

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**RotaTeq<sup>®</sup>**

vaccin pentavalent oral à virus vivant contre le rotavirus

Solution de 2 mL

vaccin pentavalent oral à virus vivant contre la gastro-entérite à rotavirus

**Merck Canada Inc.**

16750, route Transcanadienne

Kirkland (QC) Canada H9H 4M7

[www.merck.ca](http://www.merck.ca)

**Numéro de la demande : 213134**

**Date d'approbation : le 30 janvier 2018**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	20
ÉTUDES CLINIQUES .....	21
TOXICOLOGIE .....	28
RÉFÉRENCES .....	29
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>31</b>

# RotaTeq<sup>®</sup>

vaccin pentavalent oral à virus vivant contre le rotavirus

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Solution Quantités minimales de souches réassorties par dose : G1 2,2 × 10 <sup>6</sup> unités infectieuses G2 2,8 × 10 <sup>6</sup> unités infectieuses G3 2,2 × 10 <sup>6</sup> unités infectieuses G4 2,0 × 10 <sup>6</sup> unités infectieuses P1A[8] 2,3 × 10 <sup>6</sup> unités infectieuses	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RotaTeq<sup>®</sup> (vaccin pentavalent oral à virus vivant contre le rotavirus) est indiqué pour la prévention de la gastro-entérite causée par les rotavirus des sérotypes G1, G2, G3, G4 et des sérotypes G contenant la protéine P1A[8] lorsqu'il est administré à des nourrissons (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ÉTUDES CLINIQUES).

### CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce vaccin ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Les patients qui présentent des symptômes révélateurs d'une hypersensibilité après avoir reçu une dose de RotaTeq<sup>®</sup> ne doivent pas recevoir d'autres doses de ce vaccin.
- Les patients qui présentent une immunodéficience combinée grave. Des cas de gastro-entérite reliée au vaccin ont été rapportés après la commercialisation du produit chez des nourrissons présentant une immunodéficience combinée grave.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Des réserves de médicaments adéquats, y compris de l'épinéphrine injectable (1:1 000), devraient se trouver à portée de main en cas de réaction anaphylactique.

On ne dispose d'aucune donnée provenant d'études cliniques concernant l'innocuité et l'efficacité de RotaTeq<sup>®</sup> chez :

1. les patients immunodéprimés, notamment
  - les sujets atteints d'un cancer ou ceux présentant une immunodépression attribuable à une autre cause;
  - les sujets recevant un traitement immunosuppresseur;
2. les patients infectés par le VIH;
3. les patients qui ont reçu une transfusion de sang ou de dérivés sanguins, y compris des immunoglobulines, dans les 42 jours précédents.

Les nourrissons atteints de maladies graves ont été exclus des études. Cependant, un petit sous-groupe de nourrissons présentant une maladie grave (p. ex., fibrose kystique, retard de croissance, cancer, cardiopathie congénitale, neutropénie) ont reçu leur diagnostic après l'admission à l'étude. Aucune élimination fécale de rotavirus des souches contenues dans le vaccin n'a été décelée dans ce groupe. Les professionnels de la santé doivent évaluer les bienfaits par rapport aux risques potentiels avant d'administrer RotaTeq<sup>®</sup> à des nourrissons atteints de troubles médicaux graves, sans oublier cependant que presque tous les enfants présentent une infection naturelle par le rotavirus avant l'âge de 5 ans.

Dans les études cliniques, RotaTeq<sup>®</sup> n'a pas été administré aux nourrissons qui demeuraient avec des personnes immunodéprimées. Dans ces études, une élimination des virus contenus dans RotaTeq<sup>®</sup> a été observée dans les selles chez 8,9 % des sujets vaccinés, et ce, presque exclusivement dans la semaine suivant la première dose, chez 0 % des sujets après la deuxième dose et chez un seul patient après la troisième dose (0,3 %). La transmission de souches virales contenues dans le vaccin à des sujets-contacts non vaccinés a été observée après la commercialisation du produit. Par conséquent, il faut user de prudence si on doit administrer RotaTeq<sup>®</sup> à des enfants qui ont des contacts étroits avec des personnes immunodéprimées, notamment :

- des sujets atteints d'un cancer ou ceux présentant une immunodépression attribuable à une autre cause;
- des sujets recevant un traitement immunosuppresseur.

Cependant, comme presque tous les enfants présentent une infection naturelle par le rotavirus avant l'âge de 5 ans, la vaccination des nourrissons pourrait réduire le risque d'exposition à une infection naturelle par le rotavirus chez les personnes immunodéprimées habitant avec un enfant vacciné. Le professionnel de la santé doit évaluer les risques potentiels par rapport aux bienfaits de la vaccination au moyen de RotaTeq<sup>®</sup> avant d'administrer le vaccin à des nourrissons qui ont des contacts étroits avec des personnes immunodéprimées.

Les nourrissons présentant une maladie gastro-intestinale évolutive, une diarrhée chronique ou un retard de croissance, ou des antécédents de troubles abdominaux congénitaux ou d'intussusception, n'ont pas été inclus dans les études cliniques. L'administration de RotaTeq<sup>®</sup> doit être envisagée avec prudence chez ces nourrissons lorsque, de l'avis du médecin, le report de la vaccination comporte un risque plus important.

Toute infection ou maladie fébrile aiguë peut constituer une raison de différer l'administration de RotaTeq<sup>®</sup> sauf si, de l'avis du médecin, le report de la vaccination comporte un risque plus important. Une faible fièvre ou une infection légère des voies respiratoires supérieures ne sont pas des contre-indications à la vaccination au moyen de RotaTeq<sup>®</sup>.

Comme pour tout vaccin, RotaTeq<sup>®</sup> ne procurera pas nécessairement une protection complète chez toutes les personnes vaccinées.

Les études cliniques n'étaient pas conçues pour évaluer le degré de protection conféré par une ou deux doses seulement de RotaTeq<sup>®</sup>. Les résultats d'analyses *a posteriori* d'une étude clinique d'envergure laissent croire que RotaTeq<sup>®</sup> prévient les hospitalisations et les consultations au service d'urgence en raison d'une gastro-entérite à rotavirus dès le 14<sup>e</sup> jour après l'administration de la 1<sup>re</sup> dose lors de l'administration de la série vaccinale de trois doses. Cependant, pour bénéficier du degré et de la durée de protection contre la gastro-entérite à rotavirus observés dans les études cliniques, les nourrissons doivent recevoir les trois doses.

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant l'administration de RotaTeq<sup>®</sup> après une exposition au rotavirus.

Dans une vaste étude clinique contrôlée par placebo intitulée REST (*Rotavirus Efficacy and Safety Trial*) [étude 006], au cours de laquelle 34 837 nourrissons ont été vaccinés et 34 788 ont reçu le placebo, RotaTeq<sup>®</sup> n'a pas été relié à une augmentation du risque d'intussusception comparativement au placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Dans une étude d'observation prospective réalisée aux États-Unis après la commercialisation du vaccin à l'aide d'une vaste base de données renfermant les demandes de remboursement pour frais médicaux, le risque d'intussusception ayant nécessité une consultation au service des urgences ou une hospitalisation dans les 30 jours suivant l'administration de toute dose du vaccin a été évalué chez 85 150 nourrissons ayant reçu au moins une dose de RotaTeq<sup>®</sup>. Pendant la période de suivi de 30 jours suivant la vaccination, on n'a observé aucune différence statistiquement significative quant au taux d'intussusception, comparativement au taux de base prévu (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

Une étude a été réalisée aux États-Unis par le Vaccine Safety Datalink dans le but d'évaluer le taux d'intussusception 1 à 7 jours ou 1 à 30 jours après l'administration de RotaTeq<sup>®</sup>. Aucune hausse statistiquement significative du risque d'intussusception n'a été constatée dans ce groupe après toute dose ou après la première dose 1 à 7 jours ou 1 à 30 jours après la vaccination, comparativement au groupe témoin parallèle n'ayant pas reçu le vaccin (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

Une analyse, utilisant une méthode de série de cas auto-contrôlés, a toutefois été effectuée auprès de nourrissons australiens vaccinés entre juin 2007 et décembre 2009 afin d'évaluer les cas d'intussusception survenus dans les 21 jours suivant toute administration d'un vaccin contre le rotavirus. Les données provisoires de cette étude indiquent la probabilité d'une légère augmentation du risque d'intussusception après l'administration de la première dose de RotaTeq<sup>®</sup> (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

Les données issues de la pharmacovigilance à l'échelle mondiale ont signalé des cas d'intussusception associés temporellement à RotaTeq<sup>®</sup> (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

Par mesure de précaution, les professionnels de la santé devraient surveiller tout symptôme révélateur d'une intussusception (douleur abdominale intense, vomissements persistants, selles sanguinolentes, ballonnements abdominaux ou forte fièvre). On doit aviser les parents/tuteurs de signaler sans délai de tels symptômes.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Les effets carcinogènes et mutagènes de RotaTeq<sup>®</sup> et ses effets potentiels sur la fertilité n'ont pas été évalués.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** RotaTeq<sup>®</sup> est un vaccin destiné aux enfants et n'est pas indiqué chez les adultes. Il n'y a pas eu d'études menées sur l'administration du vaccin chez des femmes ni d'études toxicologiques sur le développement et sur la reproduction chez les animaux.

**Femmes qui allaitent :** Comme RotaTeq<sup>®</sup> est un vaccin destiné aux enfants et qu'il n'est pas indiqué chez les adultes, on ne dispose pas d'information sur l'innocuité du vaccin administré à des femmes qui allaitent.

**Enfants (6 semaines et plus) :** Il a été démontré que RotaTeq<sup>®</sup> est généralement bien toléré et efficace pour prévenir la gastro-entérite à rotavirus lorsqu'il est administré à des nourrissons de 6 à 32 semaines (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître le calendrier de vaccination recommandé).

RotaTeq<sup>®</sup> peut être administré aux nourrissons prématurés selon leur âge chronologique. L'innocuité et l'efficacité de RotaTeq<sup>®</sup> chez les nourrissons de moins de 6 semaines ou de plus de 32 semaines n'ont pas été établies.

**Personnes âgées :** RotaTeq<sup>®</sup> n'est pas indiqué chez les adultes.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables

Dans trois études cliniques contrôlées par placebo (étude 006, étude 007 et étude 009), on a évalué 71 725 nourrissons parmi lesquels 36 165 avaient été vaccinés au moyen de RotaTeq<sup>®</sup> et 35 560 avaient reçu le placebo. On a communiqué avec les parents/tuteurs aux jours 7, 14 et 42 après chaque dose du vaccin afin de déceler les cas d'intussusception et tout autre effet indésirable grave.

Le vaccin a été généralement bien toléré.

### Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre vaccin. Les renseignements sur les effets indésirables d'un vaccin qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au vaccin et leurs taux approximatifs.*

**Intussusception :** Dans une vaste étude clinique contrôlée par placebo intitulée REST (*Rotavirus Efficacy and Safety Trial*) [étude 006], au cours de laquelle 34 837 nourrissons ont été vaccinés et 34 788 ont reçu le placebo, RotaTeq<sup>®</sup> n'a pas été relié à une augmentation du risque d'intussusception comparativement au placebo (voir le tableau 1). On a effectué une surveillance active afin de dépister les cas potentiels d'intussusception aux jours 7, 14 et 42 après chaque dose et toutes les 6 semaines par la suite pour une période de 1 an après la première dose du vaccin. On n'a rapporté aucun cas confirmé d'intussusception au cours de la période de 42 jours suivant la première dose et il n'y a pas eu de concentration de cas parmi les sujets vaccinés, en aucun moment après chacune des doses. Après la période de surveillance de l'innocuité d'une durée de 1 an, 4 cas d'intussusception ont été rapportés chez des enfants qui avaient reçu le placebo au cours de l'étude.

**Tableau 1 – Cas confirmés d'intussusception chez les sujets vaccinés au moyen de RotaTeq<sup>®</sup> comparativement aux sujets ayant reçu le placebo au cours de l'étude REST**

	<b>RotaTeq<sup>®</sup> (n = 34 837)</b>	<b>Placebo (n = 34 788)</b>	<b>Risque relatif (IC à 95 %)</b>
Cas confirmés d'intussusception dans les 42 jours après chaque dose <sup>†</sup>	6	5	1,6 (0,4 à 6,4)
Cas confirmés d'intussusception dans les 365 jours après la première dose	13	15	0,9 (0,4 à 1,9)

<sup>†</sup> Risque relatif et intervalle de confiance à 95 % fondés sur les critères d'arrêt du recrutement séquentiel des groupes utilisés dans l'étude REST.

**Hématochézie :** Parmi les effets indésirables, on a rapporté une hématochézie (sang dans les selles) chez 0,6 % (39/6 130) des patients vaccinés et 0,6 % (34/5 560) des sujets ayant reçu le placebo dans les 42 jours suivant l'une ou l'autre des doses. Une hématochézie a été rapportée à titre d'effet indésirable grave chez < 0,1 % (4/36 150) des patients vaccinés et < 0,1 % (7/35 536) des sujets ayant reçu le placebo dans les 42 jours suivant l'une ou l'autre des doses.

**Effets indésirables graves :** On a observé des effets indésirables graves chez 2,4 % des sujets vaccinés au moyen de RotaTeq<sup>®</sup> comparativement à 2,6 % des sujets qui avaient reçu le placebo dans la période de 42 jours après une dose dans les études cliniques de phase III avec RotaTeq<sup>®</sup>. Les effets indésirables graves les plus souvent rapportés avec RotaTeq<sup>®</sup> comparativement au placebo sont présentés ci-dessous :

bronchiolite	(0,6 % pour RotaTeq <sup>®</sup> vs 0,7 % pour le placebo)
gastro-entérite	(0,2 % pour RotaTeq <sup>®</sup> vs 0,3 % pour le placebo)
pneumonie	(0,2 % pour RotaTeq <sup>®</sup> vs 0,2 % pour le placebo)
fièvre	(0,1 % pour RotaTeq <sup>®</sup> vs 0,1 % pour le placebo)
infection urinaire	(0,1 % pour RotaTeq <sup>®</sup> vs 0,1 % pour le placebo)

**Décès :** Cinquante-deux (52) décès ont été rapportés dans les études cliniques, soit 25 dans le groupe RotaTeq<sup>®</sup> et 27 dans le groupe placebo. La cause de décès la plus fréquente était le syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN), observé chez 8 sujets du groupe RotaTeq<sup>®</sup> et 9 du groupe placebo.

**Convulsions :** Le tableau 2 présente tous les cas de convulsions rapportés dans les études de phase III avec RotaTeq<sup>®</sup> (selon le groupe et l'intervalle après la dose).

**Tableau 2 – Cas de convulsions rapportés en fonction de l'intervalle après l'une ou l'autre des doses dans les études de phase III avec RotaTeq<sup>®</sup>**

Intervalle après la dose (jours)	1 à 7	1 à 14	1 à 42
RotaTeq <sup>®</sup>	10	15	33
Placebo	5	8	24

Des convulsions ont été rapportées à titre d'effets indésirables graves survenus chez < 0,1 % (27/36 150) des enfants vaccinés et < 0,1 % (18/35 536) des sujets ayant reçu le placebo (différence non significative). Dix cas de convulsions fébriles ont été rapportés à titre d'effets indésirables graves, 5 dans le groupe vaccin et 5 dans le groupe placebo.

**Maladie de Kawasaki :** Des cas de maladie de Kawasaki ont été rapportés dans les études cliniques de phase III chez < 0,1 % (5/36 150) des patients vaccinés et < 0,1 % (1/35 536) des sujets ayant reçu le placebo dans les 42 jours suivant l'une ou l'autre des doses (différence non significative sur le plan statistique).

**Effets indésirables recherchés expressément indépendamment du lien de causalité :**

Les parents/tuteurs des 11 711 nourrissons (6 138 sujets vaccinés au moyen de RotaTeq<sup>®</sup>) dans les trois études ont utilisé un carnet de vaccination pour consigner quotidiennement la température corporelle de l'enfant et tout épisode de diarrhée et de vomissements pendant la première semaine après chaque dose du vaccin. Le tableau 3 présente un sommaire de la fréquence de ces effets indésirables, indépendamment de la cause.



**Tableau 3 – Effets indésirables recherchés expressément au cours de la première semaine après les doses 1, 2 et 3 (rapport détaillé chez la cohorte concernant l’innocuité)**

Effets indésirables	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	RotaTeq®	Placebo	RotaTeq®	Placebo	RotaTeq®	Placebo
Température élevée*	n = 5 616 17,1 %	n = 5 077 16,2 %	n = 5 215 20,0 %	n = 4 725 19,4 %	n = 4 865 18,2 %	n = 4 382 17,6 %
Vomissements	n = 6 130 6,7 %	n = 5 560 5,4 %	n = 5 703 5,0 %	n = 5 173 4,4 %	n = 5 496 3,6 %	n = 4 989 3,2 %
Diarrhée	10,4 %	9,1 %	8,6 %	6,4 %	6,1 %	5,4 %

\* Température  $\geq 100,5$  °F (38,1 °C) : l'équivalent de la température rectale était obtenu par l'ajout de 1 degré Fahrenheit à la température auriculaire ou buccale et 2 degrés Fahrenheit à la température axillaire.

Bien que l'on ait observé une fréquence supérieure de température élevée chez les sujets vaccinés par rapport aux enfants ayant reçu le placebo dans l'étude 007, l'incidence de température élevée selon les données regroupées des études 006, 007 et 009 était comparable dans tous les groupes, comme on peut le voir dans le tableau 3.

**Comparaison de la fréquence des effets indésirables reliés au vaccin et au placebo :**

Les parents et les tuteurs de ces 11 711 nourrissons devaient aussi rapporter la présence de tout autre effet indésirable dans le carnet de vaccination pendant une période de 42 jours après chaque dose. Dans l'ensemble, on a observé des effets indésirables reliés au vaccin ou au placebo chez 47 % des nourrissons ayant reçu RotaTeq® et chez 45,8 % des sujets ayant reçu le placebo. Les effets indésirables les plus courants rapportés à une fréquence supérieure dans le groupe vaccin comparativement au groupe placebo ont été la fièvre (20,9 %), la diarrhée (17,6 %) et les vomissements (10,1 %).

Le tableau 4 présente les effets indésirables reliés au vaccin observés chez les nourrissons vaccinés au moyen de RotaTeq® à une fréquence d'au moins 0,3 % supérieure à celle notée chez les sujets ayant reçu le placebo.

**Tableau 4 – Effets indésirables (incidence  $\geq 1$  %) observés chez les nourrissons vaccinés au moyen de RotaTeq® à une fréquence d'au moins 0,3 % supérieure à celle notée chez les sujets ayant reçu le placebo**

Effets indésirables	Vaccin (%)	Placebo (%)
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>		
Diarrhée	17,6	15,1
Vomissements	10,1	8,2
<i>Troubles généraux ou au site d'administration</i>		
Fièvre	20,9	18,7

L'administration d'autres vaccins homologués était permise dans toutes les études. L'innocuité de RotaTeq<sup>®</sup> administré de façon concomitante avec des vaccins homologués prédéterminés, tels le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b et le vaccin contre l'hépatite B, le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (acellulaire) [DCaT], le vaccin inactivé contre la poliomyélite (VPI), le vaccin antipneumococcique conjugué et des vaccins hexavalents, a été évaluée dans les 3 études de phase III contrôlées par placebo. Au cours d'études contrôlées ultérieures, on a évalué l'innocuité et l'immunogénicité de RotaTeq<sup>®</sup> administré de façon concomitante avec le vaccin oral contre la poliomyélite, le vaccin antiméningococcique C conjugué et le vaccin hexavalent. L'administration concomitante de RotaTeq<sup>®</sup> avec ces vaccins a été bien tolérée dans ces études. En règle générale, la fréquence des effets indésirables a été similaire, que les vaccins aient été administrés de façon concomitante ou avec un placebo.

**Autres effets indésirables :** Dans l'ensemble, la fréquence globale des otites moyennes et des bronchospasmes a été plus élevée chez les sujets vaccinés que chez ceux ayant reçu le placebo (14,5 % vs 13,0 % et 1,1 % vs 0,7 %, respectivement); cependant, dans les cas considérés par l'investigateur de l'étude comme reliés au vaccin ou au placebo, l'incidence était la même dans les deux groupes à la fois pour l'otite moyenne (0,3 %) et le bronchospasme (< 0,1 %).

**Innocuité chez les nourrissons prématurés :** Dans l'étude REST, on a administré RotaTeq<sup>®</sup> ou un placebo à 2 070 nourrissons prématurés (25 à 36 semaines d'âge gestationnel, âge médian : 34 semaines) selon leur âge en semaines depuis leur naissance. Tous les nourrissons prématurés ont été suivis en vue de déceler des effets indésirables graves et un sous-groupe de 308 nourrissons ont été suivis en vue de déceler tout effet indésirable. On a rapporté 4 décès tout au long de l'étude, 2 parmi les nourrissons vaccinés (1 cas de SMSN et 1 cas d'accident de la route) et 2 parmi les sujets ayant reçu le placebo (1 cas de SMSN et 1 de cause inconnue). Aucun cas d'intussusception n'a été rapporté. Des effets indésirables graves sont survenus chez 5,5 % des nourrissons vaccinés et 5,8 % des sujets ayant reçu un placebo. L'effet indésirable grave le plus fréquent était une bronchiolite rapportée chez 1,4 % des nourrissons vaccinés et 2,0 % des sujets ayant reçu le placebo. On a demandé aux parents/tuteurs de consigner quotidiennement la température corporelle de l'enfant et tout épisode de vomissements et de diarrhée pendant la première semaine après chaque dose du vaccin. Le tableau 5 présente la fréquence de ces effets indésirables et de l'irritabilité au cours de la première semaine après chacune des trois doses.

**Tableau 5 – Effets indésirables recherchés expressément au cours de la première semaine après les doses 1, 2 et 3 chez les nourrissons prématurés**

Effets indésirables	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	RotaTeq <sup>®</sup>	Placebo	RotaTeq <sup>®</sup>	Placebo	RotaTeq <sup>®</sup>	Placebo
	n = 127	n = 133	n = 124	n = 121	n = 115	n = 108
Température élevée*	18,1 %	17,3 %	25,0 %	28,1 %	14,8 %	20,4 %
	n = 154	n = 154	n = 137	n = 137	n = 135	n = 129
Vomissements	5,8 %	7,8 %	2,9 %	2,2 %	4,4 %	4,7 %
Diarrhée	6,5 %	5,8 %	7,3 %	7,3 %	3,7 %	3,9 %
Irritabilité	3,9 %	5,2 %	2,9 %	4,4 %	8,1 %	5,4 %

\* Température  $\geq 100,5$  °F (38,1 °C) : l'équivalent de la température rectale était obtenu par l'ajout de 1 degré Fahrenheit à la température auriculaire ou buccale et 2 degrés Fahrenheit à la température axillaire.

### **Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques**

On a observé une rhinopharyngite chez 0,6 % des nourrissons vaccinés et 0,3 % des sujets ayant reçu un placebo; il s'agit du seul effet indésirable moins fréquent (incidence < 1 %) relié au vaccin qui ait été rapporté à une fréquence d'au moins 0,3 % supérieure chez les nourrissons vaccinés que chez les sujets ayant reçu le placebo.

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques**

Comme aucune analyse de laboratoire n'a été effectuée de façon systématique au cours des études cliniques, on ne dispose pas de données concernant les anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire.

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'homologation de RotaTeq<sup>®</sup>. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire dans une population dont on ne connaît pas la taille, il est impossible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au vaccin.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** Angioedème, urticaire

**Troubles du système immunitaire :** Réaction anaphylactique

**Infections et infestations :** Maladie de Kawasaki

**Troubles gastro-intestinaux :** Gastro-entérite avec excrétion du virus contenu dans le vaccin chez des nourrissons présentant une immunodéficiência combinée grave. Intussusception : une augmentation des cas rapportés d'intussusception dans les 1 à 7 jours suivant la vaccination a été observée, en particulier après l'administration de la 1<sup>re</sup> dose.

### **Études de pharmacovigilance**

#### **Étude de surveillance de l'innocuité après la commercialisation du produit**

Dans une étude d'observation prospective réalisée aux États-Unis après la commercialisation du vaccin à l'aide d'une vaste base de données renfermant les demandes de remboursement pour frais médicaux, le risque d'intussusception ou de maladie de Kawasaki ayant nécessité une consultation au service des urgences ou une hospitalisation dans les 30 jours suivant l'administration de toute dose du vaccin a été évalué chez 85 150 nourrissons ayant reçu au moins une dose de RotaTeq<sup>®</sup>. Les dossiers médicaux ont été analysés pour confirmer les diagnostics. De plus, l'innocuité globale du vaccin a été suivie en effectuant une recherche électronique sur toutes les consultations au service des urgences et les hospitalisations dans la base de données informatisée des dossiers médicaux. L'étude comptait également un comité externe et indépendant de surveillance de l'innocuité.

Pendant la période de suivi de 30 jours suivant la vaccination, on n'a observé aucune différence statistiquement significative quant aux taux d'intussusception ou de maladie de Kawasaki, comparativement aux taux de base prévus. On a également comparé le risque de ces effets indésirables durant la période de suivi de 30 jours chez des nourrissons recevant RotaTeq<sup>®</sup> (n = 85 150; 17 433 personnes-années de suivi) et des nourrissons d'un groupe témoin parallèle

ayant reçu le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (acellulaire) [DCaT], mais non RotaTeq<sup>®</sup> (n = 62 617; 12 339 personnes-années de suivi). Six cas confirmés d'intussusception ont été observés parmi les nourrissons vaccinés au moyen de RotaTeq<sup>®</sup>, comparativement à cinq cas dans le groupe témoin parallèle ayant reçu le vaccin DCaT (risque relatif = 0,8; IC à 95 % : 0,22 à 3,52). Les dossiers médicaux ont confirmé un seul cas de maladie de Kawasaki parmi les nourrissons vaccinés au moyen de RotaTeq<sup>®</sup> et un seul cas parmi ceux du groupe témoin parallèle ayant reçu le vaccin DCaT (risque relatif = 0,7; IC à 95 % : 0,01 à 55,56). Le comité de surveillance de l'innocuité n'a décelé aucun problème particulier dans les analyses d'innocuité générale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Étude du Vaccine Safety Datalink**

Une autre étude a été réalisée aux États-Unis par le Vaccine Safety Datalink (une collaboration conjointe entre les Centers for Disease Control and Prevention et huit organismes de gestion intégrée des soins de santé). Cette étude visait à évaluer le taux d'intussusception 1 à 7 jours ou 1 à 30 jours après l'administration du vaccin à 850 293 enfants ayant reçu au moins une dose de RotaTeq<sup>®</sup>. Aucune hausse statistiquement significative du risque d'intussusception n'a été constatée dans ce groupe après toute dose ou après la première dose 1 à 7 jours ou 1 à 30 jours après la vaccination, comparativement au groupe témoin parallèle n'ayant pas reçu le vaccin.

### **Analyse d'une série de cas d'intussusception signalés en Australie**

Une analyse, utilisant une méthode de série de cas auto-contrôlés, a été effectuée auprès de nourrissons australiens vaccinés entre juin 2007 et décembre 2009 afin d'évaluer les cas d'intussusception survenus dans les 21 jours suivant toute dose administrée de vaccins contre le rotavirus. Les données provisoires de cette étude indiquent la probabilité d'une légère augmentation du risque d'intussusception après l'administration de la première dose de RotaTeq<sup>®</sup> (IR de 4,12; IC à 95 % : 1,26 à 13,48; p = 0,02). Cette étude a également permis de mettre en évidence la probabilité d'un risque élevé au cours des 8 à 21 jours suivant l'administration de la première dose du vaccin RotaTeq<sup>®</sup>.

### **Programme PRISM**

L'association temporelle entre l'administration du vaccin RotaTeq<sup>®</sup> et les cas d'intussusception a été évaluée par le programme PRISM (*Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring*), un programme de surveillance électronique active de trois régimes d'assurance santé des États-Unis.

On a évalué l'administration de plus de 1,2 million de doses du vaccin RotaTeq<sup>®</sup> (dont 507 000 premières doses) à des nourrissons âgés de 5 à 36 semaines. De 2004 à 2011, les cas potentiels d'intussusception (en milieu hospitalier ou au service des urgences) ainsi que les cas d'exposition au vaccin ont été repérés grâce à un processus électronique et à des codes diagnostiques. On a étudié les dossiers médicaux afin de confirmer les cas d'intussusception et l'état de vaccination.

Des protocoles d'études de cohortes et des périodes de risque des cas auto-contrôlés (avec ajustements en fonction de l'âge) ont été utilisés afin d'évaluer le risque d'intussusception. Les intervalles de risque évalués étaient 1 à 7 jours et 1 à 21 jours après la vaccination.

On a observé des cas d'intussusception en association temporelle avec RotaTeq<sup>®</sup> durant les 21 jours suivant l'administration de la première dose du vaccin, avec une concentration des cas

au cours des 7 premiers jours. Selon les résultats de l'analyse, il y aurait, dans les 21 jours suivant l'administration de la première dose de RotaTeq<sup>®</sup>, environ 1 à 1,5 cas excédentaire d'intussusception par 100 000 nourrissons américains vaccinés. On a estimé qu'aux États-Unis, le taux de base d'hospitalisations attribuables à l'intussusception au cours de la première année de vie était d'environ 34 cas par 100 000 nourrissons.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses connues (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Utilisation avec d'autres vaccins).

Les traitements immunosuppresseurs peuvent réduire la réponse immunitaire aux vaccins. L'interaction potentielle de ces traitements avec RotaTeq<sup>®</sup> n'est pas connue.

### **Utilisation avec d'autres vaccins**

Dans les études cliniques, RotaTeq<sup>®</sup> a été administré avec d'autres vaccins pédiatriques utilisés systématiquement. La réponse immunitaire à la suite de l'administration concomitante de RotaTeq<sup>®</sup> et du vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (acellulaire) [DCaT], du vaccin contre la poliomyélite (inactivé) [VPI], du vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), du vaccin contre l'hépatite B et du vaccin antipneumococcique conjugué a été étudiée chez un sous-groupe de l'étude 006. Les réponses immunitaires contre les vaccins mentionnés n'ont pas été affectées par l'administration de RotaTeq<sup>®</sup>.

Dans des études contrôlées ultérieures, on a évalué l'innocuité et l'immunogénicité de RotaTeq<sup>®</sup> administré de façon concomitante avec le vaccin antiméningococcique C conjugué ou le vaccin hexavalent (DCaT, VPI, Hib et hépatite B).

Dans l'étude sur l'administration concomitante de RotaTeq<sup>®</sup> avec le vaccin hexavalent, on a évalué la réponse immunitaire au polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) [polyribosylribitol phosphate ou PRP] et à l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs). L'administration concomitante de RotaTeq<sup>®</sup> n'a pas affecté la réponse immunitaire au PRP et à l'AgHBs.

Dans l'étude sur l'administration concomitante de RotaTeq<sup>®</sup> avec le vaccin antiméningococcique C conjugué, on a évalué la réponse au méningocoque du groupe C. L'administration concomitante de RotaTeq<sup>®</sup> n'a pas affecté la réponse immunitaire au méningocoque du groupe C.

Les résultats d'une étude distincte indiquent que l'administration concomitante de RotaTeq<sup>®</sup> et du vaccin oral contre la poliomyélite (VPO) ne modifie pas la réponse immunitaire aux antigènes du virus de la poliomyélite, mais qu'elle pourrait réduire la réponse à RotaTeq<sup>®</sup>. La réponse immunitaire à RotaTeq<sup>®</sup> n'est pas modifiée lorsque le VPO est administré deux semaines après RotaTeq<sup>®</sup>.

L'administration concomitante de RotaTeq<sup>®</sup> et de ces vaccins pédiatriques a été bien tolérée.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

ADMINISTRER PAR VOIE ORALE SEULEMENT. NE PAS INJECTER.

### Dose recommandée et ajustement de la posologie

Le calendrier de vaccination des nourrissons comporte trois doses, administrées par voie orale, du vaccin liquide RotaTeq<sup>®</sup> prêt à utiliser.

La première dose de RotaTeq<sup>®</sup> doit être administrée à l'âge de 6 à 12 semaines et les autres doses à intervalles de 4 à 10 semaines entre les administrations, ce qui inclut un calendrier d'immunisation à 2, 4 et 6 mois.

Il n'y a aucune restriction quant à la consommation d'aliments ou de liquides, y compris le lait maternel, avant ou après l'administration de RotaTeq<sup>®</sup>.

RotaTeq<sup>®</sup> peut être administré à des nourrissons prématurés selon leur âge chronologique.

Si la dose administrée est incomplète, indépendamment de la raison (p. ex., le nourrisson crache ou régurgite le vaccin), il n'est pas recommandé de donner une autre dose. Le nourrisson doit recevoir les doses restantes selon le calendrier prévu.

### Administration

Chaque dose est présentée dans un tube doseur en plastique souple sans latex muni d'un bouchon dévissable permettant d'administrer le vaccin directement dans la bouche de l'enfant. Le tube doseur est présenté dans un sachet.

Pour administrer le vaccin



Déchirez le sachet et retirez le tube doseur.



Enlevez le liquide qui se trouve dans l'embout distributeur en tenant le tube à la verticale et en tapotant le bouchon.



L'ouverture du tube doseur se fait en deux temps :

1. Percez l'embout distributeur en tournant le bouchon dans le **sens des aiguilles d'une montre** jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de jeu entre l'embout et le bouchon.



2. Enlevez le bouchon en le tournant dans le **sens contraire des aiguilles d'une montre**.



Administrez la dose en versant doucement le liquide dans la bouche du nourrisson vers l'intérieur de la joue jusqu'à ce que le tube doseur soit vide. (Il peut rester une goutte dans l'embout du flacon doseur.)

Jetez le tube vide et le bouchon dans un récipient approuvé pour déchets biologiques, conformément aux règlements locaux.

### **Utilisation avec d'autres vaccins**

Pour les renseignements concernant l'utilisation concomitante de RotaTeq<sup>®</sup> et d'autres vaccins pédiatriques homologués, voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Utilisation avec d'autres vaccins.

### **Reconstitution**

On doit administrer le vaccin par voie orale sans le mélanger à d'autres vaccins ou solutions. Ne pas reconstituer ni diluer.

### **SURDOSAGE**

On a rapporté l'administration de doses plus élevées que la dose recommandée de RotaTeq<sup>®</sup>. En règle générale, le profil des effets indésirables signalés dans les cas de surdosage a été comparable à celui observé avec les doses recommandées de RotaTeq<sup>®</sup>.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le rotavirus est la principale cause de gastro-entérite aiguë grave chez les nourrissons et les jeunes enfants dans les pays industrialisés et les pays en voie de développement. En l'absence d'un traitement précoce au moyen de l'administration de liquides par voie orale ou intraveineuse, la gastro-entérite à rotavirus peut causer une déshydratation potentiellement fatale<sup>1</sup>. D'autres virus peuvent causer une gastro-entérite, mais il a été démontré que le rotavirus est directement responsable de la majorité des cas de gastro-entérite nécessitant des soins médicaux<sup>2,3</sup>.

La gastro-entérite à rotavirus est une maladie universelle qui touche plus de 95 % des nourrissons et des jeunes enfants avant l'âge de 5 ans, indépendamment de leur statut socio-économique ou des conditions environnementales<sup>4</sup>. Comme presque tous les enfants sont infectés par le rotavirus tôt dans la vie, le nombre de consultations au bureau du médecin et d'hospitalisations reliées à cet agent pathogène a un impact important sur l'utilisation des ressources de soins de santé<sup>5,6</sup>. La gastro-entérite à rotavirus a un caractère saisonnier dans les climats tempérés, les épidémies survenant durant l'hiver, et est généralement endémique dans les zones tropicales et subtropicales<sup>7,8</sup>.

Le rotavirus est physiquement résistant et peut survivre sur les objets pendant plus de 60 minutes<sup>9,10</sup>. La voie féco-orale est considérée comme le principal mode de transmission du rotavirus, bien que d'autres voies entrent probablement aussi en jeu, comme l'indique le fait que l'infection par le rotavirus est très répandue et que la transmission féco-orale n'est pas démontrée dans tous les cas<sup>9</sup>.

Dans l'ensemble, on estime que 138 millions d'enfants contractent une gastro-entérite à rotavirus chaque année, entraînant 25 millions de consultations médicales, 2,1 millions d'hospitalisations et entre 352 000 et 592 000 décès<sup>11</sup>. Aux États-Unis, on estime à 3,5 millions le nombre d'enfants qui contractent une gastro-entérite à rotavirus chaque année, entraînant 500 000 consultations au cabinet du médecin, 55 000 hospitalisations et entre 20 et 102 décès<sup>1,7,11,12</sup>. Le taux le plus élevé d'hospitalisations survient chez les nourrissons et les jeunes enfants de 6 à 35 mois<sup>13,14</sup>.

Le rotavirus est responsable d'environ 28 % à 78 % des hospitalisations en raison d'une diarrhée chez les jeunes enfants à l'échelle mondiale, indépendamment de la région géographique et de la saison<sup>13,15,16-20</sup>. Aux États-Unis, 1 enfant sur 8 doit consulter un médecin et 1 sur 73 est hospitalisé en raison d'une gastro-entérite à rotavirus avant l'âge de 5 ans<sup>11,12</sup>.

De même, au Canada, la diarrhée reliée au rotavirus est une importante cause d'utilisation des ressources de soins de santé, notamment l'hospitalisation<sup>2,13</sup>. Dans une étude démographique prospective menée dans la région de Toronto, entre 1 sur 106 et 1 sur 160 enfants sont hospitalisés avant l'âge de 5 ans en raison d'une infection par le rotavirus<sup>13</sup>. Le taux réel d'hospitalisations pourrait être plus élevé que ces estimations puisque les consultations au service d'urgence et les hospitalisations de courte durée n'ont pas été totalement évaluées dans cette étude<sup>13</sup>.

Selon deux études distinctes menées au cours de différentes saisons d'infections par le rotavirus, environ 78 % des épisodes de gastro-entérite chez de jeunes enfants hospitalisés au cours de la période de prévalence maximale, soit en hiver et au printemps, étaient attribuables au



rotavirus<sup>13,15</sup>. Parmi les enfants hospitalisés, la fréquence des vomissements lors de l'admission et le pourcentage des patients qui avaient besoin d'une réhydratation par voie intraveineuse étaient plus élevés chez ceux qui avaient des résultats positifs au test de dépistage du rotavirus que chez ceux qui avaient des résultats négatifs<sup>15</sup>. En plus des hospitalisations, l'infection par le rotavirus est responsable de consultations au cabinet du pédiatre et, dans ces cas, plus de 20 % des enfants doivent se rendre à l'hôpital pour y recevoir des soins additionnels<sup>3</sup>.

Selon une étude menée récemment dans la région de Toronto visant à évaluer les cas de diarrhée reliée au rotavirus dans les services d'urgence, les cabinets de pédiatres et les garderies, la durée moyenne de la maladie a varié de 5,8 à 6,1 jours<sup>3,13</sup>.

Bien que le nombre de décès attribuables à une infection par le rotavirus puisse être sous-estimé parce que le dépistage du rotavirus n'est pas effectué de façon systématique, le nombre de décès au Canada correspond proportionnellement au nombre estimé aux États-Unis, soit entre 20 et 102 décès annuellement<sup>2,21,22</sup>.

Les adultes qui sont en contact avec des nourrissons infectés présentent un risque particulièrement élevé d'infection par le rotavirus<sup>9</sup>. Les données de deux études canadiennes récentes ont montré que les taux de diarrhée chez les membres d'une même famille dans les 2 semaines avant et après une exposition à des cas de diarrhée reliée au rotavirus chez des enfants < 3 ans étaient les suivants : 65 % à 74 % chez d'autres enfants de moins de 3 ans, 38 % à 43 % chez les personnes de 3 à 18 ans et 29 % à 35 % chez les sujets de plus de 18 ans<sup>3,13</sup>.

### **Mode d'action**

La protection conférée par une infection naturelle par le rotavirus est en grande partie spécifique de sérotypes. Les sérotypes G1, G2, G3, G4 et P1A[8] du rotavirus humain ont été choisis pour la fabrication de RotaTeq<sup>®</sup> car ils ont causé près de 90 % des infections par le rotavirus en Amérique du Nord, en Europe et en Australie et plus de 88 % des infections par le rotavirus dans le monde entre 1973 et 2003<sup>23,24</sup>. Dans la région de Toronto, la plupart des souches de rotavirus décelées dans des échantillons de selles entre novembre 1997 et juin 1998 étaient de sérotypes G1 (65 %) et G2 (31 %), avec quelques cas sporadiques reliés aux sérotypes G3, G4 et G9<sup>25</sup>. Le mécanisme immunologique exact par lequel RotaTeq<sup>®</sup> confère une protection contre la gastro-entérite à rotavirus n'est pas connu. Des études laissent présumer que la combinaison de plusieurs facteurs serait importante dans l'établissement d'une immunité contre le rotavirus, notamment la production d'anticorps neutralisants contre les protéines G de la capsid virale externe, les IgA sériques et sécrétaires et d'autres réponses locales au niveau des muqueuses (voir Immunogénicité).

**Immunogénicité :** Aucun lien entre la production d'anticorps contre les rotavirus contenus dans RotaTeq<sup>®</sup> et la protection contre la gastro-entérite à rotavirus n'a encore été établi. Cependant, RotaTeq<sup>®</sup> déclenche la production d'anticorps qui neutralisent les sérotypes G1, G2, G3, G4 et P1A[8] du rotavirus humain. Dans les études cliniques de phase III, 92,9 % à 100 % des sujets vaccinés au moyen de RotaTeq<sup>®</sup> ont présenté une augmentation significative des titres sériques d'IgA anti-rotavirus après avoir reçu les trois doses du vaccin.

## STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Au cours de l'entreposage et du transport, le vaccin doit être réfrigéré et conservé à une température se situant entre 2 °C et 8 °C. Craint la lumière. Le vaccin doit être utilisé avant la date de péremption.

RotaTeq<sup>®</sup> doit être administré le plus tôt possible après son retrait du réfrigérateur. Lorsqu'il n'est pas réfrigéré, le vaccin ne doit pas être exposé au gel et doit être conservé à une température de 25 °C ou moins. Dans ces conditions, on peut différer la vaccination pour une période maximale de 4 heures. Pour de plus amples renseignements concernant la stabilité du vaccin dans des conditions autres que celles qui sont recommandées, veuillez téléphoner au 1-800-567-2594. Il faut jeter le vaccin non utilisé dans un récipient approuvé pour déchets biologiques, conformément aux règlements locaux.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### **Formes posologiques**

RotaTeq<sup>®</sup> (vaccin pentavalent oral à virus vivant contre le rotavirus) est offert sous forme de solution stérile, pour administration orale, dans un tube à dose unique. La solution, de couleur jaune pâle et transparente, peut prendre une teinte rosée.

### **Composition**

Chaque dose de 2 mL renferme :

**Ingrédients actifs :** Souches réassorties des rotavirus humain-bovin des sérotypes G1, G2, G3, G4 et P1A[8]. Les quantités minimales de souches réassorties par dose à la fin de la durée de validité du vaccin sont les suivantes :

G1	2,2 × 10 <sup>6</sup> unités infectieuses
G2	2,8 × 10 <sup>6</sup> unités infectieuses
G3	2,2 × 10 <sup>6</sup> unités infectieuses
G4	2,0 × 10 <sup>6</sup> unités infectieuses
P1A[8]	2,3 × 10 <sup>6</sup> unités infectieuses

### **Autres ingrédients**

#### *Excipients*

Sucrose	1 080 mg
Citrate de sodium dihydraté	127 mg
Phosphate de sodium monobasique monohydraté	29,8 mg
Hydroxyde de sodium	2,75 mg
Polysorbate 80	0,17 à 0,86 mg
Diluant et milieu de culture cellulaire	15 % (vol/vol)

Les souches réassorties sont mises en suspension dans une solution stabilisatrice tamponnée. Le vaccin ne renferme ni agent de conservation ni thimérol.

### *Composants résiduels issus du processus de fabrication*

Les souches réassorties sont cultivées sur cellules Vero au moyen de méthodes de culture tissulaire standard, en l'absence d'agents antifongiques. Le contenu en ADN cellulaire résiduel par dose du vaccin est inférieur à la limite supérieure recommandée (100 mcg/dose) par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour les vaccins administrés par voie orale. Le vaccin peut également contenir des traces de sérum de veau fœtal.

Des fragments d'ADN du circovirus porcin (CVP) des types 1 et 2 ont été détectés dans RotaTeq<sup>®</sup>. Les matières d'origine porcine utilisées dans la fabrication du vaccin sont responsables de la présence de ces fragments d'ADN. Aucun cas de maladie attribuable au CVP-1 ou au CVP-2 n'a été observé chez l'humain.

### **Conditionnement**

RotaTeq<sup>®</sup> est offert dans un tube doseur en plastique souple (polyéthylène basse densité) de 4 mL pour administration orale contenant une dose unique de 2 mL et muni d'un bouchon en plastique (polyéthylène haute densité) dévissable. Le tube doseur est présenté dans un sachet. Le contenant et l'embout distributeur ne contiennent pas de latex.

RotaTeq<sup>®</sup> est offert en boîte de 1 ou 10 tubes doseurs à dose unique.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : vaccin pentavalent oral à virus vivant contre le rotavirus

#### Caractéristiques du produit

RotaTeq<sup>®</sup> est un vaccin pentavalent oral à virus vivant indiqué pour la prévention de la gastro-entérite à rotavirus. Ce vaccin renferme 5 souches réassorties de rotavirus vivant. Les souches mères des souches virales réassorties ont été isolées chez des hôtes humains et bovins. Quatre des souches virales réassorties expriment une des protéines VP7 (sérotypes G1, G2, G3 ou G4) de la capsid virale externe des souches mères du rotavirus humain et la protéine de fixation VP4 (sérotypes P7[5]) de la souche mère du rotavirus bovin. La cinquième souche virale réassortie exprime la protéine de fixation VP4 (sérotypes P1A[8]) de la souche mère du rotavirus humain et la protéine VP7 (sérotypes G6) de la capsid virale externe de la souche mère du rotavirus bovin (voir le tableau 6).

Tableau 6

Nom de la souche réassortie	Souches mères du rotavirus humain et composition protéinique de la capsid externe	Souche mère du rotavirus bovin et composition protéinique de la capsid externe	Composition protéinique de la capsid externe des souches réassorties (Composant du rotavirus humain en caractères gras)
G1	WI79 – G1, P1A[8]	WC3 – G6, P7[5]	<b>G1</b> , P7[5]
G2	SC2 – G2, P2A[6]		<b>G2</b> , P7[5]
G3	WI78 – G3, P1A[8]		<b>G3</b> , P7[5]
G4	BrB – G4, P2A[6]		<b>G4</b> , P7[5]
P1A[8]	WI79 – G1, P1A[8]		G6, <b>P1A[8]</b>

## ÉTUDES CLINIQUES

### Données démographiques et protocole des études

**Tableau 7 – Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques portant sur une indication en particulier**

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et calendrier d'administration	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
006 (REST)	Étude multicentrique, à double insu et à insu interne, avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Plage des concentrations à l'autorisation de sortie <sup>¶</sup> G1-4, P1A[8] : 6,72 à 12,4 × 10 <sup>7</sup> UI <sup>†</sup> /dose  Orale 3 doses de 2 mL selon le calendrier suivant : – Jour 1 – Jours 28 à 70 après la 1 <sup>re</sup> dose – Jours 28 à 70 après la 2 <sup>e</sup> dose	69 274  Vaccin : 34 644  Placebo : 34 630	Vaccin : 9,8 semaines (3 à 13 semaines)  Placebo : 9,8 semaines (1 à 16 semaines)	Vaccin : Garçons – 17 586 (50,8 %)  Placebo : Garçons – 17 529 (50,6 %)
007 (Confirmation de la dose)	Étude multicentrique, à double insu et à insu interne, avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Plage des concentrations à l'autorisation de sortie <sup>¶</sup> G1-4, P1A[8] : ~1,1 × 10 <sup>7</sup> UI <sup>†</sup> /dose  Orale 3 doses de 2 mL selon le calendrier suivant : – Jour 1 – Jours 28 à 70 après la 1 <sup>re</sup> dose – Jours 28 à 70 après la 2 <sup>e</sup> dose	1 312  Vaccin : 651  Placebo : 661	Vaccin : 10,1 semaines (6 à 13 semaines)  Placebo : 9,1 semaines (6 à 13 semaines)	Vaccin : Garçons – 347 (53,3 %)  Placebo : Garçons – 338 (51,1 %)

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et calendrier d'administration	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
009 (Constance des lots)	Étude multicentrique, à double insu et à insu interne, avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Plage des concentrations à l'autorisation de sortie <sup>¶</sup> G1-4, P1A[8] : 6,91 à 8,81 × 10 <sup>7</sup> UI <sup>†</sup> / souche réassortie  Orale 3 doses de 2 mL selon le calendrier suivant : – Jour 1 – Jours 28 à 70 après la 1 <sup>re</sup> dose – Jours 28 à 70 après la 2 <sup>e</sup> dose	793  Vaccin* : 680  Placebo : 113	Vaccin* : 9,9 semaines (7 à 14 semaines)  Placebo : 9,9 semaines (8 à 12 semaines)	Vaccin* : Garçons – 356 (52,4 %)  Placebo : Garçons – 70 (61,9 %)

<sup>¶</sup> Les chiffres représentent la puissance globale par dose des 5 souches virales réassorties.

<sup>†</sup> Unités infectieuses

\* Lots combinés

## Résultats des études

**Efficacité :** Dans l'ensemble, 71 942 nourrissons en bonne santé ont été répartis au hasard dans le cadre de trois études cliniques de phase III contrôlées par placebo menées à l'échelle internationale. Les données démontrant l'efficacité de RotaTeq<sup>®</sup> dans la prévention de la gastro-entérite à rotavirus sont issues des dossiers de 6 983 de ces nourrissons aux États-Unis (y compris des nourrissons des populations Navajo et White Mountain Apache) et en Finlande qui ont participé à deux de ces études : l'étude REST (*Rotavirus Efficacy and Safety Trial*) et l'étude 007. La majorité des sujets (environ 68 %) inscrits dans ces études étaient de race blanche. Dans ces études, les évaluations de l'efficacité portaient sur 1) l'efficacité contre la gastro-entérite à rotavirus de toute intensité et 2) l'efficacité contre la gastro-entérite grave à rotavirus (voir le tableau 8).

Les répercussions sur le recours aux services de soins de santé en raison d'une gastro-entérite à rotavirus, y compris les hospitalisations et les consultations au service d'urgence, ont également été évaluées chez 68 038 nourrissons vaccinés au cours de l'étude REST et dans un sous-groupe de 20 736 nourrissons de la cohorte finlandaise répartis au hasard dans l'étude REST et ayant participé à l'étude de prolongation. Les nourrissons ont été suivis pendant une période maximale de deux ans au cours de l'étude REST et pendant une période maximale de trois ans après la vaccination dans le cadre de l'étude de prolongation. Aucune donnée sur l'innocuité n'a été recueillie pendant l'étude de prolongation. La réduction du nombre de visites systématiques chez un médecin et des jours de travail perdus par les parents/le tuteur légal a également été évaluée au cours de l'étude REST. Le vaccin a été administré selon un calendrier de 3 doses, la première dose étant administrée à l'âge de 6 à 12 semaines et les doses subséquentes à intervalles de 4 à 10 semaines. La troisième dose a été administrée à des nourrissons jusqu'à l'âge de 32 semaines. L'allaitement maternel et l'administration concomitante d'autres vaccins pédiatriques homologués, à l'exception du vaccin oral contre la poliomyélite (VPO), ont été permis dans toutes les études de phase III.

Selon la définition d'une gastro-entérite à rotavirus utilisée dans les études visant à déterminer l'efficacité du vaccin, les deux critères suivants devaient être respectés : 1) au moins trois (3) selles aqueuses ou plus molles que normalement dans une période de 24 heures ou des vomissements incoercibles, ou les deux et 2) la détection de l'antigène du rotavirus dans un échantillon de selles dans les 14 jours suivant l'apparition des symptômes.

Comme on peut le voir au tableau 8, RotaTeq<sup>®</sup> s'est révélé efficace contre la gastro-entérite à rotavirus de toute intensité et contre la gastro-entérite grave à rotavirus. Les analyses d'efficacité ont inclus les cas survenant au moins 14 jours après la troisième dose. Une gastro-entérite grave était définie par un indice numérique > 16 points sur une échelle de 24 points<sup>25</sup>. Le système de cotation permettait d'évaluer les manifestations cliniques de la gastro-entérite à rotavirus en tenant compte de la durée et de l'intensité de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée et des modifications comportementales. Le système de cotation a été validé de façon à correspondre à l'évaluation des médecins concernant l'intensité de ces signes et symptômes.

Au cours de la première saison d'infections par le rotavirus après la vaccination, on a observé un taux d'efficacité de 98,2 % contre les gastro-entérites graves causées par des rotavirus de type sauvage des sérotypes G1, G2, G3 et G4 contenus dans le vaccin et de 73,8 % contre les gastro-entérites à rotavirus de toute intensité (voir le tableau 8). Le vaccin a été spécialement conçu pour prévenir les gastro-entérites causées par des rotavirus des sérotypes G individuels contenus dans le vaccin (soit G1, G2, G3 et G4). Le rotavirus de sérotype P1A[8] a été ajouté au vaccin afin de conférer une protection croisée potentielle contre les rotavirus de sérotypes G autres que ceux contenus dans le vaccin mais qui seraient porteurs de la protéine P1A[8]. Selon des données limitées, l'efficacité contre une gastro-entérite de toute intensité causée par un rotavirus d'un sérotype G non contenu dans le vaccin (G9) a été de 74,1 %.

**Tableau 8 – Efficacité de RotaTeq<sup>®</sup> contre les gastro-entérites causées par un rotavirus d'un sérotype G contenu dans le vaccin (G1, G2, G3 ou G4) tout au long de la première saison d'infections à rotavirus après la fin de la vaccination**

Cas de gastro-entérite à rotavirus en fonction de l'intensité	(Nombre de cas/ Nombre de sujets évaluables)		% d'efficacité (IC à 95 %)
	RotaTeq <sup>®</sup>	Placebo	
Toute intensité			
G1-G4	97/2 758	369/2 869	73,8 (67,2 à 79,3)*
G1	85/2 757	339/2 860	75,0 (68,2 à 80,5)*
G2	6/2 755	17/2 856	63,4 (2,7 à 88,2)*
G3	3/2 754	7/2 850	55,6 (< 0 à 92,6)
G4	3/2 754	6/2 850	48,1 (< 0 à 91,6)
G9	1/2 754	4/2 849	74,1 (< 0 à 99,5)
Grave			
G1-G4	1/2 747	57/2 834	98,2 (89,6 à 100,0)*

\* Significatif du point de vue statistique

**Recours à l'hospitalisation, aux consultations au service d'urgence et aux consultations non urgentes pour les nourrissons :** RotaTeq<sup>®</sup> a permis de réduire le taux d'hospitalisations, de consultations au service d'urgence et de consultations non urgentes. La réduction des hospitalisations et des consultations au service d'urgence en raison d'une gastro-entérite causée par des rotavirus des sérotypes G1-G4 a été évaluée chez 68 038 nourrissons vaccinés pendant

l'étude REST (cohorte sur l'innocuité) et dans un sous-groupe de 20 736 nourrissons de la cohorte finlandaise répartis au hasard (20 732 nourrissons vaccinés) dans l'étude REST qui ont participé à l'étude de prolongation. Les nourrissons ont été suivis pendant deux ans au cours de l'étude REST et pendant trois ans après la vaccination dans le cadre de l'étude de prolongation. Au cours de la troisième année (RotaTeq<sup>®</sup> : n = 3 112; placebo : n = 3 126), on n'a observé aucun recours aux services de soins de santé en raison d'une gastro-entérite à rotavirus dans le groupe vaccin, et un seul recours (non identifiable) dans le groupe placebo. Le nombre de consultations non urgentes a également été évalué sur une période maximale de 2 ans après la vaccination dans la cohorte sur l'efficacité de l'étude REST (n = 5 673). Le tableau 9 présente le taux de réduction du recours aux services de soins de santé. Le tableau 10 présente la réduction du taux d'hospitalisations et de consultations au service d'urgence pour une gastro-entérite à rotavirus selon le sérotype identifié dans les échantillons de selles recueillis pendant l'étude REST et l'étude de prolongation.

**Tableau 9 – Nombre de recours aux services de soins de santé et taux de réduction des gastro-entérites causées par des rotavirus des sérotypes G contenus dans le vaccin dans l'étude REST et dans l'étude de prolongation regroupées**

Services de soins de santé	RotaTeq <sup>®</sup>	Placebo	Taux de réduction (%) (IC à 95 %)
Paramètre regroupé (hospitalisations et consultations au service d'urgence)*	28	493	94,4 (91,6 à 96,2)
Hospitalisations	13	226	94,3 (89,9 à 97,0)
Consultations au service d'urgence	15	267	94,4 (90,5 à 96,9)
Consultations non urgentes**	13	98	86,0 (73,9 à 92,5)

\* N = 68 038 nourrissons (34 035 dans le groupe vaccin et 34 003 dans le groupe placebo) suivis pendant une période maximale de 2 ans dans le cadre de l'étude REST. Au total, 20 732 nourrissons finlandais vaccinés pendant l'étude REST (10 367 patients vaccinés et 10 365 sujets ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant une période maximale de 3 ans après la vaccination dans le cadre de l'étude de prolongation. On n'a observé aucun cas identifiable de gastro-entérite à rotavirus ayant conduit à une hospitalisation ou à une consultation au service d'urgence au cours de l'année 3 de l'étude de prolongation, chez les 6 238 sujets vaccinés (3 112 patients vaccinés et 3 126 sujets ayant reçu le placebo).

\*\* N = 5 673 nourrissons (2 834 dans le groupe vaccin et 2 839 dans le groupe placebo) suivis pendant une période maximale de 2 ans dans le cadre de l'étude REST.

**Tableau 10 – Réduction du nombre d'hospitalisations ou de consultations au service d'urgence selon le sérotype G décelé dans les selles pendant une période maximale de 2 ans après la vaccination au cours de l'étude REST et pendant une période maximale de 3 ans après la vaccination au cours de l'étude de prolongation\***

Sérotype	RotaTeq <sup>®</sup> (n = 34 035)	Placebo (n = 34 003)	Taux de réduction (%) (IC à 95 %)
	Nombre d'hospitalisations et de consultations au service d'urgence		
G1	20	440	95,5 (92,8 à 97,2)
G2	2	11	81,9 (16,1 à 98,0)
G3	2	18	89,0 (53,3 à 98,7)
G4	4	24	83,4 (51,2 à 95,8)
G9	1	17	94,2 (62,2 à 99,9)

\* On n'a observé aucun cas identifiable de gastro-entérite à rotavirus ayant conduit à une hospitalisation ou une consultation au service d'urgence au cours de l'année 3.

Parmi les parents/tuteurs des 68 038 nourrissons évalués sur une période maximale de 2 ans dans l'étude REST, on a observé une réduction de 86,6 % en jours de travail perdus, soit 65 jours de travail perdus pour les parents/tuteurs des enfants vaccinés au moyen de RotaTeq<sup>®</sup> comparativement à 487 pour ceux des enfants ayant reçu le placebo.



### Efficacité entre les doses

La protection conférée par RotaTeq<sup>®</sup> contre la gastro-entérite à rotavirus de toute intensité causée par les sérotypes G1-G4 pendant l'intervalle entre les doses n'était pas statistiquement significative, comme l'ont démontré les résultats d'une analyse *a posteriori* auprès de la cohorte de l'étude REST utilisée pour évaluer l'efficacité clinique (n = 5 673 nourrissons).

Dans le cadre d'analyses *a posteriori* des données de l'étude REST (n = 68 038 nourrissons), on a évalué l'efficacité de RotaTeq<sup>®</sup> d'après la réduction du taux d'hospitalisations et de consultations au service d'urgence en raison d'une gastro-entérite à rotavirus causée par les sérotypes G1-G4 pendant l'intervalle entre les doses au cours de l'administration du calendrier vaccinal de trois doses. Le tableau 11 présente les résultats de ces analyses.

**Tableau 11 – Réduction des hospitalisations et des consultations au service d'urgence en raison d'une gastro-entérite à rotavirus pendant l'intervalle entre les doses au cours de l'administration du calendrier vaccinal de trois doses dans l'étude REST**

	RotaTeq <sup>®</sup> : n = 34 035 nourrissons; Placebo : n = 34 003 nourrissons	
	Au moins 14 jours après la 1 <sup>re</sup> dose jusqu'à la 2 <sup>e</sup> dose	Au moins 14 jours après la 2 <sup>e</sup> dose jusqu'à la 3 <sup>e</sup> dose
Sérotypes	G1-G4	G1-G4
Estimation de l'efficacité (%) [intervalle de confiance à 95 %]	100 [72,2-100]	90,9 [62,9-99,0]

**Efficacité au cours d'une deuxième saison d'infections par le rotavirus :** L'efficacité de RotaTeq<sup>®</sup> a persisté tout au long de la deuxième saison d'infections par le rotavirus après la vaccination. Dans un sous-groupe de 4 451 nourrissons évalués (2 173 ayant reçu RotaTeq<sup>®</sup> et 2 278 le placebo), on a rapporté un taux d'efficacité de 71,3 % contre les gastro-entérites de toute intensité causées par des rotavirus des sérotypes G contenus dans le vaccin, au cours des deux saisons d'infections par le rotavirus qui ont suivi la vaccination. L'efficacité de RotaTeq<sup>®</sup>, quant à la prévention des cas survenant seulement au cours de la deuxième saison après la vaccination, a été de 62,6 % (voir le tableau 12).

**Tableau 12 – Efficacité de RotaTeq<sup>®</sup> contre les gastro-entérites de toute intensité causées par des rotavirus des sérotypes G contenus dans le vaccin, au cours de la deuxième saison d'infections par le rotavirus après la vaccination**

	RotaTeq <sup>®</sup>	Placebo	% d'efficacité (IC à 95 %)
<b>Nombre de cas/Nombre de sujets évaluables</b>			
Cas de gastro-entérite à rotavirus survenant au cours des deux premières saisons après la vaccination	118/2 173	403/2 278	71,3 (64,7 à 76,9)
Cas de gastro-entérite à rotavirus survenant au cours de la deuxième saison seulement après la vaccination	36/813	88/756	62,6 (44,3 à 75,4)

**Innocuité et efficacité chez les nourrissons prématurés :** RotaTeq<sup>®</sup> a été généralement bien toléré et a prévenu la gastro-entérite à rotavirus chez les nourrissons nés prématurément. Dans une étude contrôlée par placebo, RotaTeq<sup>®</sup> ou un placebo a été administré à 2 070 nourrissons prématurés (25 à 36 semaines d'âge gestationnel, y compris 166 nourrissons de moins de 32 semaines d'âge gestationnel) selon leur âge chronologique. Dans un sous-groupe de 204 nourrissons vaccinés (99 dans le groupe vaccin), l'efficacité de RotaTeq<sup>®</sup>, au chapitre de la réduction de l'incidence de la gastro-entérite à rotavirus de toute intensité causée par les

sérotypes contenus dans le vaccin (G1-G4) au moins 14 jours après l'administration de la troisième dose et au cours de la première saison complète d'infections par le rotavirus, était de 70,3 % (IC à 95 % : < 0 à 94,7). Chez les 2 070 nourrissons vaccinés (1 007 dans le groupe vaccin) de l'étude REST, l'efficacité de RotaTeq<sup>®</sup>, au chapitre de la réduction du taux d'hospitalisations et de consultations au service d'urgence en raison d'une gastro-entérite à rotavirus causée par les sérotypes G1-G4 dès 14 jours jusqu'à 2 ans après l'administration de la troisième dose, était de 100 % (IC à 95 % : 74 à 100) [voir le tableau 13]. De même, l'efficacité du vaccin, au chapitre de la réduction du taux d'hospitalisations et des consultations au service d'urgence en raison d'une gastro-entérite à rotavirus causée par tout sérotype, dès 14 jours jusqu'à 2 ans après l'administration de la troisième dose, était de 100 % (IC à 95 % : 82 à 100).

**Tableau 13 – Efficacité de RotaTeq<sup>®</sup> chez des nourrissons prématurés**

<b>Réduction de l'incidence de la gastro-entérite à rotavirus de toute intensité causée par les sérotypes G1-G4 contenus dans le vaccin au cours d'une saison complète d'infections à rotavirus après la vaccination dans l'étude REST</b>		
<b>RotaTeq<sup>®</sup></b>	<b>Placebo</b>	<b>Efficacité (%)</b>
<b>Nombre de cas/Nombre de sujets évaluable</b>		
3/75	10/78	70,3
<b>Réduction des hospitalisations et des consultations au service d'urgence en raison d'une gastro-entérite à rotavirus causée par les sérotypes G1-G4 pendant une période allant jusqu'à 2 ans après la vaccination dans l'étude REST</b>		
<b>RotaTeq<sup>®</sup></b>	<b>Placebo</b>	<b>Taux de réduction (%)</b>
<b>Nombre d'hospitalisations et de consultations au service d'urgence/Nombre de sujets évaluable</b>		
0/764	15/817	100

## EFFICACITÉ DU VACCIN

Les résultats de trois études ayant évalué l'efficacité après homologation du produit sont présentés au tableau 14. L'analyse des demandes de remboursement aux États-Unis (É.-U.) a fait état d'une diminution importante et constante du nombre d'hospitalisations, de visites aux services des urgences et de consultations aux cabinets de médecins en raison d'une infection à rotavirus (diminution de l'ordre de 100 %, de 100 % et de 96 %, respectivement). Cette diminution était de l'ordre de 59 % pour le nombre d'hospitalisations et de visites aux services des urgences en raison d'une gastro-entérite (toutes causes confondues).

Les données relatives à l'efficacité du vaccin issues d'une étude cas-témoins réalisée aux É.-U. ont également montré que RotaTeq<sup>®</sup> a conféré une protection spécifique à la souche G12P[8] (78 %) en plus d'offrir une protection soutenue contre les infections causées par le rotavirus, limitant ainsi le nombre d'hospitalisations et de visites aux services des urgences chez les enfants jusqu'à leur 7<sup>e</sup> année de vie (69 % de la 6<sup>e</sup> à la 7<sup>e</sup> année de vie).

**Tableau 14 – Études après la commercialisation du produit montrant l’efficacité de RotaTeq® à prévenir la gastro-entérite**

Protocole d’étude (région)	Population de l’étude	Paramètres	% d’efficacité (IC à 95 %)	Saisons d’activité du rotavirus
Analyse des demandes de remboursement (É.-U.)*	33 140 sujets vaccinés 26 167 sujets non vaccinés Âgés ≥ 7 mois Ont reçu 3 doses	Hospitalisation et visites aux services des urgences en raison d’une GERV†	100 % (87 à 100)	2007-2008
		Visite en consultation externe en raison d’une GERV	96 % (76 à 100)	
		Hospitalisation et visites aux services des urgences en raison d’une gastro-entérite toutes causes confondues	59 % (47 à 68)	
Étude de cohortes (France)‡	1 895 sujets vaccinés ayant reçu 3 doses 2 102 sujets non vaccinés Âgés < 2 ans	Hospitalisation en raison d’une GERV	98 % (83 à 100)	2007-2008 2008-2009
Étude cas-témoins (É.-U.)§	402 cas 2 559 témoins¶ Âgés < 8 ans Ont reçu 3 doses	Hospitalisation et visites aux services des urgences en raison d’une GERV	80 % (74 à 84)	2011-2012 2012-2013
		<b>Selon la souche</b>		
		- G1P[8]	89 % (55 à 97)	
		- G2P[4]	87 % (65 à 95)	
		- G3P[8]	80 % (64 à 89)	
		- G12P[8]	78 % (71 à 84)	
		<b>Selon l’âge</b>		
- 1 <sup>re</sup> année de vie	91 % (78 à 96)			
- 2 <sup>e</sup> année de vie	82 % (69 à 89)			
- 3 <sup>e</sup> année de vie	88 % (78 à 93)			
- 4 <sup>e</sup> année de vie	76 % (51 à 88)			
- 5 <sup>e</sup> année de vie	60 % (16 à 81)			
- 6 <sup>e</sup> à 7 <sup>e</sup> années de vie	69 % (43 à 84)			

\* Wang, F.T. et coll., Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States, *Pediatrics*, 125 (e208), 2009-1246, 2010.

† GERV = gastro-entérite à rotavirus

‡ Gagneur, A. et coll., Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: The IVANHOE study, *Vaccine*, (29), 2011, p. 3753-3759.

§ Payne, D.C. et coll., Long-term consistency in rotavirus vaccine protection: RV5 and RV1 vaccine effectiveness in US children, 2012-2013, *Clin Infect Dis.*, 2015, p. 1-7.

¶ Témoins ayant présenté un résultat négatif au dépistage de la gastro-entérite aiguë à rotavirus.

**Innocuité, efficacité et immunogénicité de l’administration concomitante de RotaTeq® et d’autres vaccins :** RotaTeq® a été bien toléré et efficace lorsqu’il a été administré de façon concomitante avec d’autres vaccins pédiatriques homologués. L’efficacité de RotaTeq® a été évaluée aux États-Unis, dans le cadre de l’étude REST (étude 006), dans un sous-groupe de nourrissons qui ont reçu le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b et le vaccin contre l’hépatite B, le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (acellulaire) [DCaT], le vaccin inactivé contre la poliomyélite (VPI) et le vaccin antipneumococcique conjugué. L’efficacité de RotaTeq® contre les gastro-entérites de toute intensité causées par des rotavirus

des sérotypes G contenus dans le vaccin, au cours de la première saison d'infections par le rotavirus après la vaccination, a été de 89,5 % (voir le tableau 15). Les réponses immunitaires contre les vaccins mentionnés ont été non affectées par l'administration de RotaTeq®.

**Tableau 15 – Efficacité de RotaTeq® contre les gastro-entérites de toute intensité causées par des rotavirus des sérotypes G contenus dans le vaccin chez des nourrissons qui ont reçu RotaTeq® de façon concomitante avec d'autres vaccins pédiatriques homologués dans l'étude REST (étude 006)**

	RotaTeq®	Placebo	% d'efficacité
<b>Nombre de cas/Nombre de sujets évaluable</b>			
Cas de gastro-entérite à rotavirus	1/602	10/637	89,5

Dans une étude multicentrique contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, menée à double insu auprès de 403 nourrissons en santé et portant sur l'immunogénicité et l'innocuité, l'administration concomitante de RotaTeq® avec le vaccin hexavalent a été bien tolérée. On a également évalué la réponse immunitaire au polysaccharide capsulaire d'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) [polyribosylribitol phosphate ou PRP] et à l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs). L'administration concomitante de RotaTeq® n'a pas affecté la réponse immunitaire au PRP et à l'AgHBs.

Dans une étude comparative multicentrique, menée au su et avec répartition aléatoire, portant sur l'immunogénicité et l'innocuité, l'administration concomitante de RotaTeq® avec le vaccin antiméningococcique C conjugué a été évaluée chez 246 nourrissons en santé; les deux vaccins ont été bien tolérés. On a également évalué la réponse immunitaire au méningocoque du groupe C. L'administration conjointe de RotaTeq® n'a pas affecté la réponse immunitaire au méningocoque du groupe C.

## TOXICOLOGIE

### Toxicologie chez l'animal

Une étude visant à évaluer la toxicité d'une dose unique et de doses répétées administrées par voie orale chez des souris ne laisse pas présumer de risque particulier chez l'humain. La dose administrée aux souris était d'environ  $2,79 \times 10^8$  unités infectieuses par kg (soit 14 fois la dose prévue chez les nourrissons).

## RÉFÉRENCES

1. Cornell SL. Confronting the consequences of rotavirus: diarrhea and dehydration. *Adv Nurse Pract* 1997;5(4):41-4.
2. Waters V, Ford-Jones EL, Petric M, Fearon M, Corey P, Moineddein R, and members of the pediatric rotavirus epidemiology study for immunization study group. Etiology of community-acquired pediatric viral diarrhea: a prospective longitudinal study in hospitals, emergency departments, pediatric practices and child care centers during the winter rotavirus outbreak, 1997 to 1998. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:843-8.
3. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, Corey P, Moineddin R, Fearon M. Rotavirus associated diarrhea in outpatients settings and child care centers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:586-93.
4. Perez-Schael I. The impact of rotavirus disease in Venezuela. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 1):S19-S21.
5. Jacobs P, Shane LG, Fassbender K, Wang EL, Moineddin R, Ford-Jones EL. Economic analysis of rotavirus-associated diarrhea in the metropolitan Toronto and Peel regions of Ontario. *Can J Infect Dis* 2002;13:167-74.
6. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine* 2004;22S:S49-S54.
7. Torok TJ, Kilgore PE, Clarke MJ, Holman RC, Bresee JS, Glass RI. Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(10):941-46.
8. Haffajee IE. The epidemiology of rotavirus infections: a global perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20(3):275-86.
9. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus Infection in Adults. *Lancet Infect Dis* 2004;4:91-9.
10. Ansari SA, Sattar SA, Springthorpe VS. Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J of Micro* 1988;26(8):1513-1518.
11. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565-72.
12. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, Jin S, Smith JC, Woods PA, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 1):S5-S11.
13. Ford-Jones EL, Wang E, Petric M, Corey P, Moineddin R, Fearon M. Hospitalization for community-acquired, rotavirus-associated diarrhea: a prospective, longitudinal, population-based study during the seasonal outbreak. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:578-85.

14. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1998;177:13-7.
15. Rivest P, Proulx M, Lonergan G, Lebel MH, Bédard L. Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine* 2004;22:2013-7.
16. Hsu VP, Staat MA, Roberts N, Thieman C, Bernstein DI, Bresee J, et al. Use of active surveillance to validate International Classification of Diseases code estimates of rotavirus hospitalizations in children. *Pediatrics* 2005;115(1):78-82.
17. Bresee J, Fang Z-Y, Wang B, Nelson EAS, Tam J, Soenarto Y, et al. First report from the Asian rotavirus surveillance network. *Emerg Infect Dis* 2004;10(6):988-95.
18. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff C-H. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr* 1999;426(Suppl):24-30.
19. O’Ryan M, Perez-Schael I, Mamani, N, Pena A, Salinas B, Gonzales G, et al. Rotavirus-associated medical visits and hospitalizations in South America: a prospective study at three large sentinel hospitals. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(7):685-93.
20. Carlin JB, Chondros P, Masendycz P, Bugg H, Bishop RF, Barnes GL. Rotavirus infection and rates of hospitalisation for acute gastroenteritis in young children in Australia, 1993-1996. *Med J Aust* 1998;169(5):252-6.
21. Ramachandran M, Gentsch JR, Parashar UD, Jin S, Woods PA, Holmes JL, Kirkwood CD, Bishop RF, Greenberg HB, Urasawa S, Gerna G, Coulson BS, Taniguchi K, Bresee JS, Glass RI, and the national rotavirus strain surveillance system collaborating laboratories. Detection and characterization of novel rotavirus strains in the United States. *J Clin Microbiol* 1998;36(11):3223-9.
22. Glass RI, Bresee JS, Parashar UD, Jiang B, Gentsch J. The future of rotavirus vaccines: a major setback leads to new opportunities. *Lancet* 2004;363:1547-50.
23. Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD, Woods PA, Bresee JS, Glass RI, et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. *J Clin Microbiol* 2000;38(7):2784-7.
24. Santos N and Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005;15:29-56.
25. Kostouros E, Siu K, Ford-Jones EL, Petric M, Tellier R. Molecular characterization of rotavirus strains from children in Toronto, Canada. *J Clin Virol* 2003;28:77-84.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR  
LE CONSOMMATEUR**

**RotaTeq<sup>®</sup>**

vaccin pentavalent oral à virus vivant contre le rotavirus

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de RotaTeq<sup>®</sup> et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de RotaTeq<sup>®</sup>. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE VACCIN**

Les raisons d'utiliser ce vaccin

RotaTeq<sup>®</sup>, le vaccin que votre médecin a recommandé ou administré à votre enfant, devrait aider à protéger celui-ci contre l'infection par le rotavirus, une infection virale de l'appareil digestif et une cause importante de gastro-entérite (inflammation de l'estomac et des intestins qui cause de la diarrhée et des vomissements).

Les effets de ce vaccin

RotaTeq<sup>®</sup> agit en aidant l'organisme à développer des modes de défense naturels contre les sérotypes, ou « souches », les plus fréquents de rotavirus.

Les circonstances où il est déconseillé de recevoir ce vaccin

Votre enfant ne devrait pas recevoir ce vaccin :

- s'il a eu une réaction allergique après avoir reçu une dose du vaccin;
- s'il est allergique à l'un des ingrédients du vaccin. Une liste de ces ingrédients se trouve dans la section suivante;
- s'il présente une immunodéficience combinée grave.

RotaTeq<sup>®</sup> n'est pas destiné aux adultes.

L'ingrédient médicinal

Cinq types différents de rotavirus

Les ingrédients non médicinaux importants

Citrate de sodium, hydroxyde de sodium, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 80, sucrose, et milieu de culture. Le vaccin ne renferme ni agent de conservation ni thimérosal.

Le vaccin contient de l'ADN (très petits morceaux) du circovirus porcine des types 1 et 2 (virus affectant les porcs). Ces virus ne sont associés à aucune infection ou maladie chez l'humain et ne présentent aucun danger connu pour l'humain.

Informez le médecin si votre enfant a déjà eu une réaction allergique à l'un de ces ingrédients.

Les formes posologiques

Solution administrée par voie orale (2 mL)

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

AVANT que votre enfant reçoive RotaTeq<sup>®</sup>, consultez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Votre enfant a une maladie accompagnée de fièvre. Une faible fièvre ou une infection légère des voies respiratoires supérieures (rhume) ne constituent pas en soi des raisons suffisantes pour reporter la vaccination.
- Il a la diarrhée ou des vomissements.
- Il n'a pas pris de poids.
- Il ne se développe pas comme il le devrait.
- Il présente des troubles sanguins.
- Il est atteint d'un cancer.
- Son système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie (y compris l'infection par le VIH ou le SIDA).
- Il reçoit un traitement ou des médicaments qui peuvent affaiblir le système immunitaire.
- Il présentait des troubles gastro-intestinaux à la naissance ou il a eu un blocage intestinal.
- Il est régulièrement en contact étroit avec un membre de la famille ou du ménage dont le système immunitaire est affaibli, par exemple, une personne vivant dans la maison qui est atteinte d'un cancer ou qui prend des médicaments qui peuvent affaiblir son système immunitaire.

Comme dans le cas de tout autre vaccin, RotaTeq<sup>®</sup> peut ne pas conférer une protection complète à toutes les personnes vaccinées. Certains enfants peuvent être déjà infectés par le rotavirus, sans présenter de signes de la maladie. Dans ces cas, le vaccin peut ne pas prévenir l'infection par le rotavirus.

RotaTeq<sup>®</sup> contribue à protéger contre la diarrhée et les vomissements seulement si ces derniers sont causés par le rotavirus. Il ne protège pas contre ces symptômes lorsqu'ils sont dus à une autre cause.

Il est recommandé de se laver les mains après les changements de couche afin d'aider à prévenir la propagation du virus contenu dans le vaccin.

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

RotaTeq<sup>®</sup> est un vaccin destiné aux enfants et non aux adultes. Par conséquent, il ne doit pas être administré à des femmes enceintes ou qui allaitent. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation du vaccin chez les femmes enceintes ou celles qui allaitent.

**COMMENT CONSERVER LE VACCIN**

Entreposer ce vaccin au réfrigérateur à une température se situant entre 2 °C et 8 °C. Protéger de la lumière.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Votre enfant peut recevoir RotaTeq<sup>®</sup> en même temps que d'autres vaccins, mais il ne faut pas mélanger RotaTeq<sup>®</sup> avec d'autres vaccins ou solutions.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

### Dose habituelle

Le vaccin est administré par voie orale en 3 doses séparées. La première dose est administrée dès l'âge de 6 semaines et les deux autres doses à des intervalles de 1 à 2 mois.

### Dose excessive

Il n'existe pas de cas connus de surdosage ni d'information relative aux effets possibles d'une dose excessive.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

### Dose oubliée

Votre enfant doit recevoir 3 doses de ce vaccin. Il est important que vous suiviez les directives de votre professionnel de la santé concernant les visites pour l'administration des doses subséquentes. Il est essentiel que vous vous présentiez à ces rendez-vous. Si vous oubliez une visite ou êtes dans l'impossibilité de vous rendre à une visite de vaccination selon le calendrier prévu, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme pour tout autre vaccin, on peut observer certains effets secondaires avec RotaTeq<sup>®</sup>.

Les effets secondaires reliés à RotaTeq<sup>®</sup> sont généralement légers et ne durent pas longtemps. De plus, ces effets secondaires n'ont pas été rapportés plus souvent qu'avec un placebo (solution orale ne contenant pas le vaccin). Les effets secondaires rapportés après l'administration de RotaTeq<sup>®</sup> ont été de la diarrhée, des vomissements, de la fièvre, un écoulement nasal, un mal de gorge, une respiration sifflante ou une toux et une infection de l'oreille.

Les réactions allergiques potentiellement graves (anaphylaxie), l'enflure d'origine allergique et l'urticaire figurent également parmi les autres effets secondaires rapportés.

**Avisez immédiatement votre médecin ou rendez-vous sans tarder au service des urgences de l'hôpital le plus près dès que vous notez l'une des réactions suivantes chez votre enfant :**

- maux d'estomac ou malaises gastriques intenses, ventre enflé, vomissements persistants, selles sanguinolentes, diarrhée grave ou forte fièvre à la suite de l'administration de RotaTeq<sup>®</sup>. Ces signes et symptômes peuvent être révélateurs d'une

intussusception, un problème rare, mais grave et potentiellement mortel, caractérisé par l'occlusion ou l'invagination d'une portion de l'intestin. L'intussusception peut survenir même si aucun vaccin n'est administré et la cause de cette maladie est habituellement inconnue.

Une étude réalisée après l'approbation de RotaTeq<sup>®</sup> a montré que le risque d'intussusception augmentait pendant les 21 jours qui suivent l'administration de la première dose du vaccin, et particulièrement dans les 7 premiers jours.

Ces effets NE constituent PAS tous les effets secondaires potentiellement reliés à RotaTeq<sup>®</sup>. Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre professionnel de la santé une liste plus complète des effets secondaires du vaccin.

Si vous notez tout effet secondaire non mentionné dans ce dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien. Si le trouble persiste ou s'aggrave, consultez un médecin.

### Signalement des effets secondaires soupçonnés avec vaccins

#### À l'intention du grand public :

Advenant que vous ayez un effet secondaire grave ou imprévu suivant l'immunisation, veuillez demander à votre professionnel de la santé de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de [votre province ou territoire](#).

#### À l'intention des professionnels de la santé :

Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de [votre province ou territoire](#).

Pour toute question ou si vous éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale des services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018

Par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931

Par courrier électronique : caefi@phac-aspc.gc.ca

*Remarque : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.*



**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour en savoir davantage au sujet de RotaTeq<sup>®</sup> :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le [site Web de Santé Canada](#) ou le site de Merck Canada au [www.merck.ca](http://www.merck.ca), ou en téléphonant chez Merck Canada au 1-800-567-2594.

Pour signaler un effet secondaire lié à RotaTeq<sup>®</sup>, veuillez composer le 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 22 janvier 2018

<sup>®</sup> Merck Sharp & Dohme Corp., utilisée sous licence.

© 2011, 2018 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.