

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RotaTeq soluzione **orale**

Vaccino del rotavirus (vivo)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (2 ml) contiene:

Tipo* G1 di rotavirus	non meno di $2,2 \times 10^6$ UI <sup>1,2</sup>
Tipo* G2 di rotavirus	non meno di $2,8 \times 10^6$ UI <sup>1,2</sup>
Tipo* G3 di rotavirus	non meno di $2,2 \times 10^6$ UI <sup>1,2</sup>
Tipo* G4 di rotavirus	non meno di $2,0 \times 10^6$ UI <sup>1,2</sup>
Tipo* P1A[8] di rotavirus	non meno di $2,3 \times 10^6$ UI <sup>1,2</sup>

\* riassortante di rotavirus umano-bovino (vivo), prodotto su cellule Vero.

<sup>1</sup>Unità Infettive

<sup>2</sup>Come limite inferiore di confidenza ( $p = 0,95$ )

### Eccipiente(i) con effetti noti

Questo vaccino contiene 1.080 milligrammi di saccarosio e 37,6 milligrammi di sodio (vedere paragrafo 4.4).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido giallo pallido che può assumere una tonalità rosata.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

RotaTeq è indicato per l'immunizzazione attiva dei neonati a partire da 6 settimane di età sino a 32 settimane di età, per la prevenzione delle gastroenteriti causate dall'infezione da rotavirus (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

RotaTeq deve essere impiegato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### **Dalla nascita alle 6 settimane di vita**

RotaTeq non è indicato in questa fascia di popolazione pediatrica.

La sicurezza e l'efficacia di RotaTeq in individui di età compresa tra la nascita e le 6 settimane di vita non sono state stabilite.

#### **Dalle 6 alle 32 settimane di vita**

Il ciclo di vaccinazione consiste di tre dosi.

La prima dose può essere somministrata a partire dalle 6 settimane di età e non oltre le 12 settimane di età.

RotaTeq può essere somministrato a neonati che sono nati prematuri posto che il periodo di gestazione sia stato della durata di almeno 25 settimane. Questi neonati devono ricevere la prima dose di RotaTeq almeno sei settimane dopo la nascita (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ci devono essere intervalli di almeno 4 settimane tra le dosi.

È preferibile che il ciclo di vaccinazione a tre dosi sia completato entro le 20-22 settimane di età. Se necessario, la terza (ultima) dose può essere somministrata sino alle 32 settimane di età (vedere paragrafo 5.1).

Poiché non esistono dati in merito all'interscambiabilità di RotaTeq con un altro vaccino anti rotavirus, si raccomanda che i neonati che hanno ricevuto RotaTeq per la prima immunizzazione contro il rotavirus, ricevano questo stesso vaccino per le successive dosi.

Se si è notato o si ha il forte sospetto che sia stata ingerita una dose incompleta (ad es., il neonato sputa o rigurgita il vaccino), una singola dose sostitutiva può essere somministrata nel corso della stessa seduta vaccinale, tuttavia, questo non è stato studiato nel corso degli studi clinici. Se l'inconveniente si verifica nuovamente, non devono essere somministrate ulteriori dosi sostitutive.

Non sono raccomandate dosi aggiuntive dopo il completamento del ciclo di vaccinazione a 3 dosi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le informazioni disponibili in merito alla persistenza della protezione).

#### **Dalle 33 settimane di vita ai 18 anni**

RotaTeq non è indicato in questa fascia di popolazione pediatrica.

#### Modo di somministrazione

RotaTeq è per sola somministrazione **orale**.

**RotaTeq NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO PER INIEZIONE IN NESSUNA CIRCOSTANZA.**

RotaTeq può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibi, liquidi, o latte materno.

Vedere paragrafo 6.6 per le istruzioni per la somministrazione.

#### **4.3 Controindicazioni**

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

Ipersensibilità a seguito di una precedente somministrazione di vaccini del rotavirus.

Precedente anamnesi di invaginazione intestinale.

Soggetti con una malformazione congenita del tratto gastrointestinale che potrebbe predisporre all'invaginazione intestinale.

Neonati con immunodepressione nota o presunta (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La somministrazione di RotaTeq deve essere posticipata nei neonati affetti da una severa malattia febbrile acuta. La presenza di un'infezione minore non rappresenta una controindicazione all'immunizzazione.

La somministrazione di RotaTeq deve essere posticipata nei soggetti affetti da diarrea acuta o vomito.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Come per tutti i vaccini, un adeguato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile nel caso di reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.8).

Non sono disponibili dati di sicurezza o di efficacia provenienti da studi clinici in merito alla somministrazione di RotaTeq a neonati immunocompromessi, quelli esposti ad un trattamento immunosoppressivo in utero, neonati con infezione da HIV o neonati che hanno ricevuto trasfusioni di sangue o di immunoglobuline entro 42 giorni dalla somministrazione. Si prevede che l'infezione asintomatica da HIV non pregiudichi la sicurezza o l'efficacia di RotaTeq. Tuttavia, in assenza di dati sufficienti, la somministrazione di RotaTeq a neonati con infezione asintomatica da HIV non è raccomandata. La somministrazione di RotaTeq a neonati che sono stati esposti ad un trattamento immunosoppressivo in utero, deve essere basata su una valutazione accurata dei potenziali benefici e rischi.

Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati casi di gastroenterite associata al virus vaccinicco in neonati con immunodeficienza combinata severa (*Severe Combined Immuno Deficiency*, SCID, vedere paragrafo 4.3).

Nel corso degli studi, RotaTeq è stato escreto nelle feci nell'8,9 % dei soggetti riceventi il vaccino quasi esclusivamente nella settimana successiva alla dose 1, e in un solo soggetto ricevente il vaccino (0,3 %) dopo la dose 3. Il picco di escrezione si è manifestato nei 7 giorni successivi alla somministrazione. Durante l'esperienza post-marketing è stata osservata la trasmissione dei ceppi del virus vaccinicco a contatti non vaccinati. RotaTeq deve essere somministrato con cautela agli individui che sono in stretto contatto con individui immunodepressi (ad es., individui con patologie maligne o altrimenti immunocompromessi, o individui che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva). Inoltre, coloro che si prendono cura dei soggetti vaccinati da poco tempo, devono osservare attente misure igieniche, specialmente quando vengono maneggiate secrezioni biologiche.

In uno studio clinico, RotaTeq è stato somministrato a circa 1.000 neonati nati dalla 25<sup>a</sup> alla 36<sup>a</sup> settimana di gestazione. La prima dose è stata somministrata 6 settimane dopo la nascita. La sicurezza e l'efficacia di RotaTeq si è dimostrata comparabile quando il vaccino è stato somministrato a questo sottogruppo di neonati e ai neonati a termine. Tuttavia, 19 dei circa 1.000 neonati erano nati dalla 25<sup>a</sup> alla 28<sup>a</sup> settimana di gestazione, 55 erano nati tra la 29<sup>a</sup> e la 31<sup>a</sup> settimana di gestazione ed i rimanenti tra la 32<sup>a</sup> e la 36<sup>a</sup> settimana di gestazione. Vedere paragrafi 4.2 e 5.1.

##### Invaginazione intestinale

A scopo precauzionale, gli operatori sanitari devono monitorare qualunque sintomo sia indicativo dell'invaginazione intestinale (dolori addominali severi, vomito persistente, presenza di sangue nelle feci, gonfiore addominale e/o febbre alta), poiché i dati derivanti dagli studi osservazionali indicano un aumentato rischio di invaginazione intestinale, nella maggior parte dei casi entro 7 giorni dalla vaccinazione anti rotavirus (vedere paragrafo 4.8).

I genitori/tutori devono essere avvisati di riferire immediatamente tali sintomi ai propri referenti sanitari.

Per i soggetti con una predisposizione all'invaginazione intestinale, vedere paragrafo 4.3.

Non sono disponibili dati di sicurezza o di efficacia nei neonati con malattie gastrointestinali attive (inclusa diarrea cronica) o ritardo nella crescita. La somministrazione di RotaTeq a tali neonati può essere valutata con cautela quando, secondo l'opinione del medico, sospendere la vaccinazione comporterebbe un rischio maggiore per la salute.

Il livello di protezione fornito da RotaTeq si basa sul completamento della schedula vaccinale a 3 dosi. Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con RotaTeq potrebbe non assicurare la completa protezione di tutti i soggetti vaccinati. RotaTeq non protegge contro le gastroenteriti dovute a patogeni diversi dal rotavirus.

Gli studi clinici di efficacia contro le gastroenteriti da rotavirus sono stati eseguiti in Europa, Stati Uniti, America Latina e Asia. Durante tali studi, il genotipo di rotavirus circolante più comune è stato G1P[8], mentre i genotipi di rotavirus G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] sono stati identificati meno frequentemente. Il grado di protezione che RotaTeq potrebbe fornire contro gli altri tipi di rotavirus e nelle altre popolazioni non è noto.

Non sono disponibili dati clinici sull'impiego di RotaTeq nella profilassi post-esposizione.

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

**RotaTeq NON DEVE ESSERE SOMMINISTRATO PER INIEZIONE IN NESSUNA CIRCOSTANZA.**

#### Saccarosio

RotaTeq contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Vedere paragrafo 2.

#### Sodio

Questo vaccino contiene 37,6 mg di sodio per dose equivalente a 1,88 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Vedere paragrafo 2.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La co-somministrazione di RotaTeq con vaccini contenenti uno o più dei seguenti antigeni, a circa 2, 4 e 6 mesi di età, ha dimostrato che le risposte immunitarie ed i profili di sicurezza dei vaccini somministrati non sono stati influenzati:

- vaccino difterico-tetanico-pertussico acellulare (DTaP)
- vaccino dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib)
- vaccino della poliomielite inattivato (IPV)
- vaccino dell'epatite B (HBV)
- vaccino pneumococcico coniugato (PCV)

La co-somministrazione di RotaTeq con un vaccino DTaP-IPV-HBV-Hib (Infanrix hexa), a circa 2, 3, e 4 mesi di età, ha dimostrato che le risposte immunitarie ed i profili di sicurezza dei vaccini co-somministrati non sono stati influenzati se confrontati con quanto osservato con le singole somministrazioni.

La co-somministrazione di RotaTeq con un vaccino meningococcico coniugato di gruppo C (MenCC, il vaccino studiato era un vaccino coniugato con il tossoide tetanico) a 3 e 5 mesi di età (e nella maggior parte dei casi contemporaneamente ad un vaccino DTaP-IPV-Hib), seguita da una terza dose di RotaTeq a circa 6 mesi di età, ha dimostrato che le risposte immunitarie a RotaTeq e MenCC non sono state influenzate. La co-somministrazione ha mostrato un profilo di sicurezza accettabile.

La somministrazione concomitante di RotaTeq con il vaccino della poliomielite orale (OPV) non ha interferito con la risposta immunitaria agli antigeni del virus della poliomielite. Sebbene la

somministrazione concomitante del vaccino OPV abbia ridotto lievemente la risposta immunitaria al vaccino del rotavirus, non c'è ad oggi alcuna evidenza che possa influenzare la protezione clinica contro le gastroenteriti severe da rotavirus. La risposta immunitaria a RotaTeq non è stata influenzata quando il vaccino OPV è stato somministrato due settimane dopo RotaTeq.

Pertanto, RotaTeq può essere somministrato in concomitanza con i vaccini dell'infanzia monovalenti o combinati, contenenti uno o più dei seguenti antigeni: DTaP, Hib, IPV o OPV, HBV, PCV e MenCC.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

RotaTeq è indicato per l'uso solo nei neonati. Non sono disponibili dati nell'uomo circa l'impiego durante la gravidanza o l'allattamento e non sono stati condotti studi di riproduzione o fertilità negli animali.

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

Non pertinente.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### a. Riassunto del profilo di sicurezza

In un sottogruppo di neonati facenti parte di 3 studi clinici controllati con placebo (n = 6.130 soggetti ricevuti RotaTeq e 5.560 soggetti ricevuti il placebo), RotaTeq è stato valutato in relazione alla comparsa di qualsiasi evento avverso entro i 42 giorni successivi alla vaccinazione, in uso concomitante o meno con altri vaccini pediatrici. Complessivamente, il 47 % dei neonati che avevano ricevuto RotaTeq ha manifestato una reazione avversa, in confronto al 45,8 % dei neonati che avevano ricevuto il placebo. Le reazioni avverse più comunemente riportate che sono insorte più frequentemente con il vaccino piuttosto che con il placebo, sono state piressia (20,9 %), diarrea (17,6 %) e vomito (10,1 %).

L'incidenza di reazioni avverse gravi è stata valutata in tutti coloro che hanno partecipato ai 3 studi clinici (36.150 soggetti che hanno ricevuto RotaTeq e 35.536 soggetti che hanno ricevuto il placebo) per un periodo di tempo fino a 42 giorni dopo ciascuna dose. La frequenza complessiva di queste reazioni avverse gravi è stata dello 0,1 % tra coloro che avevano ricevuto RotaTeq e dello 0,2 % tra coloro che avevano ricevuto il placebo.

##### b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse più comuni nel gruppo dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino nell'ambito degli studi clinici sono di seguito elencate sulla base della classificazione per sistemi e organi, e per frequenza. Sulla base dei dati aggregati dei 3 studi clinici, nei quali 6.130 neonati hanno ricevuto RotaTeq e 5.560 neonati hanno ricevuto il placebo, le reazioni avverse elencate sono insorte con un'incidenza maggiore compresa tra 0,2 % e 2,5 % nei soggetti che hanno ricevuto RotaTeq rispetto ai soggetti che hanno ricevuto il placebo.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse a seguito della somministrazione di RotaTeq nel corso degli studi clinici ed eventi avversi riportati durante la sorveglianza post-marketing (in corsivo)		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione/evento avverso/o
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione del tratto respiratorio superiore
	Non comune	Nasofaringite, otite media
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	<i>Reazione anafilattica<sup>‡</sup></i>

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, vomito
	Non comune	<i>Ematochezia</i> <sup>†</sup> , Dolore all'addome superiore
	Molto raro	<i>Invaginazione intestinale</i> <sup>α*</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea
	Raro	<i>Orticaria</i> <sup>†</sup>
	Non nota	<i>Angioedema</i> <sup>‡</sup>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia
	Non nota	<i>Irritabilità</i> <sup>‡</sup>

<sup>†</sup>Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing. La frequenza è stata stimata in base agli studi clinici pertinenti.

<sup>α</sup> La categoria di frequenza è stata stimata sulla base dei dati derivanti dagli studi osservazionali.

\*Vedere paragrafo 4.4.

<sup>‡</sup> Eventi avversi post-marketing (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

La malattia di Kawasaki è stata riscontrata in 5 soggetti su 36.150 che avevano ricevuto il vaccino (< 0,1 %) e su 1 soggetto su 35.536 che aveva ricevuto il placebo (< 0,1 %) con un rischio relativo (RR) di 4,9 [IC 95 %, 0,6-239,1] (statisticamente non significativo).

Nessun aumento del rischio di malattia di Kawasaki è stato osservato tra i neonati che hanno ricevuto RotaTeq in un ampio studio osservazionale post-marketing di sorveglianza sulla sicurezza (vedere paragrafo 5.1).

#### Invaginazione intestinale

I dati derivanti dagli studi di sicurezza osservazionali condotti in numerosi paesi indicano che i vaccini antirotavirus portano ad un aumentato rischio di invaginazione intestinale, con fino a 6 casi aggiuntivi per 100.000 neonati entro 7 giorni dalla vaccinazione.

L'evidenza di un minore aumento di rischio a seguito della seconda dose è limitata.

L'incidenza di base di invaginazione intestinale in neonati al di sotto di un anno di età in questi paesi variava tra 25 e 101 casi per 100.000 neonati per anno.

Rimane non chiaro se i vaccini antirotavirus influiscono sull'incidenza complessiva dell'invaginazione intestinale in riferimento a periodi più lunghi di follow-up (vedere paragrafo 4.4).

#### d. Altre popolazioni speciali

Apnea in neonati nati molto prematuri (nati alla 28<sup>a</sup> settimana di gestazione o prima) (vedere paragrafo 4.4).

Gastroenterite accompagnata da diffusione del virus vaccinico in neonati con immunodeficienza combinata severa (SCID) è stata riportata durante la sorveglianza post-marketing.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

Non ci sono state segnalazioni di somministrazione di dosi maggiori di quelle raccomandate per RotaTeq.

In generale, il profilo di eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è stato comparabile con quello osservato con le dosi raccomandate per RotaTeq.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, Vaccino Virale. Codice ATC: **J07BH02**

#### Efficacia

Nel corso degli studi clinici, l'efficacia è stata dimostrata contro le gastroenteriti da rotavirus di genotipi G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], e G9P[8].

L'efficacia protettiva di RotaTeq è stata valutata sulla base di due parametri nello studio controllato con placebo *Rotavirus Efficacy and Safety Trial* (REST):

1. Nei 5.673 neonati vaccinati (2.834 inclusi nel gruppo dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino) l'efficacia protettiva è stata misurata in termini di riduzione dell'incidenza di gastroenteriti da rotavirus (RV), causate dai genotipi contenuti nel vaccino (G1-G4), che si verificavano almeno 14 giorni dopo la terza dose di vaccino nel corso dell'intera prima stagione di rotavirus dopo la vaccinazione.
2. Nei 68.038 neonati vaccinati (34.035 inclusi nel gruppo dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino) l'efficacia protettiva è stata misurata in termini di riduzione del tasso di ospedalizzazione e di visite al pronto soccorso dovute a gastroenteriti da RV a partire dai 14 giorni dopo la somministrazione della terza dose.

I risultati di queste analisi sono presentati nelle seguenti tabelle.

Riduzione dell'incidenza di gastroenteriti da RV nel corso di un'intera stagione post-vaccinale (RotaTeq n = 2.834) (% [IC 95 %])						
		Efficacia contro malattie di qualsiasi severità per genotipi di rotavirus				
Malattia severa* (G1-G4)	Qualsiasi severità (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]

\*Definita severa in caso di un punteggio > 16/24 sulla base di un sistema di punteggio clinico validato basato sull'intensità e sulla durata dei sintomi (febbre, vomito, diarrea e cambiamenti comportamentali)

†Statisticamente significativo

Riduzione delle ospedalizzazioni/accessi al pronto soccorso per gastroenteriti da RV fino a 2 anni dopo la vaccinazione (RotaTeq n = 34.035) (% [IC 95 %])					
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]†

†Statisticamente significativo

La riduzione dell'incidenza di gastroenteriti da RV causate dai genotipi G1-G4 durante la seconda stagione di rotavirus dopo la vaccinazione è stata dell'88,0 % [IC 95 % 49,4-98,7] in caso di malattia severa e del 62,6 % [IC 95 % 44,3-75,4] in caso di malattia di qualsiasi severità.



L'efficacia contro il rotavirus genotipi G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8], è stata basata su un numero inferiore di casi rispetto al tipo G1. L'efficacia osservata contro G2P[4] molto probabilmente è dovuta alla componente G2 del vaccino.

In un'analisi post-hoc combinata dello studio REST e di un altro studio di fase III, l'efficacia del vaccino contro casi di gastroenteriti da RV da sierotipi G1-, G2-, G3- e G4 (di qualsiasi severità) è stata del 61,5 % [IC 95 %: 14,2-84,2] tra neonati di età compresa tra > 26 e ≤ 32 settimane alla dose 3.

È stata condotta, solamente in Finlandia, un'estensione dello studio REST. Il "*Finnish Extension Study*" (FES) ha incluso un sottogruppo di 20.736 soggetti precedentemente arruolati nello studio REST. Nel corso dello studio FES i neonati sono stati monitorati nel periodo di post-vaccinazione sino a 3 anni.

Nello studio REST, nella popolazione per protocollo, si sono osservati 403 interventi sanitari (20 nel gruppo dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino e 383 nel gruppo dei soggetti che hanno ricevuto il placebo) associati con gastroenteriti da RV tipi G1-G4 e G9. I dati aggiuntivi raccolti nello studio FES hanno aumentato di 136 il numero totale di interventi, di cui 9 nel gruppo dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino e 127 nel gruppo dei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Complessivamente durante lo studio FES, nei rispettivi gruppi, si sono verificati il 31 % e 25 % degli interventi sanitari.

Sulla base dei dati combinati raccolti negli studi REST e FES, la riduzione del tasso di ospedalizzazione e di accessi al pronto soccorso per gastroenteriti da RV sino a 3 anni dopo la vaccinazione è stata del 94,4 % (IC 95 %: 91,6-96,2) per i genotipi G1-G4, del 95,5 % (IC 95 %: 92,8-97,2) per il genotipo G1, dell'81,9 % (IC 95 %: 16,1-98,0) per il genotipo G2, dell'89,0 % (IC 95 %: 53,3-98,7) per il genotipo G3, dell'83,4 % (IC 95 %: 51,2-95,8) per il genotipo G4, e del 94,2 % (IC 95 %: 62,2-99,9) per il genotipo G9. Durante il terzo anno, non si è osservato alcun ricorso ad intervento sanitario per gastroenteriti da RV nel gruppo dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino (n = 3.112) mentre ne è stato osservato uno (non-tipizzabile) nel gruppo dei soggetti che hanno ricevuto il placebo (n = 3.126).

Una serie completa di vaccinazione a 3 dosi di RotaTeq (vedere paragrafo 4.2) deve essere somministrata per fornire il livello e la durata della protezione contro le gastroenteriti da rotavirus che sono state osservate nel corso degli studi clinici. Tuttavia, analisi post-hoc indicano che la somministrazione di RotaTeq ha comportato la riduzione del numero di casi di gastroenteriti da rotavirus, di severità tale da richiedere l'ospedalizzazione o accesso al pronto soccorso, prima del completamento di tutte e tre le dosi (cioè a partire approssimativamente da 14 giorni dopo la somministrazione della prima dose).

#### Efficacia in neonati nati prematuri

Nello studio REST, RotaTeq è stato somministrato a circa 1.000 neonati nati tra la 25<sup>a</sup> e la 36<sup>a</sup> settimana di gestazione. L'efficacia di RotaTeq in questo sottogruppo di neonati e nei neonati nati a termine si è dimostrata confrontabile.

#### Studio osservazionale post-marketing di sorveglianza sulla sicurezza

In un ampio studio prospettico osservazionale di post-marketing condotto in USA, è stato analizzato il rischio di malattia di Kawasaki in 85.150 neonati che hanno ricevuto una o più dosi di RotaTeq (17.433 pazienti-anno di follow-up).

Durante il periodo di follow-up dal giorno 0 al giorno 30 dopo la vaccinazione non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nel tasso di incidenza della malattia di Kawasaki rispetto al tasso di incidenza di base atteso. Inoltre, non c'è stato un aumento statisticamente significativo del rischio di questo evento avverso durante il periodo di follow-up dal giorno 0 al giorno 30, rispetto a un gruppo di controllo parallelo di neonati che avevano ricevuto DTaP, ma non il vaccino RotaTeq (n = 62.617, 12.339 pazienti-anno di follow-up). Un caso confermato da cartella clinica è stato registrato tra i neonati vaccinati con RotaTeq in confronto ad un caso confermato da cartella clinica tra i soggetti del gruppo di controllo parallelo vaccinato con DTaP (rischio relativo = 0,7; IC 95 %:

0,01-55,56). Nelle analisi generali sulla sicurezza, non sono stati evidenziati specifici problemi di sicurezza.

#### Dati provenienti da uno studio di efficacia nella pratica clinica

Studi post-marketing che dimostrano l'efficacia nel prevenire le gastroenteriti da RV (RVGE)

Disegno dello studio (Regione)	Popolazione dello studio	Endpoint	Efficacia nella pratica clinica % [IC 95%]	Stagioni del RV
Analisi del database delle pratiche mediche assicurative (USA)	33.140 vaccinati 26.167 non vaccinati Età ≥ 7 mesi 3 dosi ricevute	Ospedalizzazione e accessi al pronto soccorso (PS) per RVGE  Interventi sanitari ambulatoriali per RVGE  Ospedalizzazione e accessi al PS per gastroenteriti di qualsiasi origine	100% [87,100]  96% [76,100]  59% [47,68]	2007-2008
Studio di coorte (Francia)	1.895 vaccinati con 3 dosi 2.102 non vaccinati Età < 2 anni	Ospedalizzazione per RVGE	98% [83,100]	2007-2008 2008-2009
Studio caso-controllo (USA)	402 casi 2.559 controlli* Età < 8 anni 3 dosi ricevute	Ospedalizzazione e accessi al PS per RVGE  <i>Ceppo-specifico</i> - G1P[8] - G2P[4] - G3P[8] - G12P[8]  <i>Età-specifico</i> - 1° anno di vita - 2° anno di vita - 3° anno di vita - 4° anno di vita - 5° anno di vita - 6°-7° anno di vita	80% [74,84]  89% [55,97] 87% [65,95] 80% [64,89] 78% [71,84]  91% [78,96] 82% [69,89] 88% [78,93] 76% [51,88] 60% [16,81] 69% [43,84]	2011-2012 2012-2013

\*Controlli di gastroenterite acuta negativa per il RV

#### Immunogenicità

Il meccanismo immunologico con cui RotaTeq protegge contro le gastroenteriti da rotavirus non è completamente noto. Nessun correlato immunologico di protezione è stato ad oggi identificato per i vaccini del rotavirus. Negli studi di fase III tra il 92,5 e il 100 % dei soggetti che hanno ricevuto RotaTeq ha raggiunto un significativo aumento delle IgA sieriche anti-rotavirus a seguito di una schedula vaccinale a tre dosi. Il vaccino induce una risposta immunitaria (ad es. comparsa nel siero di anticorpi neutralizzanti) verso le cinque proteine umano-bovino espresse sui riassortanti (G1, G2, G3, G4 e P[8]).

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Uno studio di tossicità orale con dosi singole e ripetute nel topo suggerisce che non ci sono rischi specifici per l'uomo. La dose somministrata al topo è stata approssimativamente di  $2,79 \times 10^8$  unità infettive per kg (circa 14 volte la corrispondente dose per il neonato).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio  
Sodio citrato  
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato  
Sodio idrossido  
Polisorbato 80  
Mezzo di coltura (contenente sali inorganici, amminoacidi e vitamine)  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

RotaTeq deve essere somministrato rapidamente una volta tolto dal frigorifero.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare e trasportare in frigorifero (da 2°C a 8°C).

Conservare il tubetto nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.




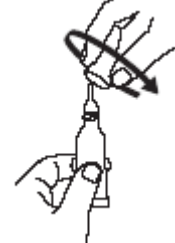

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

2 ml di soluzione in tubetto preriempito comprimibile (LDPE - polietilene a bassa densità), con un cappuccio svitabile (HDPE - polietilene ad alta densità), in un astuccio protettivo, in confezione da 1 o 10 tubetti preriempiti comprimibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il vaccino deve essere somministrato per via orale senza miscelarlo con altri vaccini o soluzioni. Non diluire.

Per somministrare il vaccino:	
	Aprire l'astuccio protettivo ed estrarre il tubetto.
	Rimuovere eventuali tracce di fluido dal beccuccio dispensatore tenendo il tubetto verticalmente e picchiando il cappuccio svitabile.
	Aprire il tubetto con 2 semplici movimenti: 1. Forare il beccuccio dispensatore avvitando il cappuccio in <b>senso orario</b> finché non si blocca.
	2. Rimuovere il cappuccio ruotandolo in <b>senso antiorario</b> .
	Somministrare la dose spremendo gentilmente il liquido nella bocca del neonato verso l'interno della guancia, finché il tubetto non si svuota del tutto (una goccia residua può rimanere nel beccuccio del tubetto).
	Gettare il tubetto vuoto ed il cappuccio negli appositi contenitori per rifiuti biologici in accordo alle normative locali.

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi.

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

EU/1/06/348/001

EU/1/06/348/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 27 giugno 2006

Data del rinnovo più recente: 18 maggio 2011

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Merck Sharp & Dohme Corp.  
Sumneytown Pike  
West Point  
Pennsylvania 19486  
Stati Uniti d'America

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Sharp and Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

### **• Rilascio ufficiale dei lotti**

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

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco