

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RotaTeq®
Lösung zum Einnehmen
Rotavirus-Lebendimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (2 ml) enthält:

Rotaviren*, Serotyp G1 mind. $2,2 \times 10^6$ IE^{1,2}
Rotaviren*, Serotyp G2 mind. $2,8 \times 10^6$ IE^{1,2}
Rotaviren*, Serotyp G3 mind. $2,2 \times 10^6$ IE^{1,2}
Rotaviren*, Serotyp G4 mind. $2,0 \times 10^6$ IE^{1,2}
Rotaviren*, Serotyp P1[8] mind. $2,3 \times 10^6$ IE^{1,2}

* Lebende human-bovine Rotavirus-Reassortanten, gezüchtet in Vero-Zellen

¹ Infektiöse Einheiten

² Untere Vertrauensgrenze ($p = 0,95$)

Sonstige Bestandteile:

Dieser Impfstoff enthält 1.080 mg Saccharose (siehe Abschnitt 4.4).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, blassgelbe Lösung, eventuell mit rosa Farbstich.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

RotaTeq® ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Säuglingen ab einem Alter von 6 Wochen zur Prävention von durch Rotaviren verursachter Gastroenteritis (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit gegen Gastroenteritis, verursacht durch Rotaviren der Serotypen G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] und G9P1[8], nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

RotaTeq® sollte gemäß den offiziellen Impfeempfehlungen verabreicht werden.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Dosierung

Es sollten drei Dosen RotaTeq® verabreicht werden.

Die erste Dosis kann ab Vollendung der 6. Lebenswoche, sollte jedoch nicht später als vor Vollendung der 12. Lebenswoche verabreicht werden.

Ein Abstand von mindestens 4 Wochen zwischen den einzelnen Dosen sollte eingehalten werden.

Es empfiehlt sich, alle 3 Dosen vor Vollendung der 20. bis 22. Lebenswoche zu verabreichen.

Alle 3 Dosen sollten spätestens bis zur Vollendung der 26. Lebenswoche verabreicht werden.

Es stehen keine Daten zur Austauschbarkeit von RotaTeq® mit anderen Rotavirus-Impfstoffen zur Verfügung; daher sollte für die noch ausstehenden Dosen bei Säuglingen, deren Grundimmunisierung mit RotaTeq® begonnen wurde, der gleiche Impfstoff verwendet werden.

Wenn man beobachtet oder stark vermutet, dass eine Dosis nicht vollständig verabreicht wurde (z. B. weil der Säugling den Impfstoff ausspuckt oder erbricht), kann während des gleichen Impftermins eine Ersatzdosis verabreicht werden; dies wurde jedoch nicht in klinischen Studien untersucht. Wenn sich das Problem wiederholt, sollte keine weitere Ersatzdosis mehr verabreicht werden.

Nach Abschluss der Grundimmunisierung mit 3 Dosen werden keine weiteren Dosen empfohlen (weitere Informationen zur Dauer des Schutzes finden sich in den Abschnitten 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Nur zur oralen Gabe.

RotaTeq® DARF KEINESFALLS ALS INJEKTION VERABREICHT WERDEN.

RotaTeq® kann unabhängig von der Aufnahme von Nahrung, Getränken oder Muttermilch verabreicht werden.

Handhabungshinweise siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile des Impfstoffs.

Überempfindlichkeitsreaktion nach einer früheren Verabreichung eines Rotavirus-Lebendimpfstoffs.

Invagination in der Anamnese

Angeborene Fehlbildung des Gastrointestinaltrakts, die möglicherweise für eine Invagination prädisponieren könnte.

Bekanntes oder vermutetes Immundefizient. Es ist nicht zu erwarten, dass eine asymptomatische HIV-Infektion die Verträglichkeit oder Wirksamkeit von RotaTeq® beeinflusst. Da jedoch keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Verabreichung von RotaTeq® bei Säuglingen mit asymptomatischer HIV-Infektion nicht empfohlen.

Die Gabe von RotaTeq® sollte bei Säuglingen, die an einer akuten, schweren fieberhaften Erkrankung leiden, verschoben werden. Eine leichte Infektion ist keine Kontraindikation für eine Impfung.

Bei Säuglingen mit akutem Durchfall oder Erbrechen sollte die Gabe von RotaTeq® verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen keine Daten vor zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von RotaTeq® bei immunsupprimierten Säuglingen, bei HIV-infizierten Säuglingen oder Säuglingen, die innerhalb von 42 Tagen vor oder nach der Verabreichung von RotaTeq® Bluttransfusionen oder Immunglobuline erhalten haben.

In Studien wurde RotaTeq® bei 8,9 % der Impflinge fast ausschließlich in der Woche nach der ersten Dosis mit dem Stuhl ausgeschieden und nur bei einem Impfling (0,3 %) nach der dritten Dosis. Das Maximum der Ausscheidung wurde innerhalb der ersten 7 Tage nach Impfung erreicht. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass die Impfviren auf seronegative Kontaktpersonen übertragen werden. RotaTeq® sollte Säuglingen mit engem Kontakt zu immungeschwächten Per-

sonen (z. B. Personen mit malignen Erkrankungen oder solche, deren Immunsystem aus einem anderen Grund supprimiert ist oder Personen, die mit Immunsuppressiva behandelt werden) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden. Auch sollten Personen, die kurz zuvor geimpfte Säuglinge versorgen, sorgfältig auf Hygiene achten, vor allem, wenn sie mit deren Exkrementen umgehen.

Begrenzte Daten von 1.007 Frühgeborenen zeigen, dass RotaTeq® Frühgeborenen gegeben werden kann. Die Ausprägung der klinischen Schutzwirkung ist jedoch unbekannt.

Es liegen keine Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Säuglingen mit einer floriden Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (einschließlich chronischem Durchfall) oder mit Gedeihstörungen vor. Die Anwendung von RotaTeq® bei diesen Säuglingen kann erwogen werden, wenn nach Meinung des Arztes der Verzicht auf die Impfung das größere Risiko darstellt.

Das Maß der Schutzwirkung von RotaTeq® basiert auf der vollständigen Gabe aller 3 Dosen. Wie bei anderen Impfstoffen auch sind nach Impfung mit RotaTeq® möglicherweise nicht alle geimpften Säuglinge vollständig geschützt. RotaTeq® schützt nicht vor Gastroenteritis, die durch andere Pathogene als Rotaviren verursacht werden.

Klinische Studien zur Wirksamkeit gegen Rotavirus (RV)-bedingte Gastroenteritis wurden in Europa, den USA, Lateinamerika und Asien durchgeführt. Während dieser Studien war der am häufigsten zirkulierende Serotyp G1P1[8], während die Serotypen G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] und G9P1[8] weniger häufig nachgewiesen wurden. Inwieweit RotaTeq® vor anderen Serotypen oder in anderen Populationen schützt, ist nicht bekannt.

Die Schutzdauer nach abgeschlossener Grundimmunisierung mit 3 Dosen wurde nicht über die zweite Rotavirus-Saison hinaus untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Es liegen keine klinischen Daten zur postexpositionellen Prophylaxe mit RotaTeq® vor.

RotaTeq® enthält Saccharose. Patienten, die an einer seltenen erblichen Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz leiden, sollten nicht mit RotaTeq® geimpft werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde RotaTeq® gleichzeitig mit einer Reihe anderer Impfstoffe gegeben, die routinemäßig an Säuglingen im Alter von 2, 4 und 6 Monaten verabreicht werden; diese Studien zeigten, dass die Immunantwort und das Nebenwirkungsprofil der zeitgleich verabreichten Impfstoffe nicht beeinflusst wurden. RotaTeq® kann daher zeitgleich mit jedem der folgenden monovalenten oder Kombinationsimpfstoffe verabreicht werden [einschließlich hexavalenter Impfstoffe (DTaP-HBV-IPV/Hib)]: Diphtherie-Tetanus-azellulärer Pertussis-Impfstoff (DTaP), *Haemophilus influenzae* Typ b-Impf-

stoff (Hib), inaktivierter Polio-Impfstoff (IPV), Hepatitis B-Impfstoff (HBV) und Pneumokokken-Konjugatimpfstoff.

Die gleichzeitige Anwendung von RotaTeq® und oralem Polio-Impfstoff (OPV) wurde nicht untersucht. Zwischen der Gabe von RotaTeq® und oralem Polio-Impfstoff sollten mindestens zwei Wochen liegen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

RotaTeq® ist nur zur Anwendung bei Säuglingen indiziert. Es gibt daher keine Daten aus klinischen Studien über die Anwendung in der Schwangerschaft oder während der Stillzeit; Reproduktionsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In einer Untergruppe von Säuglingen aus drei Placebo-kontrollierten klinischen Studien (n=6.130 RotaTeq®-Empfänger und 5.560 Placebo-Empfänger) wurden nach der Impfung 42 Tage lang alle unerwünschten Ereignisse bewertet, unabhängig davon, ob gleichzeitig auch andere pädiatrische Impfstoffe angewendet wurden. Insgesamt traten bei 47 % aller mit RotaTeq® geimpften Säuglinge Nebenwirkungen auf, im Vergleich zu 45,8 % in der Placebogruppe. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Fieber (20,9 %), Durchfall (17,6 %) und Erbrechen (10,1 %); diese Nebenwirkungen traten in der RotaTeq®-Gruppe häufiger auf als in der Placebogruppe.

Nachfolgend werden Nebenwirkungen, die in der Impfstoff-Gruppe häufiger auftraten als in der Placebogruppe, nach Organsystemklasse und ihrer Häufigkeit aufgeführt. Basierend auf gepoolten Daten aus drei klinischen Studien, in denen 6.130 Säuglinge RotaTeq® und 5.560 Säuglinge Placebo erhielten, traten die aufgeführten Nebenwirkungen bei RotaTeq®-Empfängern um 0,2 bis 2,5 Prozentpunkte häufiger auf als bei Placebo-Empfängern.

Die folgenden Häufigkeitsangaben wurden zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektionen der oberen Atemwege
Gelegentlich: Nasopharyngitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Erbrechen
Gelegentlich: Oberbauchschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschlag

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei allen Probanden aus drei klinischen Studien bewertet (36.150 in der RotaTeq®-Gruppe und 35.536 in der Placebogruppe). Insgesamt traten schwere Nebenwirkungen bei

0,1 % in der RotaTeq®-Gruppe und bei 0,2 % in der Placebogruppe auf.

Otitis media und Bronchospasmus traten insgesamt in der RotaTeq®-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Placebogruppe; in den Fällen jedoch, die vom Prüfarzt als Impfstoff-bezogen eingestuft wurden, war die Häufigkeit in beiden Gruppen identisch: 0,3 % für Otitis media und <0,1 % für Bronchospasmus.

Invagination

Das Invaginationsrisiko wurde in einer Placebo-kontrollierten Studie bei Säuglingen untersucht. Während der kombinierten Zeiträume von 42 Tagen nach jeder Dosis traten in der RotaTeq®-Gruppe (n=34.837) 6 Invaginationsfälle auf, im Vergleich zu 5 Fällen in der Placebogruppe (n=34.788). Das 95 % Konfidenz-Intervall für das relative Risiko betrug 0,4 bis 6,4. In der RotaTeq®-Gruppe trat in keinem der nach den einzelnen Impfdosen beobachteten Zeiträume eine Häufung auf.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: **Viraler Impfstoff**

ATC-Code: **noch nicht bekannt**

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von RotaTeq® wurde in einer Placebo-kontrollierten Studie [Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST)] auf zwei Arten untersucht:

- Bei 5.673 geimpften Säuglingen (2.834 Säuglinge erhielten den Impfstoff) wurde die Wirksamkeit anhand der Abnahme der Inzidenz RV-bedingter Gastroenteritis durch die Impfstoff-Serotypen (G1 bis G4), die frühestens 14 Tage nach Gabe der

dritten Dosis RotaTeq® auftraten, über die gesamte erste Rotavirus-Saison nach Impfung gemessen.

- Bei 68.038 geimpften Säuglingen (34.035 Säuglinge erhielten den Impfstoff) wurde die Wirksamkeit an der Reduzierung der Hospitalisierungen und Vorstellungen in Notfallambulanzen bei RV-bedingter Gastroenteritis über einen Zeitraum von 14 Tagen bis maximal 2 Jahren nach Gabe der dritten Dosis untersucht.

Die Ergebnisse dieser Analysen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Die Evidenz für die Schutzwirkung vor Rotaviren der Typen G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] und G9P1[8] ist geringer als für G1P1[8]. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die der Wirksamkeitsberechnung für G2P[4] zugrunde liegende Fallzahl, sehr klein war. Die beobachtete Wirksamkeit gegen G2P[4] resultierte höchstwahrscheinlich aus der G2-Komponente des Impfstoffs.

Die Inzidenz schwerer RV-bedingter Gastroenteritis, ausgelöst durch die Serotypen G1 bis G4 in der zweiten Rotavirus-Saison nach der Impfung, nahm um 88,0 % [95 %, Konfidenzintervall 49,4, 98,7] und von Gastroenteritis jedes Schweregrades um 62,6 % [95 %, Konfidenzintervall 44,3, 75,4] ab.

Immunogenität

Der immunologische Mechanismus, aufgrund dessen RotaTeq® vor RV-bedingter Gastroenteritis schützt, ist noch nicht vollständig erforscht. Derzeit gibt es noch kein immunologisches Korrelat für die Schutzwirkung von Rotavirus-Impfstoffen. In Phase III-Studien wurde nach Verabreichung von 3 Dosen bei 92,5 bis 100 % der mit RotaTeq® geimpften Personen ein signifikanter Anstieg von Anti-Rotavirus IgA im Serum nachgewiesen. Der Impfstoff induziert eine Immunantwort (d. h. Bildung neutralisierender Serum-Antikörper) gegen alle fünf humanen Rotavirus-Proteine, die auf den Reassortanten (G1, G2, G3, G4 und P1[8]) exprimiert werden.

Abnahme der Inzidenz RV-bedingter Gastroenteritis über eine volle Rotavirus-Saison nach Gabe des Impfstoffs (RotaTeq® n=2.834) % [95 % Konfidenzintervall]						
		Serotyp				
Schwere* Erkrankung (G1–G4)	Jeglicher Schweregrad (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]
Reduzierung der Hospitalisierungen/Vorstellungen in Notfallambulanzen bei RV-bedingter Gastroenteritis bis max. 2 Jahre nach der Impfung (RotaTeq® n=34.035) % [95 % Konfidenzintervall]						
G1–G4	G1	G2	G3	G4	G9	
94,5 % [91,2, 96,6]+	95,1 % [91,6, 97,1]+	87,6 % [<0, 98,5]	93,4 % [49,4, 99,1]+	89,1 % [52,0, 97,5]+	100 % [67,4, 100]+	

* Eine schwere Erkrankung war definiert als ein Verhältnis > 16/24, unter Verwendung eines validierten klinischen Score-Systems, basierend auf der Intensität und Dauer der Symptome (Fieber, Erbrechen, Durchfall und Verhaltensänderungen)

+ Statistisch signifikant

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Untersuchung von pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse einer Toxizitätsstudie mit einer bzw. wiederholt oral verabreichten Dosen bei Mäusen lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Mäuse erhielten eine Dosis von ca. $2,79 \times 10^8$ infektiösen Einheiten pro kg (das entspricht etwa dem 14fachen der für Säuglinge vorgesehenen Dosierung).

Es ist unwahrscheinlich, dass RotaTeq® eine Gefährdung für die Umwelt darstellt.

Siehe Abschnitt 6.6.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Saccharose
- Natriumcitrat
- Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
- Natriumhydroxid
- Polysorbat 80
- Nährmedien (enthalten anorganische Salze, Aminosäuren und Vitamine)
- Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

RotaTeq® sollte unmittelbar nach Entnahme aus dem Kühlschrank verabreicht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Die Dosiertube in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Lösung in einer vorgefüllten ausdrückbaren Tube (LDPE) mit einem Twist-off-Verschluss (HDPE) in einer Schutzhülle, Packungsgrößen: 1 x 1 und 10 x 1 Dosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und Hinweise für die Handhabung

Der Impfstoff muss oral verabreicht werden und darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Lösungen gemischt werden. Nicht verdünnen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

SANOFI PASTEUR MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F - 69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

Hinweise zur Anwendung des Impfstoffs:	
	Schutzhülle aufreißen und Dosiertube entnehmen.
	Tube senkrecht halten und durch leichtes Klopfen gegen den Twist-off-Verschluss die in der Dosierspitze befindliche Lösung entfernen.
	Öffnen der Dosiertube mit zwei einfachen Drehungen: 1. Durch Drehung der Verschlusskappe im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag wird die Dosierspitze durchstochen.
	2. Durch Drehung gegen den Uhrzeigersinn wird die Verschlusskappe abgezogen.
	Dosiertube durch leichten Druck in den Mund des Säuglings in Richtung der Wangentasche entleeren (dabei kann ein Resttropfen in der Spitze der Tube verbleiben).
	Leere Dosiertube und Verschlusskappe entsprechend den nationalen Bestimmungen in dafür zugelassenen Behältern für biologische Abfälle entsorgen.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.06.2006

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2006

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin