



# Rotarix® Suspension zum Einnehmen

## 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<sup>6,0</sup> ZKID<sub>50</sub>

\*Hergestellt in Vero-Zellen

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:**

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

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 und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Impfschritte bestehen 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 Impfschritte sollten 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.

Hinweise zur Zubereitung oder Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit nach vorheriger Gabe eines Rotavirus-Impfstoffes.

Eine Invagination in der Anamnese.

Säuglinge 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.

Der Arzt sollte als Vorsichtsmaßnahme auf Symptome, die auf eine Invagination hinweisen können (starke Bauchschmerzen, anhaltendes Erbrechen, blutige Stühle, geblähter Bauch und/oder hohes Fieber) achten, weil Daten aus Beobachtungsstudien zur Sicherheit ein erhöhtes Risiko für eine Invagination hauptsächlich innerhalb von 7 Tagen nach der Rotavirus-Impfung zeigen (siehe Abschnitt 4.8). Die Eltern/Erziehungsberechtigten sollten angewiesen werden, diese Symptome umgehend ihrem Arzt mitzuteilen.

Säuglinge mit einer Prädisposition für eine Invagination, siehe Abschnitt 4.3.

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 Tumorkranken 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, Afrika und Asien durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

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

# Rotarix® Suspension zum Einnehmen



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

#### Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

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 Nebenwirkungsprofil 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.

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen ist wie folgt:

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )  
Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )  
Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )  
Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )  
Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

#### Invagination

Daten aus Beobachtungsstudien zur Sicherheit, die in mehreren Ländern durchgeführt wurden, zeigen, dass Rotavirus-Impfstoffe mit einem erhöhtem Risiko für eine Invagination hauptsächlich innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung verbunden sind. In den USA und Australien wurden bis zu 6 zusätzliche Fälle pro 100.000 Säuglingen pro Jahr bei einer Hintergrundinzidenz von 33 bis 101 Fällen pro 100.000 Säuglingen (unter einem Alter von 1 Jahr) pro Jahr beobachtet. Es gibt nur begrenzte Hinweise darauf, dass es ein geringer erhöhtes Risiko nach der zweiten Dosis gibt. Es bleibt unklar, ob Rotavirus-Impfstoffe die Gesamtinzidenz der Invagination basierend auf längeren Nachbeobachtungszeiten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

### Andere besondere Personengruppen

#### 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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall
	Gelegentlich	Bauchschmerzen, Blähungen
	Sehr selten	Invagination (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt*	Blut im Stuhl
	Nicht bekannt*	Gastroenteritis verbunden mit einer Ausscheidung (Shedding) des Impfvirus bei Säuglingen mit einem schweren kombinierten Immundefekt (SCID)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Dermatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reizbarkeit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Nicht bekannt*	Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) (siehe Abschnitt 4.4)

\* Da diese Ereignisse spontan berichtet wurden, ist eine verlässliche Abschätzung der Häufigkeit nicht möglich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: www.pei.de

**4.9 Überdosierung**

Es wurden einige Fälle von Überdosierung berichtet. Im Allgemeinen war das in diesen Fällen berichtete Profil an unerwünschten Ereignissen vergleichbar mit dem, das nach Verabreichung der empfohlenen Dosis von Rotarix beobachtet wurde.

**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 verursachte Gastroenteritiden wurden in Europa, Lateinamerika, Afrika und Asien durchgeführt.

Der Schweregrad der Gastroenteritis wurde anhand von zwei verschiedenen Kriterien definiert:

- der 20-Punkteskala nach Vesikari. 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, Dehydrierungsgrad und ob eine medizinische Behandlung erforderlich ist, berücksichtigt, beziehungsweise
- die klinische Falldiagnose auf Grundlage der WHO- (Weltgesundheits-Organisation) Kriterien.

Die klinische Schutzwirkung wurde in der ATP-Kohorte zur Bestimmung der Wirksamkeit untersucht. In dieser Kohorte sind alle Probanden aus der ATP-Kohorte zur Bestimmung der Sicherheit enthalten, die an der anschließenden Studienphase zur Bestimmung der Wirksamkeit teilgenommen haben.

Tabelle 1

		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 <sup>†</sup>	Jegliche Rotavirus- Gastroenteritis	Schwere Rotavirus- Gastroenteritis <sup>†</sup>
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 wurde definiert als Score  $\geq 11$  auf der Vesikari-Punkteskala.

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

Tabelle 2

<b>Genotyp</b>	<b>Schwere Rotavirus-Gastroenteritis† (1. Lebensjahr)</b> <b>Rotarix N = 9.009</b> <b>Placebo N = 8.858</b>	<b>Schwere Rotavirus-Gastroenteritis† (2. Lebensjahr)</b> <b>Rotarix N = 7.175</b> <b>Placebo N = 7.062</b>
	<b>Schutzwirkung (%) [95 % KI]</b>	<b>Schutzwirkung (%) [95 % KI]</b>
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]

† Schwere Rotavirus-Gastroenteritis wurde definiert als eine Durchfall-Episode mit oder ohne Erbrechen, die eine Hospitalisierung und/ oder eine Rehydrierung in einer medizinischen Einrichtung erforderlich machte (WHO-Kriterien).

\* 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).

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.

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

Siehe Tabelle 1

Während des ersten Lebensjahres nimmt die Schutzwirkung des Impfstoffes mit zu-

nehmender Schwere der Erkrankung stetig zu und erreicht 100 % (95 % KI: 84,7; 100) bei einem Vesikari-Score  $\geq 17$ .

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 Rehydrierung in einer medizinischen Einrichtung erforderlich machte



# Rotarix® Suspension zum Einnehmen



und die Genotyp-spezifische Schutzwirkung nach 2 Dosen Rotarix sind in der Tabelle 2 auf Seite 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  $\geq 11$ ), die durch den Rotavirus-Genotyp G2P[4] verursacht wurde.

\* In diesen Studien betrugen 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 wird in der Tabelle 3 gezeigt.

## Anhaltende Schutzwirkung bis zu 3 Jahre in Asien

In einer klinischen Studie, die in Asien (Hongkong, Singapur und Taiwan) durchgeführt wurde (gesamte geimpfte Kohorte: Rotarix: N = 5.359; Placebo: N = 5.349), wurde Rotarix unter Anwendung unterschiedlicher Impfschemata (2, 4 Monate; 3, 4 Monate) untersucht.

Im ersten Jahr (2 Wochen nach der 2. Dosis bis zum vollendeten 1. Lebensjahr) wurde bei bedeutend weniger Säuglingen in der Rotarix-Gruppe eine schwere Rotavirus-Gastroenteritis, die durch das zirkulierende Wildtyp-Rotavirus verursacht wurde, im Vergleich zur Placebo-Gruppe berichtet (0,0 % versus 0,3 %). Dies entspricht einer Schutzwirkung des Impfstoffes von 100 % (95 % KI: 72,2; 100).

Die Schutzwirkung des Impfstoffes gegen schwere Rotavirus-Gastroenteritis bis zum vollendeten 2. Lebensjahr, die nach zwei Dosen Rotarix beobachtet wurde, ist in der Tabelle 4 dargestellt.

Während des 3. Lebensjahres gab es keinen Fall einer schweren Rotavirus-Gastroenteritis in der Rotarix-Gruppe (N = 4.222) versus 13 Fälle (0,3 %) in der Placebo-Gruppe (N = 4.185). Die Schutzwirkung des Impfstoffes betrug 100 % (95 % KI: 67,5; 100,0). Die schweren Fälle einer Rotavirus-Gastroenteritis wurden durch die Rotavirus-Stämme G1P[8], G2P[4], G3P[8] und G9P[8] verursacht. Die Häufigkeit der mit den einzelnen Genotypen assoziierten schweren Rotavirus-Gastroenteritiden war zu gering, um eine Schutzwirkung zu berechnen. Die Schutzwirkung gegen schwere Rotavirus-Gastroenteritiden, die eine Hospitalisierung erforderlich machten, betrug 100 % (95 % KI: 72,4; 100,0).

Tabelle 3

Genotyp	Jegliche Rotavirus-Gastroenteritis Rotarix N = 2.974 Placebo N = 1.443	Schwere Rotavirus-Gastroenteritis <sup>†</sup> Rotarix N = 2.974 Placebo N = 1.443
	Schutzwirkung (%) [95 % KI]	Schutzwirkung (%) [95 % 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]	55,5* [ $< 0$ ; 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]

<sup>†</sup> Schwere Rotavirus-Gastroenteritis wurde definiert als Score  $\geq 11$  auf der Vesikari-Punkteskala.

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

Tabelle 4

Schutzwirkung bis zum vollendeten 2. Lebensjahr Rotarix N = 5.263 Placebo N = 5.256	
Schutzwirkung des Impfstoffes (%) gegen schwere Rotavirus-Gastroenteritis (95 % KI)	
Genotypen	Schwere Rotavirus-Gastroenteritis <sup>†</sup>
G1P[8]	100,0 (80,8;100,0)
G2P[4]	100,0* ( $< 0$ ;100,0)
G3P[8]	94,5 (64,9;99,9)
G9P[8]	91,7 (43,8;99,8)
Stämme mit P[8]- Genotyp	95,8 (83,8;99,5)
Zirkulierende Rotavirus-Stämme	96,1 (85,1;99,5)
Schutzwirkung des Impfstoffes (%) gegen Rotavirus-Gastroenteritis, die eine Hospitalisierung und/oder eine Rehydrierung in einer medizinischen Einrichtung erforderlich machte [95 % KI]	
Zirkulierende Rotavirus-Stämme	94,2 (82,2;98,8)

<sup>†</sup> Schwere Rotavirus-Gastroenteritis wurde definiert als Score  $\geq 11$  auf der Vesikari-Punkteskala.

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

## Schutzwirkung der flüssigen Formulierung

Da die Immunantwort nach jeweils zwei Dosen der flüssigen und der lyophilisierten 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 5 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)  $\geq 20$  U/ml ein bis zwei Monate

nach Verabreichung der zweiten Dosis entweder des Impfstoffes (lyophilisierte Formulierung) oder des Placebos in verschiedenen Studien erreicht haben.

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 % (95 % KI: 79,0; 90,9) der Frühgeborenen waren einen Monat nach der zweiten Impfstoff-Dosis Antikörpertiter (Anti-Rotavirus-IgA im Serum)  $\geq 20$  U/ml nachweisbar (mit ELISA bestimmt).

## Wirksamkeit nach 2 Dosen bezüglich der Verhinderung von Rotavirus-Gastroenteritiden, die zu einer Hospitalisierung führen

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

Tabelle 5

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

**Auswirkung auf die Mortalität<sup>§</sup>**

2–3 Jahre nach Einführung des Impfstoffes zeigten Studien zur Auswirkung auf die Mortalität, die in Panama, Brasilien und Mexiko mit Rotarix durchgeführt wurden, eine Abnahme der Mortalität, die durch jeglichen Durchfall verursacht wurde, zwischen 22 % und 56 % bei Kindern im Alter von unter 5 Jahren.

**Auswirkung auf die Hospitalisierung<sup>§</sup>**

In einer retrospektiven Datenbank-Studie in Belgien, die bei Kindern im Alter von 5 Jahren und jünger durchgeführt wurde, betrug die direkte und indirekte Auswirkung der Impfung mit Rotarix auf die Rotavirus-bedingte Hospitalisierung zwischen 64 % (95 % KI: 49; 76) und 80 % (95 % KI: 77; 83) zwei Jahre nach der Einführung des Impfstoffes. In ähnlichen Studien in Brasilien, Australien und El Salvador wurde eine Reduktion der Hospitalisierung von 59 %, 75 % bzw. 81 % gezeigt. Außerdem zeigten drei Studien in Lateinamerika zur Auswirkung auf die Hospitalisierung, die durch jeglichen Durchfall verursacht wurde, eine Reduktion von 29 % bis 37 % zwei Jahre nach Einführung des Impfstoffes.

<sup>§</sup> Hinweis: Studien zur Untersuchung der Auswirkung auf ein bestimmtes Ereignis sind dazu bestimmt, einen zeitlichen Zusammenhang, aber nicht einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Erkrankung und der Impfung nachzuweisen. Die natürliche Fluktuation der Inzidenz der Erkrankung kann den beobachteten zeitlichen Effekt auch beeinflussen.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicht zutreffend.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

**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.

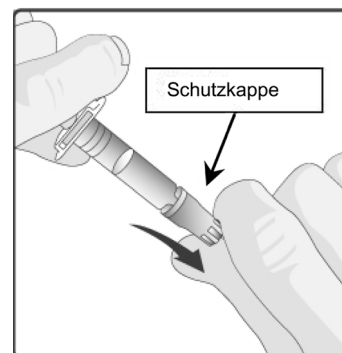
Der Impfstoff sollte vor der Verabreichung per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder ungewöhnliche physikalische Veränderungen untersucht werden. Falls Sie

solche beobachten, werfen Sie den Impfstoff.

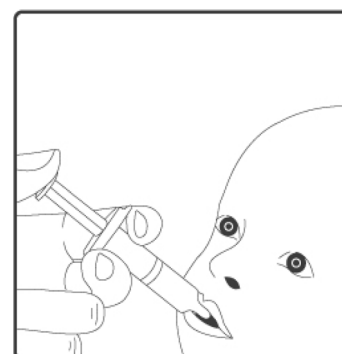
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**Hinweise für die Verabreichung des Impfstoffes:**

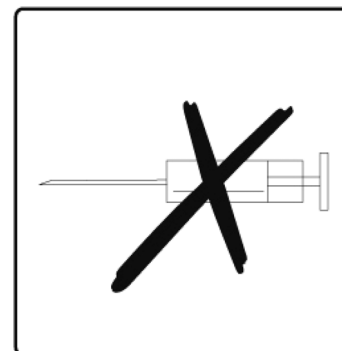
- Entfernen Sie die Schutzkappe vom Applikator für die **orale** Verabreichung.



- 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).



- 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

# Rotarix® Suspension zum Einnehmen



Tabelle 6

Länder Zeitraum (Alter der Kinder)	Stämme Altersbereich	N <sup>§</sup> (Fälle/Kontrollen)	Wirksamkeit % [95 % KI]	Dauer der Nachverfolgung
GSK-gesponserte Studien				
Belgien 2008–2010 < 4 Jahre	Alle 3–11 M ≥ 12 M	160/198	90 [81; 95] 91 [75; 97] 90 [76; 96]	2,4 Jahre
	G1P[8]	41/53	95 [78; 99]	
	G2P[4] 3–11 M ≥ 12 M	80/103	85 [64; 94] 83 [11; 96] <sup>‡</sup> 86 [58; 95] <sup>‡</sup>	
Brasilien (Belém) 2008–2009 < 3 Jahre	Alle 3–11 M ≥ 12 M	249/249 <sup>£</sup>	76 [58; 86] 96 [68; 99] 65 [37; 81]	1 Jahr
	G2P[4] 3–11 M ≥ 12 M	222/222 <sup>£</sup>	75 [57; 86] 95 [66; 99] <sup>‡</sup> 64 [34; 81] <sup>‡</sup>	
Brasilien (Recife) 2006–2008 < 5 Jahre	Alle 6–11 M ≥ 12 M	NA <sup>§</sup>	NA 81 [47; 93] 5 [< 0; 69]*	2,5 Jahre
	G2P[4] 6–11 M ≥ 12 M	61/424 <sup>§</sup>	NA 85 [54; 95] 5 [< 0; 69]*	
	Alle 6–11 M ≥ 12 M	NA <sup>†</sup>	NA 80 [48; 92] 41 [< 0; 81]*	
	G2P[4] 6–11 M ≥ 12 M	61/371 <sup>†</sup>	NA 83 [51; 94] 41 [< 0; 81]*	
Singapur 2008–2010 < 5 Jahre	Alle	136/272	84 [32; 96]	2 Jahre
	G1P[8]	89/89	91 [30; 99]	
Andere Studien				
El Salvador 2007–2009 < 2 Jahre	Alle 6–11 M ≥ 12 M	251/770 <sup>£</sup>	76 [64; 84]** 83 [68; 91] 59 [27; 77]	2,5 Jahre

M: Monate

NA: Daten nicht verfügbar

<sup>§</sup> Die Anzahl der vollständig geimpften (2 Dosen) und nicht geimpften Fälle und Kontrollen ist angegeben.

<sup>£</sup> Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde anhand einer Kontrollgruppe aus dem nachbarschaftlichen Umfeld berechnet.

<sup>§</sup> Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde anhand einer Rotavirus-negativen Krankenhaus-Kontrollgruppe berechnet.

<sup>†</sup> Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde anhand einer Rotavirus-negativen Krankenhaus-Kontrollgruppe mit akuter Infektion des Respirationstrakts berechnet.

\* Nicht statistisch signifikant ( $P \geq 0,05$ ). Diese Daten sollten vorsichtig interpretiert werden.

\*\* Bei den Kindern, die nicht die vollständige Impfschritte erhielten, betrug die Wirksamkeit nach einer Dosis 51 % (95 % KI: 26;67).

<sup>‡</sup> Daten aus einer Post-hoc-Analyse

## 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 der Zulassung:  
21. Februar 2011

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten 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](mailto:produkt.info@gsk.com)  
<http://www.glaxosmithkline.de>

PAE 19914

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt