiko 2010	<2 år	9/17 ⁽⁵⁾	G9P[4]	94 [16;100]
Låginkomstländer				
Malawi 2012-2014	<2 år	81/286 ⁽⁵⁾	Alla	63 [23;83]

m: månader

*Ej statistiskt signifikant ($P \geq 0,05$). Dessa data ska tolkas med försiktighet.

(1) Antalet fullt vaccinerade (2 doser) och ovaccinerade fall och kontroller är angivet.

(2) Studier sponsrade av GSK.

(3) Data från post hoc-analys.

(4) Vaccinets effektivitet beräknades med hjälp av rotavirusnegativa kontrolldeltagare på sjukhus (estimat från Taiwan beräknades med hjälp av rotavirusnegativa kontrolldeltagare på sjukhus och kontrolldeltagare på sjukhus utan diarré).

(5) Vaccinets effektivitet beräknades med hjälp av kontroller i samma bostadsområde.

(6) Hos försökspersoner som inte fick fullständig vaccination, varierade effektiviteten efter en dos mellan 51 % (95 % CI:26;67, El Salvador) och 60 % (95 % CI:37;75, Brasilien).

(7) Estimat av vaccineffektiviteten bygger på 41 fullständigt vaccinerade fall och 175 fullständigt vaccinerade kontroller.

Påverkan på dödlighet^s

Övergripande studier på samhällsnivå (sk impact studier) med Rotarix som genomfördes i Panama, Brasilien och Mexiko visade en

minskning i dödligheten av diarréer av alla orsaker, dödligheten varierade från 17 % till 73 % hos barn yngre än 5 år, inom 2 till 4 år efter vaccinintröduktion.

Påverkan på sjukhusinläggning[§]

I en retrospektiv databasstudie i Belgien som utfördes på barn 5 år och yngre, varierade den direkta och indirekta påverkan av Rotarixvaccination på rotavirusrelaterad sjukhusinläggning från 64 % (95 % CI: 49, 76) till 80 % (95 % CI: 77; 83) två år efter vaccinintröduktion. Liknande studier i Armenien, Australien, Brasilien, Kanada, El Salvador och Zambia visade en minskning med 45 till 93 % mellan 2 och 4 år efter vaccinintröduktion.

Dessutom visade nio övergripande studier på samhällsnivå som utfördes i Afrika och Latinamerika på sjukhusinläggning av alla orsaker till diarré, en minskning med 14 % till 57 % mellan 2 och 5 år efter vaccinintröduktion.

[§]Notera: Övergripande studier på samhällsnivå (impact studier) syftar till att påvisa ett tidsmässigt samband mellan sjukdom och vaccination men kan inte säkert säga något om kausalitet. Naturliga fluktuationer i sjukdomsincidens kan också påverka den observerade tidsmässiga effekten.

Farmakokinetik

Inte relevant.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data visar inga speciella risker för människa baserat på konventionella studier av toxicitet i samband med upprepad dosering.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 dos (1,5 ml) innehåller:

Humant rotavirus stam RIX4414 (levande försvagat)*..... inte mindre än $10^{6,0}$ CCID₅₀

*producerat på Vero-celler

Hjälpämnen med känd effekt:

Denna produkt innehåller 1 073 mg sackaros, 32 mg natrium, 10 mikrogram glukos och 0,15 mikrogram fenylalanin per dos (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Förteckning över hjälpämnen

Sackaros

Dinatrium Adipat

Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (innehåller fenylalanin, natrium, glukos och andra ämnen)

Sterilt vatten

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Humant rotavirus, stam RIX 4414, levande försvagat

Miljörisk: Användning av vacciner bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Även om biomolekyler såsom vacciner och hormoner är undantagna, bör de fortfarande betraktas som biologiskt aktiva.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Förfylld oral applikator: 3 år

Klämtub med ett membran och ett lock: 3 år

Multiförpackning med endostuber (5 enkeldoser) sammanbundna med en platta: 2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vaccinet administreras **oralt** och består av en klar färglös vätska utan synliga partiklar.

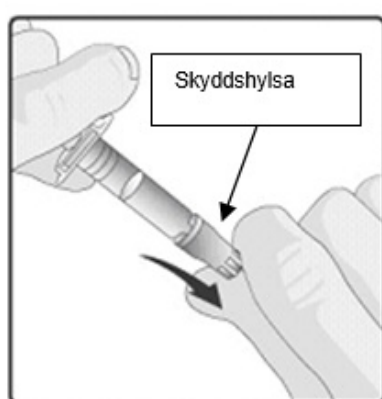
Vaccinet är färdigt att använda (ingen beredning eller spädning krävs).

Vaccinet ska administreras **oralt** utan att blandas med andra vacciner eller lösningar.

Vaccinet ska inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och/eller avvikande utseende. Om något av detta observeras ska vaccinet kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

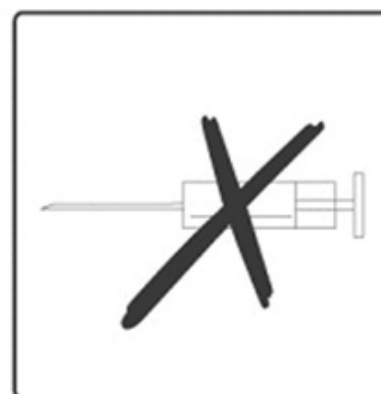
Instruktioner för administrering av vaccinet i en förfylld oral applikator:



1. Ta bort skyddshylsan från den **orala** applikatorn.



2. Detta vaccin är **endast avsett för oral administrering**. Placera barnet i en tillbakalutad ställning. Administrera hela innehållet i den **orala** applikatorn **oralt** (dvs i barnets mun, mot insidan av kinden).



3. **Får inte injiceras.**

Kassera den tomma **orala** applikatorn och skyddshylsan som biologiskt avfall enligt lokala anvisningar.

Instruktioner för administrering av vaccinet i en klämtub:

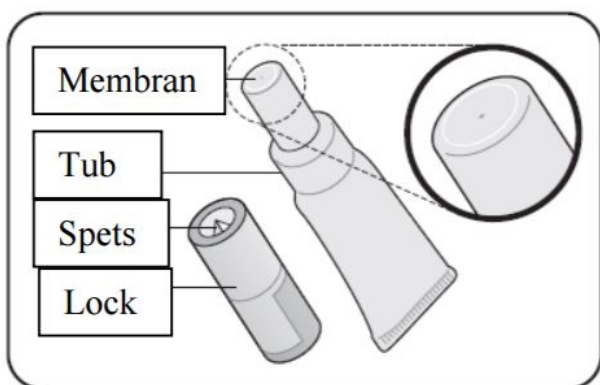
Läs igenom hela instruktionen innan du ger vaccinet.

A Vad du behöver veta innan du ger Rotarix

- Kontrollera utgångsdatum.
- Kontrollera att tuben inte skadats eller redan är öppen.
- Kontrollera att vätskan är klar och färglös utan några partiklar i den.

Om du ser något avvikande använd inte vaccinet.

- Detta vaccin ges oralt – direkt från tuben.
- Det är klart att använda – du behöver inte blanda det med någonting.



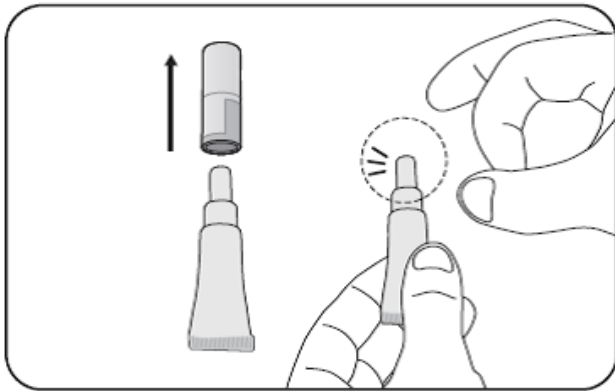
B Göra i ordning tuben

1. Ta bort locket

- *Behåll locket – du behöver det för att göra hål på membranet.*
- *Håll tuben upprätt.*

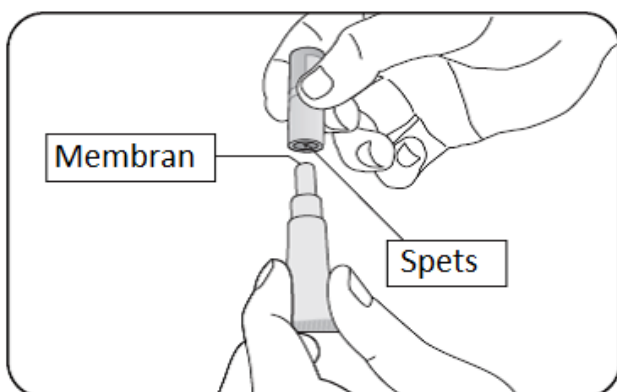
2. Knacka på toppen av tuben upprepade gånger till den inte längre innehåller någon vätska.

- Ta bort all vätska från den smalaste delen av tuben genom att knacka på den precis nedanför membranet.



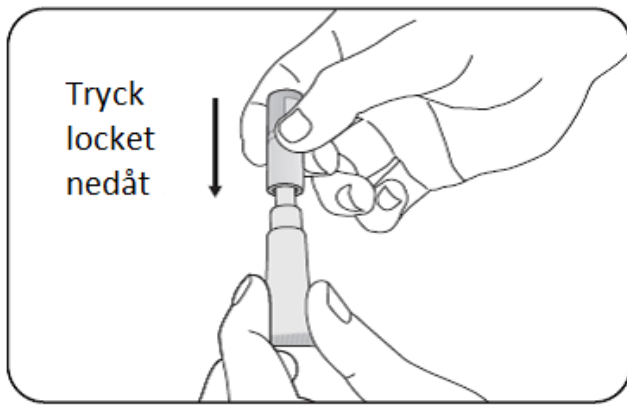
3. Placering av locket för att öppna tuben

- Håll tuben upprätt.
- Håll på sidorna av tuben
- Det finns en liten spets i toppen av locket – i mitten.
- Vänd locket upp och ner (180°).



4. För att öppna tuben

- Du behöver inte vrida. Tryck locket nedåt för att sticka hål på membranet.
- Lyft sedan av locket.



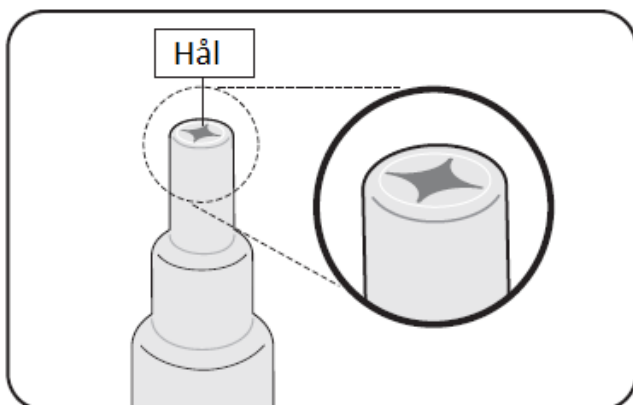
C Kontrollera att tuben har öppnats på rätt sätt

1. Kontrollera att det gått hål på membranet

- Det ska vara ett hål i toppen av tuben.

2. Vad ska man göra om det inte gått hål på membranet

- Om det inte gått hål på membranet, gå tillbaka till avsnitt B och upprepa steg 2, 3 och 4.



D Att ge vaccinet

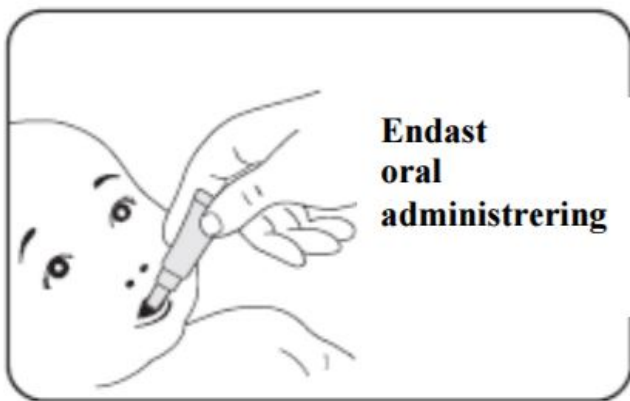
- När tuben är öppnad, kontrollera att vätskan är klar utan några partiklar i den.
Om du ser något avvikande, ge inte vaccinet.
- Ge vaccinet direkt.

1. Sätt barnet i rätt ställning för att ge vaccinet

- Sätt barnet lätt bakåtlutat.

2. Ge vaccinet

- Tryck ut vätskan in i barnets mun, mot insidan av barnets kind.
- Du kan behöva klämma på tuben några gånger för att få ut allt vaccin – det är okej om en droppe stannar kvar i toppen av tuben.



Kassera den tomma tuben och locket som biologiskt avfall enligt lokala anvisningar.

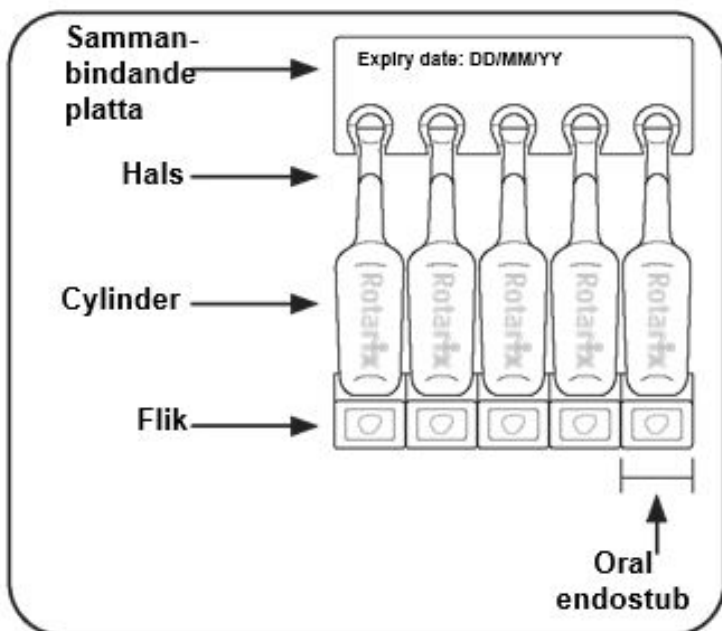
Instruktioner för administrering av vaccinet i en multiförpackning med endostuber (5 enkeldoser) sammanbundna med en platta:

Läs igenom hela instruktionen innan du ger vaccinet.

- Detta vaccin ges oralt – direkt från en oral tub.
- En oral tub innehåller en dos vaccin.
- Vaccinet är klart att använda – du behöver inte blanda det med någonting.

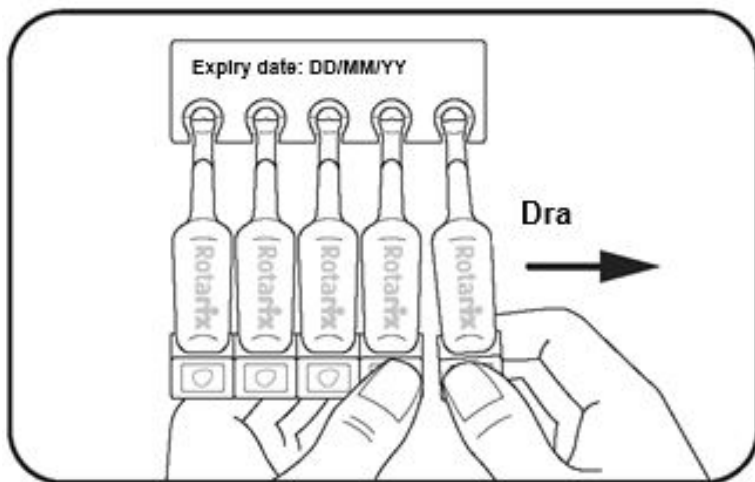
A. Vad du behöver veta innan du ger Rotarix

1. Kontrollera utgångsdatum på den sammanbindande plattan.
2. Kontrollera att vätskan är klar och färglös utan några partiklar.
 - **Använd inte någon av de orala tuberna på den sammanbindande plattan om du ser något avvikande.**
3. Kontrollera att varje enskild oral tub inte är skadad och att förseglingen inte är bruten.
 - **Använd inte den berörda orala tuben om du ser något avvikande.**



B. Göra i ordning den orala tuben

1. Separera den yttersta orala tuben i ena änden från övriga tuber:
 - a) Fatta tag om fliken på en av de yttersta orala tuberna för att separera den från övriga tuber.
 - b) Fatta med den andra handen om fliken på den orala tuben intill.
 - c) Dra fliken åt sidan och riv loss den från den orala tuben intill.



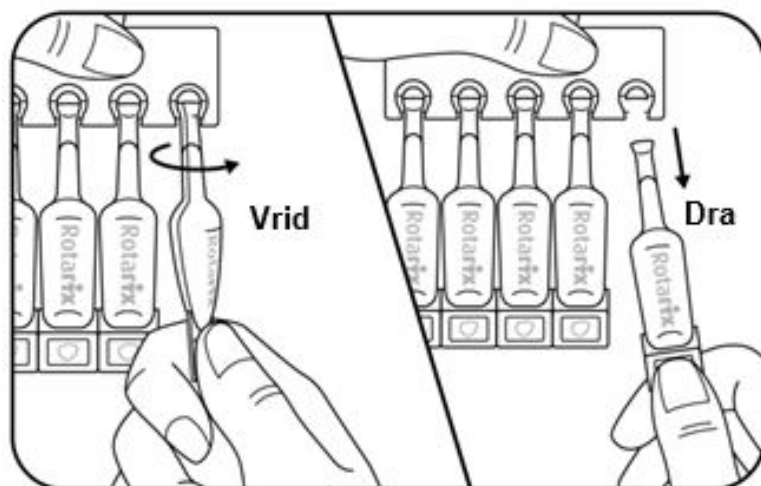
2. Öppna den separerade orala tuben:

d) Håll den separerade orala tuben upprätt.

e) Håll fliken på den separerade orala tuben med den ena handen och den sammanbindande plattan med den andra handen. **Håll inte i den orala tubens cylinder eftersom du då kan klämma ut lite av vaccinet.**

f) Vrid den separerade orala tuben.

g) Dra bort den från den sammanbindande plattan.



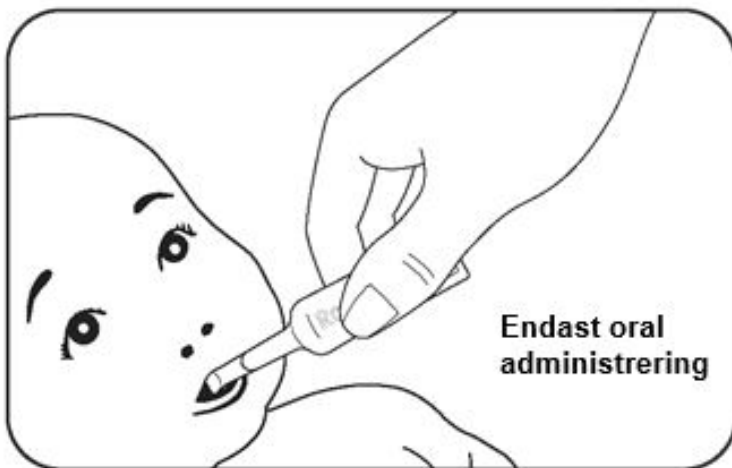
C. Ge vaccinet oralt omedelbart efter att du öppnat tuben

1. Sätt barnet i rätt ställning för att ge vaccinet:

- Sätt barnet lätt bakåtlutat.

2. Ge vaccinet oralt:

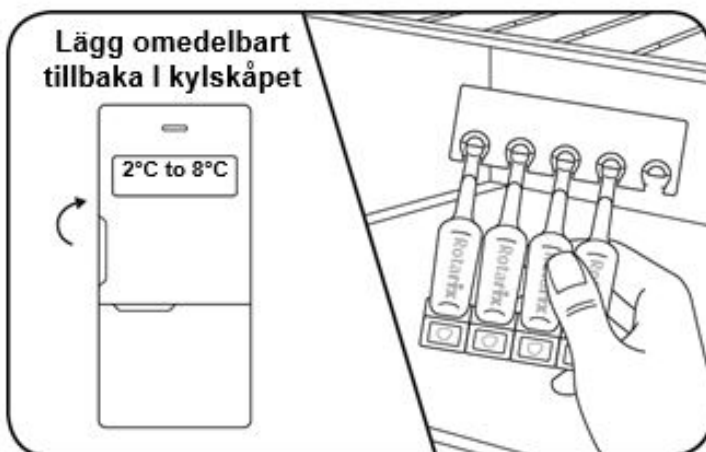
- Tryck ut vätskan in i barnets mun, mot insidan av barnets kind.
- Du kan behöva klämma på den orala tuben några gånger för att få ut allt vaccin – det är okej om en droppe stannar kvar i toppen av tuben.



D. Lägg omedelbart tillbaka kvarvarande doser i kylskåpet

För att de oanvända orala tuberna ska kunna användas till nästa vaccination måste de oanvända orala tuber som fortfarande sitter fast på den sammanbindande plattan omedelbart läggas tillbaka i kylskåpet efter att en oral tub har använts.

Kassera den använda orala tuben som biologiskt avfall enligt lokala anvisningar.



Egenskaper hos läkemedelsformen

Oral suspension.

Rotarix är en klar och färglös vätska.

Förpackningsinformation

Oral suspension Klar och färglös vätska.

1 styck endosbehållare (fri prissättning), EF

10 styck endosbehållare (fri prissättning), EF

endosbehållare (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Oral suspension i förfylld oral applikator Klar och färglös vätska

1 styck endosbehållare (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

10 styck endosbehållare (fri prissättning), *tillhandahålls ej*