

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rotarix® Suspension zum Einnehmen in einem Fertigapplikator für die **orale** Verabreichung
Rotavirus-Lebendimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (1,5 ml) enthält:
Humanes Rotavirus,
RIX4414-Stamm (lebend, attenuiert)*
mindestens 10^{6,0} ZKID₅₀

* Hergestellt in Vero-Zellen

Sonstige Bestandteile:

Dieser Impfstoff enthält 1073 mg Saccharose (siehe Abschnitt 4.4).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Rotarix ist eine klare und farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rotarix ist zur aktiven Immunisierung von Säuglingen im Alter von 6 bis 24 Wochen indiziert, um einer Rotavirus-Gastroenteritis vorzubeugen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die Anwendung von Rotarix sollte auf der Grundlage der offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Impfserie besteht aus zwei Dosen. Die erste Dosis kann ab einem Alter von 6 Wochen gegeben werden. Zwischen den einzelnen Dosen ist ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen einzuhalten. Die Impfserie sollte vorzugsweise vor dem Alter von 16 Wochen verabreicht werden, muss aber auf jeden Fall bis zum Alter von 24 Wochen abgeschlossen sein.

Rotarix kann in der gleichen Dosierung an Frühgeborene, die mit einem Gestationsalter von mindestens 27 Wochen geboren wurden, verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

In klinischen Studien wurde selten ein Ausspucken oder Aufstoßen des Impfstoffes beobachtet; in diesen Fällen wurde die Gabe des Impfstoffes nicht wiederholt. Für den unwahrscheinlichen Fall, dass der Säugling den größten Teil der Impfstoff-Dosis dennoch ausspuckt oder aufstößt, kann erneut eine einzelne Dosis während desselben Besuchs in der Arztpraxis verabreicht werden.

Es wird empfohlen, dass Säuglinge, die als erste Dosis Rotarix erhalten haben, auch als zweite Dosis Rotarix erhalten. Es liegen keine Daten zur Sicherheit, Immunogenität oder Wirksamkeit vor, wenn Rotarix als erste Dosis und ein anderer Rotavirus-Impfstoff als zweite Dosis verabreicht wird (oder umgekehrt).

Kinder und Jugendliche

Rotarix darf bei Säuglingen im Alter von über 24 Wochen nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Rotarix ist ausschließlich zur **oralen** Anwendung bestimmt.

Rotarix darf auf keinen Fall injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit nach vorheriger Gabe eines Rotavirus-Impfstoffes.

Eine Invagination in der Anamnese.

Patienten mit unbehandelter angeborener Fehlbildung des Gastrointestinaltrakts, die für eine Invagination prädisponiert.

Säuglinge mit einem schweren kombinierten Immundefekt (SCID) (siehe Abschnitt 4.8).

Die Impfung mit Rotarix sollte im Falle einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Banale Infekte stellen jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

Die Impfung mit Rotarix sollte bei Patienten, die an Durchfall oder Erbrechen leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es entspricht guter klinischer Praxis, dass der Impfung eine Anamneseerhebung unter besonderer Berücksichtigung der Gegenanzeigen sowie eine klinische Untersuchung vorausgehen sollten.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Rotarix bei Säuglingen mit gastrointestinalen Erkrankungen oder Wachstumsretardierung vor. Die Anwendung von Rotarix kann mit Vorsicht bei denjenigen Säuglingen erwogen werden, bei denen es, nach Meinung des Arztes, ein größeres Risiko bedeutet, wenn man sie nicht impft.

In klinischen Studien wurde kein erhöhtes Risiko für eine Invagination nach der Verabreichung von Rotarix im Vergleich mit Placebo beobachtet.

Basierend auf Daten aus Unbedenklichkeitsstudien nach Markteinführung (siehe Abschnitt 4.8) kann jedoch ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Invagination im Zeitraum von 31 Tagen, hauptsächlich innerhalb von 7 Tagen, nach der Verabreichung der ersten Dosis Rotarix nicht ausgeschlossen werden.

Deshalb sollte der Arzt als Vorsichtsmaßnahme auf Symptome, die auf eine Invagination hinweisen können (starke Bauchschmerzen, anhaltendes Erbrechen, blutige Stühle, geblähter Bauch und/oder hohes Fieber) achten. Die Eltern/Erziehungsberechtigten sollten angewiesen werden, diese Symptome umgehend einem Arzt mitzuteilen.

Es ist nicht zu erwarten, dass eine asymptomatische HIV-Infektion bzw. eine HIV-Infek-

tion mit milder Symptomatik die Sicherheit oder Wirksamkeit von Rotarix beeinflusst. In einer klinischen Studie mit einer begrenzten Anzahl von HIV-positiven Kindern, die eine asymptomatische HIV-Infektion bzw. eine HIV-Infektion mit milder Symptomatik hatten, waren keine Probleme bezüglich der Sicherheit erkennbar (siehe Abschnitt 4.8). Die Verabreichung von Rotarix an Säuglinge mit einer bekannten oder vermuteten Immunschwäche sollte nach sorgfältiger Abwägung der möglichen Nutzen und Risiken erfolgen.

Eine Ausscheidung des Impfvirus über den Stuhl tritt bekanntermaßen nach der Impfung auf, wobei die maximale Ausscheidung um den 7. Tag liegt. Virale Antigenpartikel (nachgewiesen durch ELISA) wurden nach der ersten Dosis der lyophilisierten Formulierung von Rotarix in 50% der Stühle und nach der zweiten Dosis in 4% der Stühle gefunden. In lediglich 17% dieser Stühle war der Nachweis von Lebendimpfstoff-Virusstämmen positiv. In zwei vergleichenden, kontrollierten Studien war die Impfvirus-Ausscheidung nach Impfung mit der flüssigen Formulierung von Rotarix vergleichbar mit der nach Impfung mit der lyophilisierten Formulierung von Rotarix.

Fälle von Übertragung dieses ausgeschiedenen Impfvirus auf seronegative Kontaktpersonen wurden beobachtet, jedoch ohne klinische Symptome zu verursachen.

Rotarix sollte nur mit Vorsicht an Säuglinge verabreicht werden, die engen Kontakt zu immungeschwächten Personen wie Tumorpatienten haben oder zu Personen, die anderweitig immunsupprimiert sind oder eine immunsuppressive Therapie erhalten.

Personen, die zu kürzlich geimpften Säuglingen Kontakt haben, sollten persönliche Hygienemaßnahmen beachten (z.B. ihre Hände waschen, nachdem sie die Windeln des Kindes gewechselt haben).

Das potentielle Risiko von Apnoen und die Notwendigkeit einer Überwachung der Atmung über 48–72 Stunden sollte im Rahmen der Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für diejenigen, die in der Vorgeschichte Zeichen einer unreifen Atmung gezeigt haben.

Da der Nutzen der Impfung für diese Kinder hoch ist, sollte sie ihnen weder vorenthalten noch verschoben werden.

Eine schützende Immunantwort wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften aufgebaut (siehe Abschnitt 5.1).

Die Schutzwirkung, die Rotarix möglicherweise vor anderen, in den klinischen Studien nicht zirkulierenden Rotavirus-Stämmen bietet, ist derzeit nicht bekannt. Die Wirksamkeits-Daten stammen aus klinischen Studien, die in Europa, Zentral- und Südamerika und Afrika durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Rotarix schützt nicht vor Gastroenteritiden, die durch andere Erreger als Rotaviren verursacht werden.

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Rotarix zur postexpositionellen Prophylaxe.

Rotarix darf auf keinen Fall injiziert werden.

Der Impfstoff enthält Saccharose als sonstigen Bestandteil. Patienten mit seltener hereditärer Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten diesen Impfstoff nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rotarix kann gleichzeitig mit jedem der folgenden monovalenten oder Kombinations-Impfstoffe [einschließlich hexavalenter Impfstoffe (DTPa-HBV-IPV/Hib)] verabreicht werden: Diphtherie-/Tetanus-/Ganzzell-Pertussis-Impfstoff (DTPw), Diphtherie-/Tetanus-/azellulärer Pertussis-Impfstoff (DTPa), *Haemophilus influenzae* Typ b-Impfstoff (Hib), inaktivierter Polio-Impfstoff (IPV), Hepatitis B-Impfstoff (HBV), Pneumokokken- und Meningokokken-C-Konjugatimpfstoff. Klinische Studien haben gezeigt, dass die Immunantwort und das Sicherheitsprofil der verabreichten Impfstoffe nicht verändert wird.

Die gleichzeitige Verabreichung von Rotarix und oralem Polio-Impfstoff (OPV) beeinflusst die Immunantwort auf die Polio-Antigene nicht. Obwohl die gleichzeitige Verabreichung eines OPV-Impfstoffes die Immunantwort auf den Rotavirus-Impfstoff leicht reduzieren kann, wurde in einer klinischen Studie mit mehr als 4.200 Kindern, die Rotarix zusammen mit einem OPV-Impfstoff erhielten, der klinische Schutz vor schweren Rotavirus-Gastroenteritiden nicht beeinträchtigt.

Für den Zeitraum vor und nach der Impfung gelten keine Einschränkungen bezüglich der Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme des Säuglings.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Rotarix ist nicht zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Rotarix während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

In klinischen Studien gab es keine Hinweise, dass Stillen den durch Rotarix aufgebauten Schutz vor Rotavirus-Gastroenteritis reduziert. Daher kann auch nach der Gabe von Rotarix weiter gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

● Klinische Studien

Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf Daten aus klinischen Studien, die entweder mit der lyophilisierten oder der flüssigen Formulierung von Rotarix durchgeführt wurden.

In insgesamt vier klinischen Studien wurden rund 3.800 Dosen der flüssigen Formulierung von Rotarix an rund 1.900 Säuglinge verabreicht. Es zeigte sich, dass das Neben-

Tabelle 1

Invagination innerhalb von 31 Tagen nach der Verabreichung der:	Rotarix N = 31.673	Placebo N = 31.552	Relatives Risiko (95% KI*)
Ersten Dosis	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Zweiten Dosis	5	5	0,99 (0,31;3,21)

* KI: Konfidenzintervall

wirkungsprofil der flüssigen und der lyophilisierten Formulierung vergleichbar ist.

In insgesamt 23 klinischen Studien erhielten rund 51.000 Säuglinge etwa 106.000 Dosen Rotarix (lyophilisierte oder flüssige Formulierung).

In drei Placebo-kontrollierten klinischen Studien in Finnland, Indien und Bangladesch, in denen Rotarix alleine verabreicht wurde (die Gabe der anderen üblichen Kinderimpfstoffe erfolgte zu einem anderen Zeitpunkt), unterschied sich die Häufigkeit und Schwere von abgefragten Ereignissen innerhalb von 8 Tagen nach der Impfung (Diarrhö, Erbrechen, Appetitverlust, Fieber, Reizbarkeit und Husten/Schnupfen) in der Rotarix-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant. Die Häufigkeit oder Schwere dieser Ereignisse war nach der zweiten Dosis nicht erhöht.

In einer gepoolten Analyse aus 17 Placebo-kontrollierten klinischen Studien (Europa, Nordamerika, Lateinamerika, Asien, Afrika) einschließlich Studien, in denen Rotarix zusammen mit den üblichen Kinderimpfstoffen verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.5), wurden die folgenden Nebenwirkungen, die innerhalb von 31 Tagen nach der Impfung erhoben wurden, in einen möglichen Zusammenhang mit der Impfung gebracht.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen und Häufigkeit aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/100)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/1000)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Blähungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Dermatitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reizbarkeit

Das Risiko einer Invagination wurde in einer großen Sicherheitsstudie mit 63.225 Säuglingen in Lateinamerika und Finnland untersucht. Diese Untersuchung ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko in der Rotarix-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 1).

Sicherheit bei Frühgeborenen

In einer klinischen Studie mit Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 27 und 36 Wochen erhielten 670 Frühgeborene Rotarix und 339 Frühgeborene Placebo. Die erste Dosis wurde ab 6 Wochen nach der Geburt verabreicht. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 5,1% der Rotarix-Gruppe und bei 6,8% der Placebo-Gruppe beobachtet. Andere unerwünschte Ereignisse wurden in vergleichbarer Häufigkeit sowohl in der Rotarix- als auch in der Placebo-Gruppe beobachtet. Es wurden keine Fälle von Invagination berichtet.

Sicherheit bei Kindern mit einer HIV-Infektion (Humanes-Immundefizienz-Virus)

In einer klinischen Studie bekamen 100 Kinder mit HIV-Infektion Rotarix oder Placebo verabreicht. Das Sicherheits-Profil war in beiden Gruppen vergleichbar.

● Post-Marketing-Surveillance

Da diese Ereignisse spontan berichtet werden, ist eine verlässliche Abschätzung der Häufigkeit nicht möglich.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Invagination (siehe Abschnitt 4.4)

Blutbeimengungen im Stuhl

Gastroenteritis verbunden mit einer Ausscheidung (Shedding) des Impfvirus bei Säuglingen mit einem schweren kombinierten Immundefekt (SCID).

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Rotavirus-Diarrhoe-Impfstoffe,
ATC-Code: J07BH01

Schutzwirkung der lyophilisierten Formulierung

In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit gegen Gastroenteritiden, verursacht durch die häufigsten Genotypen G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] und G9P[8], nachgewiesen. Daneben wurde die Wirksamkeit gegen seltene Rotavirus-Genotypen G8P[4] (schwere Gastroenteritis) und G12P[6] (jede Gastroenteritis) gezeigt. Diese Stämme treten weltweit auf.

Klinische Studien zur Beurteilung der Schutzwirkung von Rotarix gegen schwere und alle anderen durch Rotaviren verursach-

te Gastroenteritiden wurden in Europa, Lateinamerika und Afrika durchgeführt.

Schutzwirkung in Europa

In einer klinischen Studie in Europa wurde die Anwendung unterschiedlicher europäischer Impfschemata von Rotarix (2, 3 Monate; 2, 4 Monate; 3, 4 Monate; 3, 5 Monate) bei 4.000 Probanden untersucht. Der Schweregrad der Gastroenteritis wurde anhand der 20-Punkteskala nach Vesikari definiert. Mit dieser Skala lässt sich das komplette klinische Bild einer durch Rotaviren verursachten Gastroenteritis beurteilen; hierfür werden Schwere und Dauer des Durchfalls und Erbrechens, Höhe des Fiebers, Dehydrationsgrad und ob eine medizinische Behandlung erforderlich ist, berücksichtigt.

Nach zwei Dosen Rotarix betrug die Schutzwirkung des Impfstoffes während des ersten und zweiten Lebensjahres:

Siehe Tabelle 2

Während des ersten Lebensjahres nimmt die Schutzwirkung des Impfstoffes mit zunehmender Schwere der Erkrankung stetig zu und erreicht 100% (95% KI: 84,7; 100) bei einem Vesikari-Score ≥ 17 .

Schutzwirkung in Lateinamerika

Rotarix wurde in einer klinischen Studie mit mehr als 20.000 Probanden in Lateinamerika untersucht. Die Schwere der Gastroenteritis wurde gemäß WHO-Kriterien festgelegt. Die Schutzwirkung des Impfstoffes gegen schwere, durch Rotaviren verursachte Gastroenteritis, die eine Hospitalisierung und/oder eine Rehydratation in einer medizinischen Einrichtung erforderlich machte und die Genotyp-spezifische Schutzwirkung nach 2 Dosen Rotarix sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Eine kombinierte Analyse von fünf Wirksamkeitsstudien* zeigte während des ersten Lebensjahres eine Schutzwirkung von 71,4% (95% KI: 20,1; 91,1) vor einer schweren Rotavirus-Gastroenteritis (Vesikari-Score ≥ 11), die durch den Rotavirus-Genotyp G2P[4] verursacht wurde.

* In diesen Studien betrogen die geschätzten Werte und Konfidenzintervalle: 100% (95% KI: -1858,0;100), 100% (95% KI: 21,1;100), 45,4% (95% KI: -81,5;86,6) bzw. 74,7% (95% KI: -386,2;99,6). Für die verbleibende Studie liegen keine entsprechenden Daten vor.

Schutzwirkung in Afrika

In einer in Afrika durchgeführten klinischen Studie (Rotarix: N = 2.974; Placebo: N = 1.443) wurde die Wirksamkeit von Rotarix untersucht. Dabei wurde Rotarix im Alter von ungefähr 10 und 14 Wochen (2 Dosen) oder im Alter von 6, 10 und 14 Wochen (3 Dosen) verabreicht. Die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen schwere Rotavirus-Gastroenteritis betrug im ersten Lebensjahr 61,2% (95% KI: 44,0; 73,2). Die Schutzwirkung des Impfstoffes (Dosen gepoolt) gegen jegliche und schwere Rotavirus-Gastroenteritiden sind in der Tabelle 4 auf Seite 4 gezeigt.

Schutzwirkung der flüssigen Formulierung

Da die Immunantwort nach jeweils zwei Dosen der flüssigen und der lyophilisierten

Tabelle 2

	1. Lebensjahr Rotarix N = 2.572; Placebo N = 1.302 (§)	2. Lebensjahr Rotarix N = 2.554; Placebo N = 1.294 (§)		
Schutzwirkung des Impfstoffes (%) gegen jegliche und schwere Rotavirus-Gastroenteritis [95% KI]				
Genotyp	Jegliche Rotavirus-Gastroenteritis	Schwere Rotavirus-Gastroenteritis [†]	Jegliche Rotavirus-Gastroenteritis	Schwere Rotavirus-Gastroenteritis [†]
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]
Stämme mit P[8]-Genotyp	88,2 [80,8;93,0]	96,5 [90,6;99,1]	75,7 [65,0;83,4]	87,5 [77,8;93,4]
Zirkulierende Rotavirus-Stämme	87,1 [79,6;92,1]	95,8 [89,6;98,7]	71,9 [61,2;79,8]	85,6 [75,8;91,9]
Schutzwirkung des Impfstoffes (%) gegen Rotavirus-Gastroenteritis, die eine medizinische Behandlung erfordert [95% KI]				
Zirkulierende Rotavirus-Stämme	91,8 [84;96,3]		76,2 [63,0;85,0]	
Schutzwirkung des Impfstoffes (%) gegen durch Rotavirus-Gastroenteritis verursachte Hospitalisierung [95% KI]				
Zirkulierende Rotavirus-Stämme	100 [81,8;100]		92,2 [65,6;99,1]	

[†] schwere Rotavirus-Gastroenteritis (definiert als Score ≥ 11 auf der Vesikari-Punkteskala) (§) ATP-Kohorte zur Bestimmung der Wirksamkeit

* Statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,05$). Diese Daten sollten vorsichtig interpretiert werden.

Tabelle 3

Genotyp	Schwere Rotavirus-Gastroenteritis (1. Lebensjahr) Rotarix N = 9.009; Placebo N = 8.858 (§)	Schwere Rotavirus-Gastroenteritis (2. Lebensjahr) Rotarix N = 7.175; Placebo N = 7.062 (§)
	Schutzwirkung (%) [95% KI]	Schutzwirkung (%) [95% KI]
Sämtliche Rotavirus-Gastroenteritiden	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]
Stämme mit P[8]-Genotyp	90,9 [79,2;96,8]	79,5 [67,0;87,9]

(§) ATP-Kohorte zur Bestimmung der Wirksamkeit

* Statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,05$). Diese Daten sollten vorsichtig interpretiert werden.

Die Fallzahl, auf der die Bestimmung der Wirksamkeit gegen G4P[8] beruht, war sehr klein (1 Fall in der Rotarix-Gruppe und 2 Fälle in der Placebo-Gruppe).

Formulierung von Rotarix vergleichbar war, kann der Grad der Schutzwirkung, der mit der lyophilisierten Formulierung erreicht wurde, auf die flüssige Formulierung übertragen werden.

Immunantwort

Der immunologische Mechanismus, durch den Rotarix vor einer durch Rotaviren verursachten Gastroenteritis schützt, ist noch nicht vollständig geklärt. Ein Zusammenhang zwischen der Antikörperantwort auf die Impfung mit Rotarix und dem Schutz

vor Rotavirus-Gastroenteritis ist nicht nachgewiesen.

Die Tabelle 5 auf Seite 4 zeigt die Anzahl der ursprünglich für Rotavirus seronegativen Probanden (IgA-Antikörpertiter < 20 U/ml, mit ELISA bestimmt) in Prozent, die einen Antikörpertiter (Anti-Rotavirus-IgA im Serum) ≥ 20 U/ml ein bis zwei Monate nach Verabreichung der zweiten Dosis entweder des Impfstoffes (lyophilisierte Formulierung) oder des Placebos in verschiedenen Studien erreicht haben.

Tabelle 4

Genotyp	Jegliche Rotavirus-Gastroenteritis Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443	Schwere Rotavirus-Gastroenteritis Rotarix N=2.974 Placebo N=1.443
	Schutzwirkung (%/o) [95%o KI]	Schutzwirkung (%/o) [95%o KI]
G1P[8]	68,3 [53,6;78,5]	56,6 [11,8;78,8]
G2P[4]	49,3 [4,6;73,0]	83,8 [9,6;98,4]
G3P[8]	43,4* [<0;83,7]	51,5* [<0;96,5]
G8P[4]	38,7* [<0;67,8]	63,6 [5,9;86,5]
G9P[8]	41,8* [<0;72,3]	56,9* [<0;85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7;70,0]	55,2* [<0;82,2]
Stämme mit P[4]-Genotyp	39,3 [7,7;59,9]	70,9 [37,5;87,0]
Stämme mit P[6]-Genotyp	46,6 [9,4;68,4]	55,2* [<0;81,3]
Stämme mit P[8]-Genotyp	61,0 [47,3;71,2]	59,1 [32,8;75,3]

* Statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,05$). Diese Daten sollten vorsichtig interpretiert werden.

Tabelle 5

Impfschema	Studie wurde durchgeführt in	Impfstoff		Placebo	
		N	% ≥ 20 U/ml [95%o KI]	N	% ≥ 20 U/ml [95%o KI]
2, 3 Monate	Frankreich, Deutschland	239	82,8 [77,5;87,4]	127	8,7 [4,4;15,0]
2, 4 Monate	Spanien	186	85,5 [79,6;90,2]	89	12,4 [6,3;21,0]
3, 5 Monate	Finnland, Italien	180	94,4 [90,0;97,3]	114	3,5 [1,0;8,7]
3, 4 Monate	Tschechische Republik	182	84,6 [78,5;89,5]	90	2,2 [0,3;7,8]
2, 3 bis 4 Monate	Lateinamerika, 11 Länder	393	77,9 [73,8;81,6]	341	15,1 [11,7;19,0]
10, 14 Wochen und 6, 10, 14 Wochen (gepoolt)	Südafrika, Malawi	221	58,4 [51,6;64,9]	111	22,5 [15,1;31,4]

In drei vergleichenden, kontrollierten Studien war die Immunantwort, die mit der flüssigen und der lyophilisierten Formulierung von Rotarix erreicht wurde, vergleichbar.

Immunantwort bei Frühgeborenen

In einer klinischen Studie mit Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von mindestens 27 Wochen wurde die Immunogenität von Rotarix in einer Untergruppe mit 147 Frühgeborenen untersucht. Es zeigte sich, dass Rotarix in dieser Gruppe immunogen ist; bei 85,7%o (95%o KI: 79,0; 90,9) der Frühgeborenen waren einen Monat nach der zweiten Impfstoff-Dosis Antikörpertiter (Anti-Rotavirus-IgA im Serum) ≥ 20 U/ml nachweisbar (mit ELISA bestimmt).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse konventioneller präklinischer Studien zur Toxizität nach wiederholter Dosisgabe deuten nicht auf eine besondere Gefährdung des Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Dinatriumadipat
Dulbecco's modifiziertes Eagle-Medium (DMEM)
Steriles Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach Anbruch muss der Impfstoff sofort verabreicht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,5 ml Suspension zum Einnehmen in einem Fertigapplikator für die orale Verabreichung (Typ I-Glas) mit einem Kolbendichtungsstopfen (Butylgummi) und Schutzkappe (Butylgummi) in Packungsgrößen zu 1, 5, 10 oder 25.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff ist eine klare und farblose Flüssigkeit, die frei von sichtbaren Partikeln ist. Der Impfstoff ist zur oralen Anwendung bestimmt.

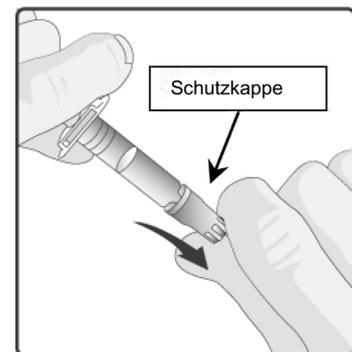
Der Impfstoff ist gebrauchsfertig, d.h. es ist keine Rekonstitution oder Verdünnung erforderlich. Der Impfstoff wird oral verabreicht und darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Lösungen gemischt werden.

Der Impfstoff sollte vor der Verabreichung per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder ungewöhnliche physikalische Veränderungen untersucht werden. Falls Sie solche beobachten, werfen Sie den Impfstoff.

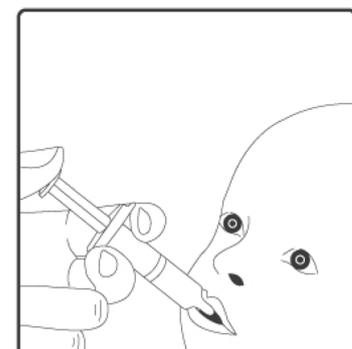
Nicht verbrauchter Impfstoff oder Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Hinweise für die Verabreichung des Impfstoffes:

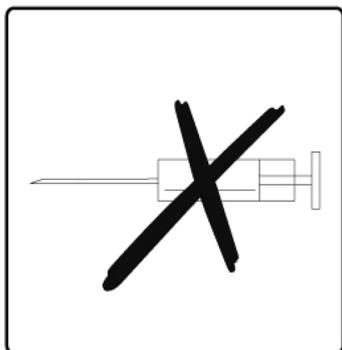
- Entfernen Sie die Schutzkappe vom Applikator für die orale Verabreichung.



- Dieser Impfstoff ist **ausschließlich zur oralen Verabreichung** bestimmt. Das Kind sollte eine zurückgelehnte sitzende Position einnehmen. Verabreichen Sie den gesamten Inhalt des Applikators für die orale Verabreichung oral (an die Innenseite der Wange).



3. Nicht injizieren.



Bitte entsorgen Sie den leeren Applikator für die **orale** Verabreichung und die Schutzkappe in genehmigten Behältnissen für biologischen Abfall gemäß den lokalen Vorschriften.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/330/005
EU/1/05/330/006
EU/1/05/330/007
EU/1/05/330/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Februar 2006

Datum der letzten Verlängerung:
21. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

1 Fertigapplikator
10 Fertigapplikatoren

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

PAE 15021 – 15022, 15147

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin