

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RotaTeq, **orale** oplossing

Rotavirusvaccin, levend

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis (2 ml) bevat:

rotavirus type* G1	niet minder dan $2,2 \times 10^6$ IE ^{1,2}
rotavirus type* G2	niet minder dan $2,8 \times 10^6$ IE ^{1,2}
rotavirus type* G3	niet minder dan $2,2 \times 10^6$ IE ^{1,2}
rotavirus type* G4	niet minder dan $2,0 \times 10^6$ IE ^{1,2}
rotavirus type* P1A[8]	niet minder dan $2,3 \times 10^6$ IE ^{1,2}

* humaan-boviene rotavirusreassortanten (levend), geproduceerd in Verocellen.

¹ Infectieuze eenheden

² Als onderste betrouwbaarheidsgrens (p = 0,95)

Hulpstof met bekend effect:

Dit vaccin bevat 1080 mg sucrose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale oplossing

Lichtgele, heldere vloeistof met mogelijk een roze kleurschakering

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RotaTeq is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van zuigelingen vanaf de leeftijd van 6 weken tot en met 32 weken voor de preventie van gastro-enteritis door een rotavirusinfectie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

RotaTeq moet worden gebruikt op basis van officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Vanaf de geboorte tot 6 weken

RotaTeq is niet geïndiceerd voor kinderen van deze leeftijd.

De veiligheid en werkzaamheid van RotaTeq bij zuigelingen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 6 weken zijn niet vastgesteld.

Van 6 weken tot en met 32 weken

De vaccinatierreeks bestaat uit drie doses.

De eerste dosis kan vanaf de leeftijd van 6 weken en niet later dan de leeftijd van 12 weken worden toegediend.

RotaTeq mag gegeven worden aan te vroeg geboren zuigelingen, op voorwaarde dat de zwangerschap minstens 25 weken heeft geduurd. Deze zuigelingen moeten de eerste dosis RotaTeq minstens zes weken na de geboorte toegediend krijgen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

De doses moeten met een tussenperiode van ten minste 4 weken worden toegediend.

De vaccinatierreeks van drie doses dient bij voorkeur vóór de leeftijd van 20-22 weken te worden voltooid. Indien nodig kan de derde (laatste) dosis tot en met de leeftijd van 32 weken worden gegeven (zie rubriek 5.1).

Aangezien er geen gegevens bestaan over de onderlinge uitwisselbaarheid van RotaTeq met een ander rotavirusvaccin, wordt het aanbevolen dat zuigelingen die RotaTeq krijgen voor de eerste immunisatie tegen het rotavirus hetzelfde vaccin krijgen bij de daaropvolgende doses.

Als wordt waargenomen, of als er sterke vermoedens zijn, dat een onvolledige dosis is ingeslikt (bv. als de zuigeling het vaccin uitspuwt of uitbraakt), mag tijdens hetzelfde vaccinatiebezoek een enkele vervangdosis worden gegeven; dit werd echter niet in klinische studies onderzocht. Als het probleem zich opnieuw voordoet, mogen er geen bijkomende vervangdoses worden gegeven.

Na het afronden van de vaccinatierreeks van 3 doses worden er geen verdere doses aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.1 met betrekking tot de beschikbare informatie over de persistentie van bescherming).

Van 33 weken tot 18 jaar

RotaTeq is niet geïndiceerd voor kinderen van deze leeftijd.

Wijze van toediening

RotaTeq is uitsluitend bestemd voor **orale** toediening.

RotaTeq **MAG ONDER GEEN BEDING GEÏNJECTEERD WORDEN.**

RotaTeq kan worden toegediend zonder rekening te moeten houden met voedsel, vloeistoffen of moedermelk.

Zie rubriek 6.6 voor aanwijzingen over de toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid na een vroegere toediening van rotavirusvaccins.

Voorafgaande geschiedenis van intestinale invaginatie.

Personen met een aangeboren afwijking van het maag-darmstelsel die een predispositie kan vormen voor intestinale invaginatie.

Zuigelingen met een bekende of vermoede immunodeficiëntie (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Toediening van RotaTeq moet worden uitgesteld bij zuigelingen die een acute, ernstige ziekte met koorts hebben. De aanwezigheid van een lichte infectie vormt geen contra-indicatie voor immunisatie.

Bij personen die acute diarree hebben of acuut moeten braken, moet de toediening van RotaTeq worden uitgesteld.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij alle vaccins dient adequate medische behandeling direct beschikbaar te zijn voor het geval er zich na toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoet (zie rubriek 4.8).

Er zijn geen veiligheids- of werkzaamheidsgegevens beschikbaar over de toediening van RotaTeq bij zuigelingen met een immunodeficiëntie, zuigelingen met een HIV-besmetting en zuigelingen die binnen de 42 dagen voorafgaand aan een dosis een bloedtransfusie of immunoglobulinen hebben gekregen. Men verwacht niet dat een asymptomatische besmetting met HIV een invloed heeft op de veiligheid of werkzaamheid van RotaTeq. Aangezien er echter niet voldoende gegevens zijn, wordt de toediening van RotaTeq bij zuigelingen met asymptomatische HIV niet aanbevolen.

Gevallen van gastro-enteritis geassocieerd met vaccivirus werden gemeld na het op de markt brengen van RotaTeq bij zuigelingen met ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID, zie rubriek 4.3)

Bij studies werd RotaTeq bij 8,9% van de gevaccineerden vrijwel uitsluitend in de week na dosis 1 in de stoelgang uitgescheiden en bij slechts één gevaccineerde (0,3%) na dosis 3. Piekuitscheiding gebeurde binnen 7 dagen na een dosis. Overdracht van vaccivirusstammen naar niet-gevaccineerde contactpersonen werd vastgesteld na het op de markt brengen. RotaTeq moet met voorzichtigheid worden toegediend aan personen die nauw in contact komen met personen met een immunodeficiëntie (bv. personen met maligniteiten of anderszins met een immunodeficiëntie, of personen die een immunosuppressieve behandeling krijgen). Ook de zorgverleners van recent gevaccineerde personen moeten een zorgvuldige hygiëne in acht nemen, met name bij aanraking van excreten.

Tijdens een klinische studie werd RotaTeq toegediend aan ongeveer 1.000 zuigelingen geboren na een zwangerschap van 25 tot 36 weken. De eerste dosis werd toegediend vanaf 6 weken na de geboorte. De veiligheid en doeltreffendheid van RotaTeq bij deze subgroep waren vergelijkbaar met die bij zuigelingen die na een normale zwangerschap geboren werden. Negentien van de ongeveer 1.000 zuigelingen waren echter geboren na een zwangerschap van 25 tot 28 weken, 55 waren geboren na een zwangerschap van 29 tot 31 weken en de rest was geboren na een zwangerschap van 32 tot 36 weken. Zie rubrieken 4.2 en 5.1.

Intestinale invaginatie

Uit voorzorg dienen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg elk symptoom dat kan wijzen op intestinale invaginatie (ernstige buikpijn, persistent braken, bloed in de ontlasting, gezwollen buik en/of hoge koorts) verder te controleren, omdat gegevens uit observationeel onderzoek wijzen op een verhoogd risico op intestinale invaginatie, meestal binnen 7 dagen na vaccinatie met rotavirus (zie rubriek 4.8). Ouders/verzorgers dient te worden geadviseerd om dergelijke symptomen onmiddellijk te melden aan hun zorgverlener.

Voor personen die een verhoogde kans hebben op intestinale invaginatie, zie rubriek 4.3.

Voor zuigelingen met een actieve aandoening van het maag-darmstelsel (inclusief chronische diarree) of groeiachterstand zijn er geen veiligheids- of werkzaamheidsgegevens beschikbaar. Bij dergelijke zuigelingen kan de toediening van RotaTeq met de nodige voorzichtigheid worden overwogen wanneer, volgens de arts, het niet toedienen van het vaccin een groter risico inhoudt.

De mate van bescherming door RotaTeq is gebaseerd op het voltooiën van de reeks van 3 doses. Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met RotaTeq niet bij alle gevaccineerden volledige bescherming biedt. RotaTeq biedt geen bescherming tegen gastro-enteritis veroorzaakt door andere pathogenen dan het rotavirus.

In Europa, de Verenigde Staten, Latijns-Amerika en Azië werden er klinische studies naar de werkzaamheid tegen rotavirus gastro-enteritis uitgevoerd. Tijdens deze studies was het genotype rotavirus dat het meest circuleerde G1P[8], terwijl de rotavirus genotypes G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8] minder vaak geïdentificeerd werden. De mate van bescherming die RotaTeq zou kunnen bieden tegen andere rotavirus types en bij andere populaties is niet bekend.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van RotaTeq voor profylaxe na blootstelling.

RotaTeq bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit vaccin niet innemen. Zie rubriek 2.

Wanneer de vaccinatie aan zeer premature baby's (geboren na ≤ 28 weken zwangerschap) wordt toegediend, moet rekening worden gehouden met een potentieel risico op apneu en de noodzaak van het monitoren van de luchtwegen gedurende 48-72 uur, vooral bij kinderen met een voorgeschiedenis van respiratoire immaturiteit. Aangezien het voordeel van vaccinatie voor deze groep kinderen groot is, zou de vaccinatie niet moeten worden onthouden of uitgesteld.

RotaTeq MAG ONDER GEEN BEDING GEÏNJECTEERD WORDEN.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdige toediening van RotaTeq op een leeftijd rond de 2, 4 en 6 maanden met de volgende kindervaccins, bleek dat de immuunrespons en het veiligheidsprofiel van de toegediende vaccins ongewijzigd bleven:

- Difterie-tetanus-acellulair pertussisvaccin (DTaP)
- *Haemophilus influenzae* type b vaccin (Hib)
- Geïnactiveerd poliomyelitisvaccin (IPV)
- Hepatitis B-vaccin (HBV)
- Pneumokokken conjugaatvaccin (PCV)

De gelijktijdige toediening van RotaTeq met het DTaP-IPV-HBV-Hib-vaccin (Infanrix hexa), op de leeftijd van ongeveer 2, 3 en 4 maanden, toonde aan dat de immuunrespons en het veiligheidsprofiel van de gelijktijdig toegediende vaccins ongewijzigd waren in vergelijking met afzonderlijke toedieningen.

De gelijktijdige toediening van RotaTeq met een meningokokken groep C conjugaatvaccin (MenCC, het bestudeerde vaccin was een tetanus toxoïdeconjugaat) op de leeftijd van 3 en 5 maanden (en meestal samen met het DTaP-IPV-Hib vaccin), gevolgd door een derde dosis van RotaTeq op de leeftijd van ongeveer 6 maanden, toonde aan dat de immuunrespons van RotaTeq en MenCC ongewijzigd bleven. De gelijktijdige toediening gaf een aanvaardbaar veiligheidsprofiel.

Gelijktijdige toediening van RotaTeq met het orale poliomyelitisvaccin (OPV) beïnvloedde de immuunrespons op de poliovirusantigenen niet. Hoewel gelijktijdige toediening van OPV de immuunrespons op het rotavirusvaccin licht verminderde, zijn er op dit moment geen aanwijzingen dat hierdoor de klinische bescherming tegen ernstige rotavirus gastro-enteritis beïnvloed wordt. De immuunrespons op RotaTeq was onveranderd wanneer OPV werd toegediend twee weken na de toediening van RotaTeq.

Daarom mag RotaTeq gelijktijdig worden toegediend met monovalente of gecombineerde vaccins voor zuigelingen met één of meerdere van de volgende antigenen: DTaP, HiB, IPV of OPV, HBV, PCV en MenCC.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

RotaTeq is uitsluitend voor gebruik bij zuigelingen bedoeld. Daarom zijn er geen gegevens beschikbaar over het gebruik bij mensen tijdens de zwangerschap of borstvoeding en werden er geen vruchtbaarheids- of voortplantingsstudies bij dieren uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij een subgroep zuigelingen uit 3 placebogecontroleerde klinische studies (n=6.130 gevaccineerden met RotaTeq en 5.560 gevaccineerden met placebo) werd RotaTeq beoordeeld op alle bijwerkingen binnen 42 dagen na vaccinatie met of zonder gelijktijdige toediening van andere kindervaccins. In totaal ervoer 47% van de zuigelingen die RotaTeq kregen een bijwerking tegenover 45,8% van de zuigelingen die placebo kregen. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen, die frequenter optraden bij het vaccin dan bij placebo, waren: pyrexie (20,9%), diarree (17,6%) en braken (10,1%).

Bij alle deelnemers van 3 klinische studies (36.150 gevaccineerden met RotaTeq en 35.536 gevaccineerden met placebo) werden ernstige bijwerkingen tot 42 dagen na elke dosis beoordeeld. De algemene frequentie van deze ernstige bijwerkingen bedroeg 0,1% bij gevaccineerden met RotaTeq en 0,2% bij gevaccineerden met placebo.

b. Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die vaker optraden in de vaccingroep in klinische studies worden hieronder per systeem/orgaanklasse en volgens frequentie vermeld. Op basis van gepoolde gegevens van 3 klinische studies waarbij 6.130 zuigelingen RotaTeq kregen en 5.560 zuigelingen placebo kregen, traden de vermelde bijwerkingen met tussen 0,2% en 2,5% hogere incidentie op bij de met RotaTeq gevaccineerde zuigelingen ten opzichte van de met placebo gevaccineerde zuigelingen.

Frequenties werden gerapporteerd als:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
Zeer zelden ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen na toediening van RotaTeq in klinische studies en bijwerkingen die na het in de handel brengen werden gerapporteerd (cursief)		
Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen
	Soms	Nasofaryngitis, otitis media
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	<i>Anafylactische reactie[†]</i>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, braken
	Soms	<i>Hematochezie[†]</i> , pijn in de bovenbuik
	Zeer zelden	Intestinale invaginatie ^{a*}
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag
	Zelden	<i>Urticaria^{†*}</i>

	Niet bekend	Angio-oedeem [‡]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie
	Niet bekend	Prikkelbaarheid [‡]

[†] Deze bijwerking werd vastgesteld via postmarketingonderzoek. De frequentie categorie werd bepaald op grond van relevante klinische studies.

^α De frequentie categorie is geschat op basis van gegevens uit observationeel onderzoek.

* Zie rubriek 4.4.

[‡] Postmarketingbijwerkingen (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij 5 van de 36.150 gevaccineerde personen (<0,1 %) en bij 1 van de 35.536 personen die placebo kregen (<0,1 %) werd de ziekte van Kawasaki gerapporteerd met een relatief risico (RR) van 4,9 [95% betrouwbaarheidsinterval, 0,6 – 239,1] (niet statistisch significant).

Er werd geen verhoogd risico op de ziekte van Kawasaki waargenomen bij zuigelingen die RotaTeq kregen in een groot observationeel postmarketing veiligheidsonderzoek (zie rubriek 5.1).

Intestinale invaginatie

Gegevens uit observationeel veiligheidsonderzoek dat in meerdere landen werd uitgevoerd wijzen erop dat rotavirusvaccins een verhoogde kans geven op intestinale invaginatie, met maximaal 6 extra gevallen per 100.000 zuigelingen, binnen 7 dagen na de vaccinatie. Er zijn beperkte aanwijzingen voor een in mindere mate verhoogd risico na de tweede dosis. De achtergrondincidentie van intestinale invaginatie bij zuigelingen jonger dan één jaar varieerde in deze landen van 33 tot 101 per 100.000 zuigelingen per jaar. Het blijft onduidelijk of rotavirusvaccins invloed hebben op de totale incidentie van intestinale invaginatie op basis van langere periodes van follow-up (zie rubriek 4.4).

d. Andere specifieke populaties

Apneu bij zeer premature baby's (geboren na ≤ 28 weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

Gastro-enteritis met uitscheiding van vaccivirus (shedding) bij zuigelingen met Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID) werd gerapporteerd na het in de handel brengen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn meldingen van toediening van meer dan de aanbevolen doses van RotaTeq.

Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel dat bij overdosering werd gerapporteerd vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat bij aanbevolen doses RotaTeq werd geobserveerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, viraal vaccin, ATC-code: **J07BH02**.

Werkzaamheid

In klinische studies werd werkzaamheid aangetoond tegen gastro-enteritis veroorzaakt door rotavirus van genotypes G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8].

De beschermende werkzaamheid van RotaTeq werd op twee manieren beoordeeld in de placebogecontroleerde Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST – werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek bij rotavirus).

1. Bij 5.673 gevaccineerde zuigelingen (2.834 in de vaccingroep) werd een beschermende werkzaamheid gemeten als een daling van de incidentie van gastro-enteritis door rotavirus (RV), veroorzaakt door vaccingentypes (G1-G4) die ten minste 14 dagen na de derde dosis van het vaccin optrad tijdens het eerste volledige rotavirusseizoen na de vaccinatie.
2. Bij 68.038 gevaccineerde zuigelingen (34.035 in de vaccingroep) werd een beschermende werkzaamheid gemeten als een daling in het percentage ziekenhuisopnames en bezoeken aan de Spoedeisende Hulp voor gastro-enteritis door RV vanaf 14 dagen na de derde dosis.

De resultaten van deze analyses worden in onderstaande tabellen weergegeven.

Daling van incidentie van gastro-enteritis door RV tijdens één volledig seizoen na vaccinatie (RotaTeq n=2.834) (% [95% betrouwbaarheidsinterval])						
		Werkzaamheid tegen gelijk welke ernst per rotavirus genotype				
Ernstige* ziekte (G1-G4)	Gelijk welke ernst (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]

* Ernstig, gedefinieerd met een score >16/24 aan de hand van een gevalideerd klinisch beoordelingssysteem, gebaseerd op de intensiteit en duur van de symptomen (koorts, braken, diarree en gedragswijzigingen)

† Statistisch significant

Daling van ziekenhuisopnames/bezoeken aan de afdeling Spoedeisende Hulp voor gastro-enteritis door RV tot 2 jaar na de vaccinatie (RotaTeq n=34.035) (% [95% betrouwbaarheidsinterval])						
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% [69,6; 100]†	

† Statistisch significant

De daling van de incidentie van gastro-enteritis door RV, veroorzaakt door genotypes G1-G4 tijdens het tweede rotavirusseizoen na vaccinatie, bedroeg 88,0% [95% betrouwbaarheidsinterval 49,4; 98,7] voor een ernstige ziekte en 62,6% [95% betrouwbaarheidsinterval 44,3; 75,4] voor een ziekte van gelijk welke ernst.

De doeltreffendheid tegen genotypes G2P[4], G3P[8], G4P[8] en G9P[8] rotavirus was gebaseerd op minder gevallen dan voor G1. De doeltreffendheid tegen G2P[4] die werd waargenomen, was heel waarschijnlijk het gevolg van de G2-component van het vaccin.

In een gecombineerde post-hoc-analyse van REST en een andere fase III-studie bedroeg de vaccin-werkzaamheid tegen G1-, G2-, G3- en G4-serotype RVG-gevallen (van gelijk welke ernst) 61,5% [95% BI: 14,2; 84,2] bij zuigelingen die de leeftijd van >26 tot ≤32 weken hadden bij dosis 3. Er werd, uitsluitend in Finland, een uitbreidingsstudie op REST uitgevoerd. Deze Finse uitbreidingsstudie (Finnish Extension Study - FES) omvatte een subgroep van 20.736 personen die

eerder al in REST werden opgenomen. De zuigelingen werden tot 3 jaar na de vaccinatie opgevolgd in de FES.

In REST waren er 403 gezondheidszorgcontacten (20 in de vaccingroep en 383 in de placebogroep) in het kader van gastro-enteritis veroorzaakt door G1-G4 en G9 RV in de per protocol populatie. De bijkomende gegevens van de FES vermeerderden dit aantal met in totaal 136 contacten, waaronder 9 in de vaccingroep en 127 in de placebogroep. Globaal vonden 31% en 25% van de contacten in de respectievelijke groepen plaats tijdens de FES.

Op basis van de gecombineerde gegevens van REST en FES bedroeg de daling van het aantal ziekenhuisopnames en bezoeken aan de afdeling Spoedeisende Hulp voor RV gastro-enteritis tot 3 jaar na de vaccinatie 94,4% (95% betrouwbaarheidsinterval 91,6; 96,2) voor de genotypes G1-G4, 95,5% (95% betrouwbaarheidsinterval 92,8; 97,2) voor het genotype G1, 81,9% (95% betrouwbaarheidsinterval 16,1; 98,0) voor het genotype G2, 89,0% (95% betrouwbaarheidsinterval 53,3; 98,7) voor het genotype G3, 83,4% (95% betrouwbaarheidsinterval 51,2; 95,8) voor het genotype G4 en 94,2% (95% betrouwbaarheidsinterval 62,2; 99,9) voor het genotype G9. In de loop van het derde jaar waren er geen gezondheidszorgcontacten voor RV gastro-enteritis in de vaccingroep (n=3,112) en één (atypisch) in de placebogroep (n=3,126).

Een volledige vaccinatierreeks van 3 doses RotaTeq moet worden toegediend (zie paragraaf 4.2) om het niveau en de duur van bescherming tegen rotavirus gastro-enteritis te bieden zoals waargenomen bij de klinische studies. Post hoc analyses toonden echter aan dat RotaTeq vóór voltooiing van de reeks van alle drie doses (d.w.z. vanaf ongeveer 14 dagen na de toediening van de eerste dosis) zorgt voor een zekere daling van het aantal gevallen van rotavirus gastro-enteritis die voldoende ernstig zijn om een ziekenhuisopname of bezoek aan de afdeling Spoedeisende Hulp noodzakelijk te maken

Doeltreffendheid bij te vroeg geboren zuigelingen

In REST werd RotaTeq toegediend aan ongeveer 1.000 zuigelingen geboren na een zwangerschap van 25 tot 36 weken. De doeltreffendheid van RotaTeq bij deze subgroep was vergelijkbaar met die bij zuigelingen die na een normale zwangerschapsduur geboren werden.

Observationeel postmarketing veiligheidsonderzoek

In een groot prospectief observationeel postmarketing veiligheidsonderzoek in de V.S. werd bij 85.150 zuigelingen die één of meer doses RotaTeq kregen het risico geanalyseerd op de ziekte van Kawasaki (17.433 persoonsjaren follow-up).

Tijdens de follow-up periode van 0-30 dagen na vaccinatie was er geen statistisch significant verschil in de frequentie van de ziekte van Kawasaki in vergelijking met de te verwachten achtergrondfrequentie. Bovendien was er geen statistisch significant verhoogd risico op deze bijwerking gedurende de follow-up periode van 0-30 dagen in vergelijking met een gelijktijdige controlegroep van zuigelingen die DTaP, maar geen RotaTeq kregen (n=62.617, 12.339 persoonsjaren follow-up). Er was één dossier-bevestigd geval bij de zuigelingen gevaccineerd met RotaTeq en één dossier-bevestigd geval in de gelijktijdige DTaP-controlegroep (relatief risico = 0,7, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,01-55,56). In de algemene veiligheidsanalyses werden geen specifieke veiligheidsproblemen vastgesteld.

Onderzoeksgegevens over de effectiviteit

In een observationeel postmarketingonderzoek in de VS werd de effectiviteit van RotaTeq wat betreft de preventie van ziekenhuisopnames, bezoeken aan de afdeling spoedeisende hulp en ambulante behandelingen wegens gastro-enteritis door RV geëvalueerd op basis van een grote nationale databank. In dit onderzoek werden medische verzekeringsclaims beoordeeld zonder actieve deelname of follow-up van kinderen; er werden geen gegevens rechtstreeks van ouders of zuigelingen verkregen. Gevallen van gastro-enteritis door RV werden geïdentificeerd aan de hand van een specifieke diagnosecode voor het rotavirus. Er werden 33.140 zuigelingen gevaccineerd met 3 doses RotaTeq en in een parallelle controlegroep bevonden zich 26.167 zuigelingen die DTaP, maar geen RotaTeq, ontvingen. De follow-up monitoring vond plaats gedurende 2 rotavirusseizoenen en werd gestart 14

dagen na toediening van de derde dosis in beide groepen, of bij de aanvang van elk seizoen. De geplande follow-up werd tot aan het einde van elk seizoen voortgezet. De effectiviteit van het vaccin tegen gastro-enteritis door RV bedroeg 100% [95% BI: 87, 100] voor ziekenhuisopnames en bezoeken aan de afdeling spoedeisende hulp en 96% [95% BI: 76, 100] voor ambulante bezoeken. De effectiviteit (ziekenhuisopnames en bezoeken aan de afdeling spoedeisende hulp) van het vaccin tegen gastro-enteritis ten gevolge van alle oorzaken (rotavirus en andere oorzaken) bedroeg 59% [95% BI: 47, 68].

In een observationeel onderzoek in het noordwesten van Frankrijk, dat gericht was op kinderen jonger dan 2 jaar, ontvingen in totaal 4.684 kinderen minstens één dosis RotaTeq en 47,1% ontving het volledig schema van drie doses. Alle kinderen die in de regionale zorgcentra gezien werden met symptomen die een gastro-enteritis suggereerden, werden in het onderzoek opgenomen en hun ontlasting werd verzameld voor identificatie van het rotavirus. Van de 1.895 kinderen die een volledige vaccinatie ontvingen, werd één kind in het ziekenhuis opgenomen wegens bevestigde gastro-enteritis door RV, in vergelijking met 47 ongevaccineerde kinderen die wegens bevestigde gastro-enteritis door RV in het ziekenhuis moesten worden opgenomen in een groep van 2.102 kinderen in de betreffende leeftijdscategorie. Volgens de ongecorrigeerde schatting bedroeg de effectiviteit van RotaTeq op de preventie van ziekenhuisopnames wegens gastro-enteritis door RV bij kinderen jonger dan 2 jaar 98% [95% BI: 83, 100].

Immunogeniciteit

Men begrijpt het immunologische mechanisme waarmee RotaTeq bescherming biedt tegen gastro-enteritis door het rotavirus nog niet volledig. Momenteel is er geen immunologische correlaat van bescherming geïdentificeerd voor rotavirusvaccins. Bij fase III studies bereikte tussen 92,5% en 100% van de met RotaTeq gevaccineerde personen een significante stijging van anti-rotavirus IgA in serum na een schema met drie doses. Het vaccin induceert een immuunrespons (d.w.z. verschijnen van neutraliserende antistoffen in serum) tegen de vijf eiwitten van het humane rotavirus die op de reassortanten tot expressie worden gebracht (G1, G2, G3, G4 en P[8]).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een toxiciteitsstudie met een enkelvoudige en herhaalde orale dosis bij muizen duidt niet op een specifiek risico voor mensen. De aan de muizen toegediende dosis bedroeg ongeveer $2,79 \times 10^8$ infectieuze eenheden per kg (ongeveer het 14-voud van de voor zuigelingen voorgestelde dosis).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose

Natriumcitraat

Natrium diwaterstoffosfaat monohydraat

Natriumhydroxide

Polysorbaat 80

Kweekmedia (bevattende anorganische zouten, aminozuren en vitaminen)

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Vanwege het ontbreken van compatibiliteitsonderzoeken mag het vaccin niet vermengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

RotaTeq moet onmiddellijk worden toegediend zodra het uit de koelkast is genomen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

De doseertube in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

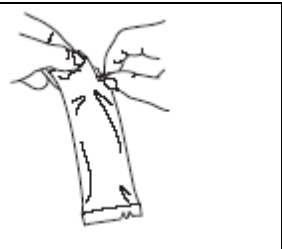
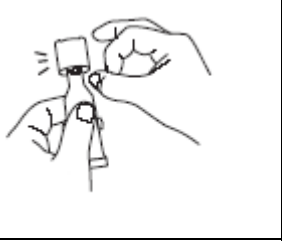

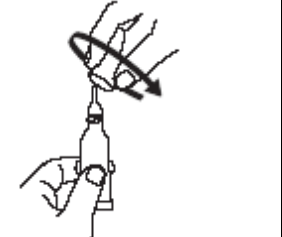
6.5 Aard en inhoud van de verpakking


2 ml oplossing in een voorgevulde, uitknijpbare tube (LDPE), met een afdraaibaar dopje (HDPE) in een beschermende zak, in een verpakkingsgrootte van 1 of 10 voorgevulde uitknijpbare tube(s).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het vaccin moet oraal worden toegediend zonder het te mengen met andere vaccins en oplossingen.
Niet verdunnen.

Het vaccin toedienen:	
	Scheur de beschermende zak open en neem er de doseertube uit.
	Verwijder de vloeistof uit de doseertip door de tube verticaal te houden en tegen het afdraaibare dopje te tikken.
	Open de doseertube met 2 gemakkelijke bewegingen: 1. Doorprik de doseertip door het dopje rechtsom te draaien tot het vastzit.
	2. Verwijder het dopje door het linksom te draaien.

	<p>Dien de dosis toe door de vloeistof voorzichtig in de mond, tegen de binnenkant van de wang van de zuigeling te drukken totdat de doseertube leeg is. (Mogelijk blijft er een druppel achter in de tip van de tube.)</p>
	<p>Gooi de lege tube en het dopje weg in een goedgekeurde container voor biologisch afval in overeenstemming met de lokale regelgeving.</p>

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Pasteur MSD, SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 LYON
Frankrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/348/001
EU/1/06/348/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 2006
Datum van laatste hernieuwing: 27 juni 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).