

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RotaTeq[®], perorální roztok
Vakcína proti rotavirům (živá, perorální)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 2ml dávka obsahuje:

Rotavirus sérotypus* G1	ne méně než $2,2 \times 10^6$ IU ^{1,2}
Rotavirus sérotypus* G2	ne méně než $2,8 \times 10^6$ IU ^{1,2}
Rotavirus sérotypus* G3	ne méně než $2,2 \times 10^6$ IU ^{1,2}
Rotavirus sérotypus* G4	ne méně než $2,0 \times 10^6$ IU ^{1,2}
Rotavirus sérotypus* P1[8]	ne méně než $2,3 \times 10^6$ IU ^{1,2}

* humánní-bovinní rotavirové reasortanty (živé), vyrobené ve Vero buňkách.

¹ infekční jednotky

² jako spodní mez spolehlivosti ($p = 0,95$)

Pomocné látky:

Tento přípravek obsahuje 1 080 mg sacharosy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Světle žlutá čirá tekutina, která může být až narůžovělá.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

V klinických studiích byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené rotaviry sérotypů G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] a G9P1[8]. Viz body 4.4 a 5.1.

RotaTeq by se měl podávat v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Je nutno podat tři dávky RotaTequ.

První dávku lze podat od věku šesti týdnů a ne později než ve věku 12 týdnů.

Mezi dávkami musí být intervaly nejméně 4 týdny.

Je výhodnější pokud jsou všechny tři dávky podány ve věku do 20-22 týdnů.

Všechny tři dávky by měly být podány do věku 26 týdnů.

Protože nejsou k dispozici údaje o zaměnitelnosti vakcíny RotaTeq s jinými vakcínami proti rotaviru, doporučuje se, aby kojenci, jimž se jako první podá k imunizaci proti rotaviru vakcína RotaTeq, dostali další dávky téže vakcíny.

Pokud je zřejmé nebo silně podezřelé, že nebyla polknuta úplná dávka (např. kojenec vakcínu vyplivl nebo vyvrátil), lze podat jednu náhradní dávku na stejné očkovací návštěvě, nicméně v klinických studiích nebyla tato možnost zkoušena. Pokud problém přetrvává, další náhradní dávky nesmí být podány.

Po dokončení série 3 dávek se nedoporučuje podávat žádné další dávky (viz body 4.4 a 5.1 ohledně dostupných informací o přetrvávání ochrany).

Způsob podání

Pouze k perorálnímu podání.

RotaTeq SE NESMÍ ZA ŽÁDNÝCH OKOLNOSTÍ APLIKOVAT INJEKČNĚ.

RotaTeq lze podávat bez ohledu na konzumaci jídla, nápojů nebo mateřského mléka.
Pokyny pro podání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Hypersenzitivita po předchozím podání vakcíny proti rotaviru.

Předchozí anamnéza intususcepce.

Jedinci s vrozenými malformacemi gastrointestinálního traktu, které by mohly predisponovat k intususcepci.

Kojenci se známým deficitem imunity nebo s podezřením na něj.
Neočekává se, že by asymptomatická infekce HIV ovlivnila bezpečnost nebo účinnost RotaTequ. Protože však neexistují dostatečné údaje, nedoporučuje se podávat RotaTeq kojencům s asymptomatickou infekcí HIV.

U kojenců s akutním závažným horečnatým onemocněním je třeba podání RotaTequ odložit. Přítomnost lehké infekce není kontraindikací pro imunizaci.

U kojenců s akutním průjmem nebo zvracením je třeba podání RotaTequ odložit.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

K dispozici nejsou žádné údaje ohledně bezpečnosti ani účinnosti podávání RotaTequ kojencům se sníženou imunitou, kojencům infikovaným virem HIV nebo kojencům, u nichž byla v době od 42 dnů před podáním do 42 dnů po podání dávky RotaTequ provedena transfuze krve nebo jim byly podány imunoglobuliny.

Ve studiích se RotaTeq vylučoval stolicí u 8,9 % příjemců vakcíny téměř výhradně v týdnu po dávce 1 a pouze u jednoho příjemce vakcíny (0,3 %) po dávce 3. Vrchol exkrece nastal během 7 dní po dávce. Teoreticky je možné, že by se virus z vakcíny mohl přenést na séronegativní jedince. RotaTeq musí být podáván s opatrností jedincům, kteří jsou v úzkém kontaktu s osobami se sníženou imunitou (např. jedinci s malignitami nebo s jinak sníženou imunitou nebo jedinci dostávající imunosupresivní léčbu). Také osoby pečující o nedávno očkované by měly dodržovat přísnou hygienu zejména při manipulaci s exkreci.

Omezené údaje od 1007 předčasně narozených dětí ukazují, že RotaTeq lze podávat předčasně narozeným dětem. Nicméně hladina klinické ochrany zůstává neznámá.

Údaje o bezpečnosti a účinnosti u kojenců s aktivním onemocněním trávicího ústrojí (včetně chronického průjmu) nebo zpomaleným růstem nejsou k dispozici. Podávání RotaTequ je třeba zvážit u kojenců, u nichž by podle názoru lékaře mohlo nepodání vakcíny znamenat větší riziko.

Úroveň ochrany poskytované RotaTeqem je založena na podání všech 3 dávek. Podobně jako u jiných vakcín nemusí vakcinace RotaTeqem zajistit úplnou ochranu všem příjemcům. RotaTeq nechrání proti gastroenteritidám způsobeným jinými patogeny než rotaviry.

Klinické studie účinnosti proti rotavirové gastroenteritidě byly provedeny v Evropě, USA, Latinské Americe a v Asii. V průběhu těchto studií byl nejčastějším sérotypem v krevním oběhu G1P1[8]; zatímco sérotypy G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] a G9P1[8] byly zjišťovány méně často. Rozsah ochrany, který by mohl RotaTeq zajistit vůči jiným sérotypům a v jiných populacích, není znám.

Délka ochrany po dokončení 3-dávkové série nebyla hodnocena po druhé sezóně po ukončení vakcinace (viz bod 5.1).

K dispozici nejsou žádné klinické údaje ohledně použití RotaTequ k profylaxi po expozici infekci.

RotaTeq obsahuje sacharosu. Pacientům s vzácnými dědičnými problémy, jakými je intolerance fruktosy, malabsorpce glukosy a galaktosy nebo sacharoso-izomaltázová nedostatečnost, se nesmí tato vakcína podat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinické studie zahrnující současné podávání RotaTequ s řadou jiných běžných kojeneckých vakcín ve věku 2, 4 a 6 měsíců prokázaly, že nedošlo k ovlivnění imunitních odpovědí a bezpečnostních profilů podávaných vakcín. Proto lze podávat RotaTeq společně s jakoukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTaP-HBV-IPV/Hib)]: vakcína proti diftérii-tetanu-acelulární pertusi (DTaP), vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), inaktivovaná nebo perorální vakcína proti poliomyelitidě (IPV nebo OPV, viz níže), vakcína proti hepatitidě B (HBV) a konjugovaná pneumokoková vakcína.

Současné podávání RotaTequ a perorální vakcíny proti poliomyelitidě (OPV) neovlivňuje imunitní odpověď na antigeny polioviru. Současné podávání OPV však může mírně snižovat imunitní odpověď na vakcínu proti rotaviru, současně není prokázáno, že může být ovlivněna klinická ochrana proti těžké

rotavirové gastroenteritidě. Imunitní odpověď na RotaTeq není ovlivněna, pokud je OPV podána dva týdny po podání Rotatequ.

4.6 Těhotenství a kojení

RotaTeq je určen pouze pro použití u dětí. Údaje o použití v těhotenství nebo při kojení nejsou tudíž dostupná a reprodukční studie na zvířatech nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

V podskupině kojenců ze 3 placebem kontrolovaných klinických studií (n = 6 130 příjemců RotaTequ a 5 560 příjemců placeba) byl RotaTeq hodnocen z hlediska všech nežádoucích účinků v době 42 dnů od vakcinace bez současného podání jiných pediatrických vakcín nebo s nimi. Nežádoucí účinky se vyskytly celkem u 47,0 % kojenců dostávajících RotaTeq ve srovnání s 45,8 % kojenců dostávajících placebo. Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji při podávání vakcíny než při podávání placeba, byly pyrexie (20,9 %), průjem (17,6 %) a zvracení (10,1 %).

Nežádoucí účinky častější u očkované skupiny jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu. Na základě souhrnných údajů ze 3 klinických studií, ve kterých dostalo 6130 kojenců RotaTeq a 5560 kojenců placebo, se uvedené nežádoucí účinky vyskytly u příjemců RotaTequ s rozdílem incidencí mezi 0,2 % a 2,5 % ve srovnání s příjemci placeba.

Četnosti výskytu byly hlášeny jako:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Infekční a parazitární onemocnění

Časté: infekce horních cest dýchacích

Méně časté: nazofaryngitida

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: průjem, zvracení

Méně časté: bolest horní poloviny břicha

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: vyrážka

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Velmi časté: pyrexie

Závažné nežádoucí účinky byly hodnoceny u všech účastníků (36 150 příjemců RotaTequ a 35 536 příjemců placeba) 3 klinických studií. Celkový výskyt těchto závažných nežádoucích účinků dosáhl 0,1 % u příjemců RotaTequ a 0,2 % u příjemců placeba.

Otitis media a bronchospasmus byly uváděny u významně více příjemců vakcíny než u příjemců placeba; v případech, které podle hodnotícího lékaře souvisely s podáním vakcíny, však byla incidence otitis media (0,3 %) a bronchospasmu ($< 0,1$ %) stejná u příjemců vakcíny i placeba.

Intususcepce

Riziko intususcepce bylo posuzováno u kojenců v placebem kontrolované studii. V kombinovaných 42denních obdobích po každé dávce se vyskytlo 6 případů intususcepce u 34 837 příjemců RotaTequ ve srovnání s 5 případy u 34 788 příjemců placeba. 95 % CI pro relativní riziko byly 0,4, 6,4. V žádném období po žádné z dávek přitom nedocházelo k hromadění případů u příjemců RotaTequ.

4.9 Předávkování

K dispozici nejsou žádné údaje ohledně předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: **virové vakcíny**

Kód ATC: **J07BH02**.

Projektivní účinnost

Účinnost RotaTequ byla hodnocena dvěma způsoby v placebem kontrolované studii REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial).

1. U 5 673 očkovaných kojenců (2 834 ve skupině s vakcínou) se hodnotila účinnost ochrany jako snížení výskytu rotavirové (RV) gastroenteritidy vyvolané sérotypy proti nimž je vakcína zaměřena (G1-G4), která se vyskytla minimálně 14 dní po třetí dávce vakcíny během celé první rotavirové sezóny po vakcinaci.
2. U 68 038 očkovaných kojenců (34 035 ve skupině s vakcínou) se hodnotila účinnost ochrany jako pokles četosti hospitalizace a návštěv oddělení akutních příjmů v důsledku RV gastroenteritidy v době od 14 dnů až po maximálně dva roky po třetí dávce.

Výsledky těchto analýz jsou uvedeny v následující tabulce.

Snížení incidence RV gastroenteritidy po celou sezónu po vakcinaci (RotaTeq n = 2 834) % [95 % CI]						
		Sérotyp				
Závažné onemocnění* (G1–G4)	Stupeň závažnosti (G1–G4)	G1	G2	G3	G4	G9
98,0 % [88,3–100,0] [†]	74,0 % [66,8–79,9] [†]	74,9 % [67,3–80,9] [†]	63,4 % [2,6–88,2] [†]	82,7 % [< 0–99,6]	48,1 % [< 0–91,6]	65,4 % [< 0–99,3]
Snížení případů hospitalizace/vyšetření na oddělení akutních příjmů pro RV gastroenteritidy po dobu až 2 roky po vakcinaci (RotaTeq n = 34 035) % [95 % CI]						
G1–G4	G1	G2	G3	G4	G9	
94,5 % [91,2–96,6] [†]	95,1 % [91,6–97,1] [†]	87,6 % [< 0–98,5]	93,4 % [49,4–99,1] [†]	89,1 % [52,0–97,5] [†]	100 % [67,4–100] [†]	

* Závažnost je definována jako skóre > 16/24 za použití validovaného skórovacího systému založeného na intenzitě a trvání symptomů (horečka, zvracení, průjem a změny chování)

[†] Statisticky významné

Průkaznost ochrany proti rotavirovým sérotypům G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] a G9P1[8] je nižší než pro sérotyp G1P1[8]. Z tohoto pohledu je nutno poznamenat, že počty případů, na základě kterých byla odhadnuta účinnost proti sérotypu G2P[4], byly velmi malé. Účinnost pozorovaná proti sérotypu G2P[4] nejspíš vyplynula ze složky G2 vakcíny.

Snížení incidence RV gastroenteritidy vyvolané G1–G4 v druhé rotavirové sezóně po vakcinaci dosáhlo 88,0 % [95% CI 49,4; 98,7] u závažného onemocnění a 62,6 % [95% CI 44,3; 75,4] u onemocnění bez ohledu na jeho závažnost.

Imunogenita

Imunologický mechanismus, kterým RotaTeq chrání před rotavirovou gastroenteritidou, zatím není přesně znám. Imunologický korelát ochrany vakcín proti rotaviru zatím nebyl zjištěn. Ve studiích fáze III bylo po aplikaci tří dávek dosaženo u 92,5 % až 100 % jedinců očkovaných RotaTeqem statisticky významného zvýšení protilátek IgA proti rotaviru v séru. Vakcína indukuje imunitní odpověď (tzn. výskyt neutralizující protilátky v séru) vůči pěti proteinům lidského rotaviru exprimovaným na reasortantu (G1, G2, G3, G4 a P1[8]).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U vakcín se hodnocení farmakokinetických vlastností nepožaduje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie perorální toxicity po jednorázovém a opakovaném podání dávky myším neukazuje žádné zvláštní nebezpečí pro člověka. Dávka podávaná myším byla přibližně $2,79 \times 10^8$ infekčních jednotek na kg (přibližně 14násobek předpokládané dávky pro kojenče).

Nepředpokládá se, že by RotaTeq znamenal nebezpečí pro životní prostředí.

Viz bod 6.6.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa

Citronan sodný

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Hydroxid sodný

Polysorbát 80

Živné půdy (s obsahem anorganických solí, aminokyselin a vitaminů)

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Vakcína se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

RotaTeq se musí podat ihned po vyjmutí z chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Uchovávejte dávkovací tubu v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

2 ml roztoku v předplněné stlačitelné tubě (LDPE) s twist-off víčkem (HDPE) v ochranném sáčku, ve velikosti balení po 1 a 10 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Vakcínu je třeba podávat perorálně bez mísení s jinými vakcínami nebo roztoky. Neředit.

Podávání vakcíny:	
	Roztržením otevřete ochranný sáček a vyjměte dávkovací tubu.
	Podržte dávkovací tubu ve svislé poloze a poklepejte na twist-off víčko, aby se aplikátor vyprázdnil.
	Otevřete dávkovací tubu 2 jednoduchými pohyby: 1. Aplikátor propíchněte otáčením víčka ve směru hodinových ručiček až na doraz.
	2. Víčko sejměte otáčením proti směru hodinových ručiček .
	Dávku vakcíny aplikujte jemným vymačkáváním tekutiny do úst kojence na vnitřní stranu tváře, dokud se dávkovací tuba nevyprázdní. (Ve špičce aplikátoru tuby může zůstat zbytková kapka.)
	Prázdnou tubu a víčko vyhoďte do předepsaných nádob na biologický odpad podle místních předpisů.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Pasteur MSD, SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 LYON
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/348/001

EU/1/06/348/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27.6.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

24.7.2007

® Registrovaná ochranná známka Merck & Co.,Inc.,