

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

ROTARIX

Vaccin oral à rotavirus humain vivant, atténué

Suspension orale

Agent d'immunisation active contre l'infection par le rotavirus

Code ATC : J07BC01

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date d'approbation initiale :
9 octobre 2007

Date de révision :
28 avril 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 239437

©2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	avril 2021
8 EFFETS INDÉSIRABLES	avril 2021
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	avril 2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	4
4.4 Administration	5
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15

9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1	Mode d'action.....	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		18
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	18
14	ESSAIS CLINIQUES.....	18
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	18
14.2	Résultats de l'étude	20
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

1.1 Enfants

ROTARIX (vaccin oral à rotavirus humain vivant, atténué) est indiqué pour :

- l'immunisation active des nourrissons dès l'âge de 6 semaines pour la prévention des gastroentérites dues à des souches de rotavirus circulantes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Les résultats d'essais cliniques laissent supposer que l'efficacité du vaccin peut varier selon le type de rotavirus en cause (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ROTARIX est contre-indiqué :

- chez les nourrissons qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou du contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- chez les nourrissons ayant montré des signes d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure de vaccin à rotavirus;
- chez les nourrissons qui présentent une malformation congénitale non corrigée (p. ex., le diverticule de Meckel) du tube digestif pouvant les prédisposer à une invagination intestinale;
- chez les sujets présentant une immunodéficience combinée sévère (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#));
- chez les nourrissons ayant des antécédents d'invagination.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- ROTARIX doit être administré par voie orale seulement.
- ROTARIX NE DOIT JAMAIS ÊTRE INJECTÉ.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La vaccination comprend 2 doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines. L'administration des 2 doses doit être espacée d'au moins 4 semaines. ROTARIX peut être administré aux prématurés suivant le même calendrier de vaccination. La vaccination par ROTARIX peut être incorporée au programme d'immunisation canadien (à l'âge de 2 et 4 mois). D'autres calendriers de vaccination ont également été évalués (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les 2 doses doivent être administrées avant l'âge de 24 semaines.

Dans des circonstances particulières, si le vaccin est administré à un âge moins avancé et que la

seconde dose est donnée selon l'intervalle le plus court de 4 semaines, la réponse immunitaire ainsi induite pourrait se révéler plus faible (voir [14 ESSAIS CLINIQUES, Taux de protection obtenue avec la présentation liquide de ROTARIX](#)).

Chez les nourrissons ayant reçu une première dose de ROTARIX, il est fortement recommandé de poursuivre le calendrier de vaccination en 2 doses avec ROTARIX. Il n'existe pas de données sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de ROTARIX lorsque celui-ci est administré comme première dose et qu'un autre vaccin à rotavirus est administré comme seconde dose, ou vice versa.

Lors des essais cliniques, le vaccin a rarement été craché ou régurgité et, le cas échéant, aucune dose de remplacement n'a été administrée. Toutefois, dans le cas peu probable où un nourrisson cracherait ou régurgiterait la majeure partie de la dose de vaccin qui lui a été donnée, une dose de remplacement unique peut être administrée au cours de la même visite.

Il n'y a aucune restriction quant aux aliments ou aux liquides (y compris le lait maternel) pouvant être consommés par l'enfant avant ou après la vaccination.

Rien n'indique que la consommation de lait maternel réduit la protection apportée par ROTARIX contre les gastroentérites à rotavirus. Par conséquent, l'allaitement peut se poursuivre durant la période de vaccination.

Le nombre de doses pouvant procurer une protection suffisante chez les immunodéprimés n'a pas été déterminé.

4.4 Administration

Le vaccin se présente sous la forme d'un liquide limpide et incolore, sans aucune particule visible, destiné à l'administration orale.

Le vaccin est prêt à l'emploi (aucune reconstitution ni dilution n'est requise).

Le vaccin doit être administré par la voie orale et ne doit pas être mélangé avec aucun autre vaccin ni aucune autre solution.

En outre, avant l'administration, on doit inspecter visuellement le vaccin à la recherche de particules étrangères ou d'un aspect physique anormal. On doit jeter tout vaccin présentant l'une ou l'autre de ces anomalies. Tout reste de vaccin ou déchet doit être jeté d'une manière conforme aux exigences locales.

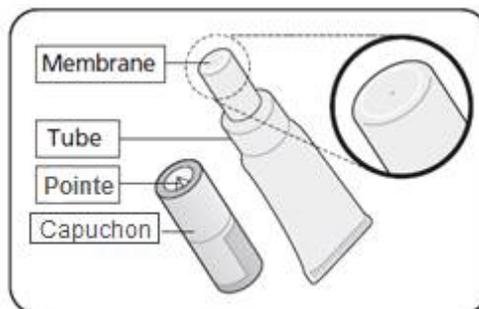
Ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Administration du vaccin en tube

Veillez lire le mode d'emploi au complet avant de commencer à administrer le vaccin.

A Ce que vous devez faire avant d'administrer Rotarix

- Vérifiez la date de péremption.
- Veillez à ce que le tube n'ait pas été endommagé et ne soit pas déjà ouvert.
- Assurez-vous que le liquide soit limpide et incolore et qu'il ne contienne aucune particule.

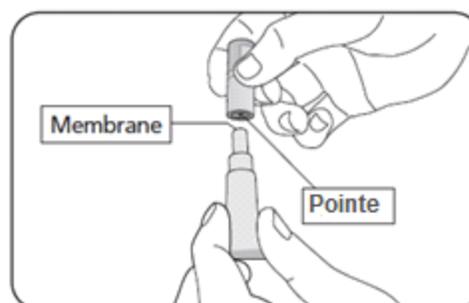
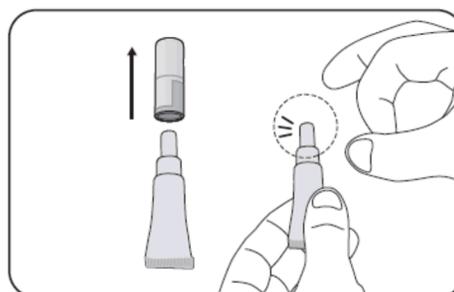


Si vous remarquez quelque chose d'anormal, n'utilisez pas le vaccin.

- Ce vaccin est administré par voie orale – directement à partir du tube.
- Le tube est prêt à l'emploi – vous n'avez rien à mélanger.

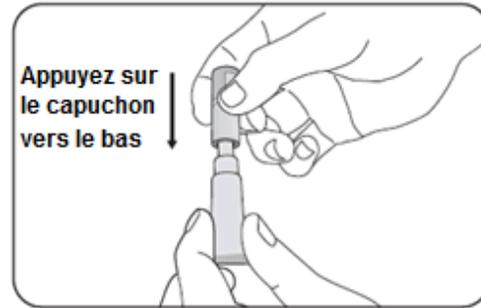
B Préparation du tube

1. Retirez le capuchon.
 - Conservez le capuchon – vous en aurez besoin pour percer la membrane.
 - Tenez le tube à la verticale.
2. Tapotez l'extrémité du tube à répétition jusqu'à ce qu'il ne contienne plus de liquide.
 - Enlevez tout liquide qui se trouve dans la section la plus mince du tube en tapotant juste au-dessous de la membrane.
3. Positionnez le capuchon pour ouvrir le tube.
 - Tenez le tube à la verticale.
 - Tenez les côtés du tube.
 - L'intérieur du capuchon est surmonté d'une petite pointe – au centre.
 - Retournez le capuchon à l'envers (à un angle de 180°).



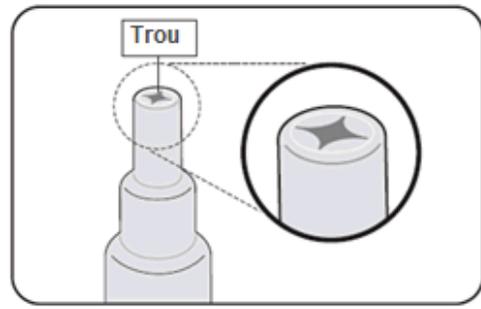
4. Ouvrez le tube.

- Vous n'avez pas besoin de tourner le capuchon. Appuyez sur le capuchon vers le bas pour percer la membrane.
- Soulevez ensuite le capuchon.



C Vérification de l'ouverture adéquate du tube

1. Assurez-vous que la membrane a été percée.
 - Vous devriez voir un trou à l'extrémité du tube.
2. Que faire si la membrane n'a pas été percée?
 - Si la membrane n'a pas été percée, répétez les étapes 2, 3 et 4 de la section B.



D Administration du vaccin

- Une fois que le tube est ouvert, assurez-vous que le liquide est limpide et qu'il ne contient aucune particule.
 - Si vous remarquez quelque chose d'anormal, n'utilisez pas le vaccin.
 - Administrez le vaccin immédiatement.
1. Positionnement de l'enfant pour lui administrer le vaccin
 - Asseyez l'enfant en l'inclinant légèrement vers l'arrière.
 2. Administration du vaccin
 - Versez doucement le liquide dans la bouche de l'enfant – vers l'intérieur de la joue en pressant le tube.
 - Vous pourriez devoir presser sur le tube quelques fois pour faire sortir tout le vaccin – il peut rester une goutte dans l'embout du tube.



5 SURDOSAGE

Des cas de surdose ont été recensés. En général, le profil d'effets indésirables signalé dans ces cas a été similaire à celui qu'on a observé après l'administration de la dose recommandée de ROTARIX.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations et composition

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Suspension; chaque dose de 1,5 mL a été formulée de manière à contenir pas moins de $10^{6.0}$ DICT ₅₀ de rotavirus humain (souche RIX4414) (vivant, atténué) produit sur cellules Vero.	Adipate disodique, milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM), saccharose, eau pour injection.

Conditionnement

Tube

Le vaccin ROTARIX est offert dans un tube souple (en polyéthylène basse densité) muni d'une membrane et d'un capuchon (polypropylène) en boîtes de 10 unités.

Description

ROTARIX (vaccin oral à rotavirus humain vivant, atténué) est une suspension présentée dans des applicateurs oraux unidoses ou des tubes unidoses en vue d'une administration par voie orale. Le vaccin contient, entre autres ingrédients, un antiacide qui le protège durant son passage dans l'estomac et prévient son inactivation en milieu acide.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

En vertu des bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'un examen des antécédents médicaux (et plus particulièrement de l'historique des vaccins et de l'éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique.

L'administration de ROTARIX, comme celle de tout vaccin, doit être remise à plus tard chez les nourrissons atteints d'une grave maladie fébrile aiguë. La présence d'une légère infection, tel un rhume, ne justifie toutefois pas le report de la vaccination.

On ne dispose pas de données sur l'innocuité ou l'efficacité de l'administration de ROTARIX aux personnes suivantes :

- sujets qui ont reçu une transfusion de sang ou de produits sanguins, y compris des immunoglobulines dans les 42 jours;

On ne dispose pas de données sur l'efficacité de l'administration de ROTARIX aux personnes suivantes :

- sujets immunodéprimés tels les patients présentant des tumeurs malignes sous traitement immunosuppresseur ou dont la fonction immunitaire est autrement affaiblie.

L'administration de ROTARIX doit être différée chez les nourrissons qui souffrent de diarrhée ou de vomissements.

Des études de pharmacovigilance révèlent une incidence accrue d'invagination après la vaccination, surtout dans les 7 jours suivant l'administration de la première dose et, dans une moindre mesure, celle de la deuxième dose. L'incidence globale d'invaginations demeure rare. On ignore si ROTARIX influence le risque global d'invagination (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Par mesure de précaution, les professionnels de la santé devraient faire le suivi de tout symptôme dénotant une invagination (douleurs abdominales sévères, vomissements persistants, présence de sang dans les selles, ballonnement, accompagnés ou non d'une forte fièvre). Il faudrait conseiller aux parents ou tuteurs de signaler de tels symptômes dans les plus brefs délais.

Dans le cas des sujets prédisposés à l'invagination, voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#). On sait que le virus vaccinal est excrété dans les selles après la vaccination pendant une durée moyenne de dix jours et que cette excrétion atteint son niveau maximal autour du septième jour. Le test ELISA a permis de détecter des particules virales (antigènes) dans 50 % (au septième jour) des selles après la première dose et dans 17,4 % (au troisième jour) et 4 % (au septième jour) des selles après la seconde dose. La présence dans ces selles d'une souche vaccinale vivante n'a été dépistée que dans 17 % des cas. Dans le cadre d'essais cliniques, des cas de transmission d'excrétion du virus vaccinal à des contacts séronégatifs de sujets vaccinés ont été observés sans provoquer de symptômes cliniques. ROTARIX doit être administré avec prudence aux sujets qui sont en contact étroit avec des personnes ayant un déficit immunitaire, telles les personnes qui ont une tumeur maligne ou dont la fonction immunitaire est autrement affaiblie ou qui sont sous traitement immunosuppresseur. Les personnes qui entrent en contact avec des nourrissons récemment vaccinés doivent observer des mesures d'hygiène élémentaires (p. ex., se laver les mains) lors du changement de couche.

Comme dans le cas de tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas déclenchée chez tous les nourrissons vaccinés.

L'étendue de la protection que ROTARIX pourrait conférer contre les souches de rotavirus n'ayant pas circulé lors d'essais cliniques est inconnue à l'heure actuelle (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

ROTARIX n'offre pas de protection contre les gastroentérites attribuables à des agents pathogènes autres que le rotavirus.

On ne dispose pas de données sur l'emploi de ROTARIX en prophylaxie postexposition.

ROTARIX NE DOIT JAMAIS ÊTRE INJECTÉ.

Appareil gastro-intestinal

On ne dispose pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de ROTARIX chez les nourrissons qui souffrent de maladies gastro-intestinales. L'administration de ROTARIX peut être envisagée avec prudence chez ces nourrissons, si le médecin juge qu'ils courent un plus grand risque en n'étant pas vaccinés.

Système immunitaire

Dans certains essais cliniques, ROTARIX n'a pas été administré aux nourrissons dont certains contacts familiaux étaient immunodéficients. Il existe un risque théorique que le vaccin à virus vivant puisse être transmis à des personnes non vaccinées. Par conséquent, ROTARIX doit être administré avec prudence aux sujets qui sont en contact étroit avec des personnes ayant un déficit immunitaire, telles :

- les personnes qui ont une tumeur maligne ou dont la fonction immunitaire est autrement affaiblie;
- les personnes sous traitement immunosuppresseur.

Toutefois, comme presque tous les enfants ont été infectés par le rotavirus d'origine naturelle lorsqu'ils atteignent l'âge de 5 ans, la vaccination des nourrissons pourrait réduire le risque d'exposition des contacts familiaux immunodéficients au rotavirus d'origine naturelle. Le professionnel de la santé devrait évaluer les risques et bienfaits possibles d'administrer ROTARIX aux nourrissons dont les contacts étroits présentent un déficit immunitaire.

On ne s'attend pas à ce que les infections à VIH asymptomatiques ou légèrement symptomatiques affectent l'innocuité ou l'efficacité de ROTARIX. Une étude clinique menée chez un nombre restreint de nourrissons séropositifs pour le VIH, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques, n'a révélé aucun problème apparent lié à l'innocuité (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Innocuité chez les nourrissons infectés par le VIH](#)). On doit soigneusement soupeser les risques possibles et les avantages escomptés de ROTARIX avant de l'administrer aux nourrissons immunodéprimés, y compris les nourrissons sous traitement immunosuppresseur.

Sensibilité et résistance

Le vaccin contient 1073 mg de saccharose comme excipient. Cette quantité n'est pas suffisamment élevée pour provoquer des effets indésirables chez les patients qui présentent des troubles héréditaires rares comme l'intolérance au fructose, la malabsorption du glucose-galactose ou le déficit en sucrase-isomaltase.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ROTARIX n'est pas conçu pour être utilisé chez les adultes. Par conséquent, on ne dispose pas de données sur l'emploi du vaccin durant la grossesse chez l'être humain, et aucune étude sur la reproduction animale n'a été réalisée.

7.1.2 Allaitement

D'après les données tirées de certains essais cliniques ayant porté sur ROTARIX, l'allaitement ne diminue pas la protection contre la gastroentérite à rotavirus apportée par ROTARIX. Par conséquent, l'allaitement peut se poursuivre durant la période de vaccination.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous est fondé sur des données tirées d'essais cliniques menés sur la présentation lyophilisée ou la présentation liquide de ROTARIX.

Dans le cadre de 4 essais cliniques, environ 3800 doses de préparation liquide de ROTARIX ont été administrées à près de 1930 nourrissons. Ces essais ont révélé que les profils d'innocuité et de réactogénicité de la présentation liquide sont comparables à ceux de la présentation lyophilisée.

Dans le cadre de 23 essais cliniques, environ 106 000 doses de ROTARIX (préparation lyophilisée ou liquide) ont été administrées à près de 51 000 nourrissons.

Lors de 3 essais cliniques (Finlande, Inde, et Bangladesh), au cours desquels la préparation lyophilisée ROTARIX a été administrée seule (l'administration des vaccins pédiatriques usuels était échelonnée), la fréquence et la gravité des effets indésirables mentionnés sur demande (consignés pendant 8 jours suivant la vaccination), notamment la diarrhée, les vomissements, la perte d'appétit, la fièvre, l'irritabilité, la toux et l'écoulement nasal n'étaient pas significativement différentes entre les sujets faisant partie du groupe ROTARIX et ceux appartenant au groupe placebo. Aucune augmentation de la fréquence ou de la gravité de ces effets n'a été observée après la seconde dose.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Invagination (voir aussi la section Effets indésirables observés après la mise en marché)

Le risque d'invagination intestinale a été évalué dans le cadre d'un vaste essai d'innocuité réalisé en Amérique latine et en Finlande auprès de 63 225 nourrissons. Aucun risque accru d'invagination n'a été observé dans le groupe ROTARIX, qui présentait pour cette manifestation une fréquence comparable à celle ayant été relevée dans le groupe placebo (voir les données présentées dans le [Tableau 2](#) et le [Tableau 3](#) ci-dessous).

Tableau 2 Fréquence de l'invagination au cours des 31 jours ayant suivi l'administration

Invagination	ROTARIX N = 31 673	Placebo N = 31 552	Risque relatif (IC à 95 %)
Première dose	1	2	0,50 (0,07; 3,80)
Seconde dose	5	5	0,99 (0,31; 3,21)

IC : intervalle de confiance

Tableau 3 Fréquence de l'invagination jusqu'à l'âge de 1 an

Invagination	ROTARIX N = 10 159	Placebo N = 10 010	Risque relatif (IC à 95 %)
De la première dose à 1 an	4	14	0,28 (0,10; 0,81)

IC : intervalle de confiance

Effets indésirables mentionnés sur demande

Dans le cadre de l'étude Rota-036, des renseignements détaillés sur l'innocuité ont été consignés par des parents ou des tuteurs pendant 8 jours consécutifs suivant la vaccination par ROTARIX (c.-à-d. au jour de la vaccination et les 7 jours suivants). Un journal a été rempli pour consigner l'irritabilité, la toux/l'écoulement nasal, la température du nourrisson, la perte d'appétit, les vomissements ou la diarrhée sur une base quotidienne au cours de la première semaine suivant chaque dose de ROTARIX ou de placebo. Les effets indésirables sont survenus à des taux similaires dans les groupes ROTARIX et placebo (voir le [Tableau 4](#) ci-dessous).

Tableau 4 Pourcentage de sujets dont chaque symptôme général mentionné sur demande a été jugé comme causé par la vaccination, signalé du jour 0 au jour 7 après chaque dose de vaccin RV1 ou de placebo - Données regroupées de l'essai Rota-036 (mené en République tchèque, en Finlande, en France, en Allemagne, en Italie et en Espagne)

Symptôme	ROTARIX			Placebo		
	N	n	%	N	n	%
Dose 1						
Toux ou écoulement nasal	914	58	6,3	490	29	5,9
Diarrhée	914	18	2,0	490	7	1,4
Fièvre	914	133	14,6	490	67	13,7
Irritabilité ou maussaderie	914	299	32,7	490	171	34,9
Perte d'appétit	914	126	13,8	490	71	14,5
Vomissements	914	44	4,8	490	24	4,9
Dose 2						
Toux ou écoulement nasal	905	53	5,9	486	34	7,0
Diarrhée	905	6	0,7	486	8	1,6
Fièvre	905	164	18,1	486	95	19,5
Irritabilité ou maussaderie	905	238	26,3	486	123	25,3
Perte d'appétit	905	118	13,0	486	57	11,7
Vomissements	905	18	2,0	486	23	4,7

N = nombre de sujets ayant reçu la dose présumée du vaccin RV1 ou un placebo.

n/% = nombre/pourcentage de sujets ayant signalé le symptôme déterminé pour la dose présumée

On a observé un pourcentage comparable entre les groupes ROTARIX et placebo quant au nombre de sujets ayant mentionné sur demande le symptôme déterminé (tout symptôme, grade 3 et connexe), du jour 0 au jour 7 après toute dose de ROTARIX ou de placebo.

Effets indésirables graves

Étude Rota-023

Au sein de la cohorte totale de 63 225 nourrissons vaccinés dans l'étude Rota-023 (31 673 sujets du groupe vacciné par le RV1 et 31 552 du groupe placebo), un total de 1975 sujets (948 nourrissons vaccinés par le RV1 [3,0 %] et 1027 nourrissons du groupe placebo [3,3 %]) ont présenté au moins 1 effet indésirable grave (jusqu'à 30 à 90 jours suivant l'administration de la deuxième dose). Les investigateurs n'ont observé aucun déséquilibre entre les groupes sur le plan des effets indésirables graves jugés comme liés à la vaccination. Le profil global d'effets indésirables graves montrait moins d'effets indésirables graves ou d'hospitalisations dans le groupe ayant reçu le vaccin RV1 que dans le

groupe placebo, principalement à l'égard de la prévention d'effets indésirables graves liés à la gastroentérite.

Dans l'étude Rota-023, un déséquilibre possible entre les groupes a été observé dans les cas de convulsions : 16 sujets du groupe ROTARIX (5,1/10 000) par rapport à 6 sujets du groupe placebo (1,9/10 000). Selon l'analyse des effets indésirables graves regroupés sous le terme « troubles convulsifs » (« convulsions », « épilepsie », « grand mal », « état de mal épileptique » et « crise de grand mal »), 4 cas supplémentaires ont été observés dans le groupe ROTARIX et 6 cas supplémentaires dans le groupe placebo.

Autres essais cliniques

Dans le cadre de 8 essais cliniques, on a surveillé l'apparition d'effets indésirables graves chez des nourrissons au cours des 31 jours suivant la vaccination. Pendant ces 8 essais, 608 sujets ont présenté au moins 1 effet indésirable grave (450 chez les vaccinés et 158 dans le groupe placebo). Le pourcentage de sujets ayant signalé au moins 1 effet indésirable grave dans le groupe ROTARIX (8,12 %) était similaire à celui du groupe placebo (8,53 %).

Décès

Au nombre des 8262 nourrissons inscrits et vaccinés dans le cadre de 10 essais menés à terme, un total de 18 décès ont été signalés : 12 décès dans le groupe ROTARIX (0,19 %, $N = 6290$) et 6 dans le groupe placebo (0,30 %, $N = 1972$). Dans l'étude d'innocuité de grande envergure (Rota-023), 99 décès sont survenus¹ : 56 dans le groupe ROTARIX (0,18 %, $N = 31\ 673$) et 43 dans le groupe placebo (0,14 %, $N = 31\ 552$). Aucun de ces cas n'a été jugé comme relié à la vaccination; par ailleurs, on n'a décelé aucun déséquilibre pouvant être lié à ces 99 décès sur le plan de la mortalité globale.

Innocuité chez les nourrissons prématurés

Dans le cadre d'une étude clinique, 1009 nourrissons prématurés ont reçu ROTARIX ou un placebo (198 avaient 27 à 30 semaines de gestation et 801 avaient 31 à 36 semaines de gestation). La première dose a été administrée dès 6 semaines suivant la naissance. Des effets indésirables graves ont été observés chez 5,1 % des vaccinés par ROTARIX par rapport à 6,8 % des sujets ayant reçu le placebo. Des taux semblables de symptômes mentionnés spontanément ou sur demande ont été observés chez les sujets ayant reçu ROTARIX et le placebo. Aucun cas d'invagination n'a été signalé. Dans le cas des nourrissons prématurés nés à moins de 36 semaines de gestation et qui sont demeurés hospitalisés au moment de l'administration recommandée du vaccin, une surveillance étroite, pendant au moins 48 heures suivant la vaccination, devrait être envisagée.

Innocuité chez les nourrissons infectés par le VIH

Dans le cadre d'une étude clinique, 100 nourrissons infectés par le VIH ont reçu trois doses de ROTARIX ou un placebo. Le profil d'innocuité entre ROTARIX et le placebo a été similaire.

¹ jusqu'à la collecte des données.

Effets indésirables mentionnés spontanément (analyse des données regroupées)

Dans le cadre de 17 études cliniques contrôlées par placebo (Europe, Amérique du Nord, Amérique latine, Asie, Afrique), y compris des essais au cours desquels ROTARIX a été administré en association avec les vaccins pédiatriques usuels (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)), on a surveillé l'apparition d'effets indésirables mentionnés spontanément chez des nourrissons au cours d'une période de 31 jours suivant la vaccination. Les effets indésirables suivants ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination.

Tableau 5 Effets indésirables considérés comme possiblement liés à la vaccination par ROTARIX

Fréquence	Effet indésirable	Classification par système ou organe
Courants : ≥ 1 % et < 10 %	diarrhée	Troubles gastro-intestinaux
	irritabilité	Troubles généraux et anomalies au point d'injection
Peu courants : ≥ 0,1 % et < 1 %	flatulence, douleurs abdominales	Troubles gastro-intestinaux
	dermatite	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les manifestations suivantes liées à l'emploi de ROTARIX après l'homologation du produit ont été signalées spontanément. Étant donné que ces rapports ont été faits par une population de taille incertaine et de façon spontanée, il est impossible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir une relation causale avec l'exposition au vaccin.

Appareil gastro-intestinal : hématochézie, invagination*[^], gastroentérite et excrétion du virus chez les nourrissons vaccinés présentant une immunodéficience combinée sévère.

* Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)

[^] Des études post-homologation et des données post-commercialisation déclarées spontanément portent à croire que l'invagination suivant la vaccination par ROTARIX est faible et dans les cas où elle a été évaluée, elle survient de façon constante à un taux inférieur à 1 sur 10 000 nourrissons vaccinés (très rare) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Infections et infestations : maladie de Kawasaki

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les traitements immunosuppresseurs peuvent réduire la réponse immunitaire aux vaccins. L'interaction possible de ces traitements avec ROTARIX est inconnue.

Administration avec d'autres vaccins

ROTARIX peut être administré en concomitance avec n'importe lequel des vaccins monovalents ou combinés suivants [y compris les vaccins hexavalents (DCaT-VHB-VPI/Hib)] : vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche à cellules entières (DTCC); vaccin acellulaire contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTCa); vaccin contre *Hæmophilus influenzae* de type b (Hib); vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI); vaccin contre l'hépatite B (VHB); vaccin antipneumococcique conjugué et vaccin contre le méningocoque C conjugué. Les études cliniques ont révélé que les réponses immunitaires aux vaccins administrés de même que les profils d'innocuité de ces derniers n'étaient pas modifiés.

La protection clinique contre la gastroentérite sévère à rotavirus a été maintenue lors de l'administration concomitante de ROTARIX et du vaccin antipoliomyélitique oral (VPO). L'administration concomitante de ROTARIX et du vaccin VPO ne modifie pas la réponse immunitaire aux antigènes poliomyélitiques, mais elle pourrait diminuer la réponse immunitaire au vaccin ROTARIX. La réponse immunitaire à ROTARIX n'est pas modifiée lorsque le vaccin antipoliomyélitique oral est administré 2 semaines avant ou après ROTARIX.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec la nourriture n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'infection à rotavirus est la cause la plus fréquente de gastroentérites aiguës et graves chez les nourrissons et les jeunes enfants dans le monde entier. Le rotavirus se transmet principalement par la voie féco-orale lors de contacts personnels étroits et par l'intermédiaire de vecteurs passifs. Après avoir été ingérées, les particules virales infectent les cellules des villosités de l'intestin grêle, provoquant ainsi une atrophie villositaire. Sur le plan clinique, les manifestations typiques de cette infection comprennent la diarrhée, les vomissements, la fièvre et une gêne abdominale; ces manifestations entraînent parfois un état de déshydratation mortel. Il est reconnu que les efforts visant à accroître l'hygiène et les conditions sanitaires ont une efficacité limitée.

À l'échelle mondiale, 95 % des enfants âgés de 3 à 5 ans ont déjà subi une infection à rotavirus. La fréquence des infections à rotavirus est la plus élevée chez les enfants âgés de 6 à 24 mois. L'infection primaire après l'âge de 3 mois est habituellement celle qui cause la maladie la plus grave. Des infections subséquentes peuvent survenir, mais elles s'accompagnent généralement de symptômes beaucoup plus légers.

10.1 Mode d'action

ROTARIX contient un rotavirus humain vivant atténué qui se réplique dans l'intestin grêle et produit l'immunité. Le vaccin ROTARIX est dérivé de la souche humaine 89-12 qui appartient au sérotype G1 et au génotype P[8]. Le sérotype G1 représente la souche la plus répandue dans le monde. On sait que le génotype P[8] est commun à la plupart des autres souches en circulation, y compris aux sérotypes G3, G4 et G9.

Le mécanisme immunologique par lequel ROTARIX protège contre la gastroentérite à rotavirus n'est pas complètement compris. Un lien entre les réponses immunitaires à la vaccination au rotavirus et la protection contre la gastroentérite à rotavirus n'a pas été établi.

Durée de la protection : Après l'administration de deux doses, il a été démontré que ROTARIX confère une protection d'au moins 79 % contre la gastroentérite grave à rotavirus jusqu'à l'âge de 2 ans (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C). Ne pas congeler.

On recommande de laisser le vaccin dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et l'emballage.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : vaccin oral à rotavirus humain vivant, atténué

Caractéristiques du produit

ROTARIX (vaccin oral à rotavirus humain vivant, atténué) est un vaccin monovalent à virus vivant, atténué, dérivé de la souche humaine 89-12 qui appartient au sérotype G1 et au génotype P[8]. Le sérotype G1 représente la souche la plus répandue dans le monde. On sait que le génotype P[8] est commun à la plupart des autres souches en circulation, y compris aux sérotypes G3, G4 et G9. L'infection naturelle par le virus ne se limite pas aux antigènes liés à G et à P; elle est également associée aux protéines structurales VP2 et VP6, en plus de VP7 et de VP4, ainsi qu'à des protéines non structurales telles que NSP4. Il a été démontré que la réponse immunitaire déclenchée par la vaccination à l'aide d'une souche humaine atténuée G1P[8] est suffisante pour conférer au sujet une protection croisée contre la gastroentérite grave associée à différentes souches de sérotype G.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Taux de protection obtenu avec la présentation lyophilisée de ROTARIX

Des études cliniques ont été réalisées en Europe, en Amérique latine, en Afrique et en Asie en vue d'évaluer la protection que confère ROTARIX contre les gastroentérites à rotavirus de tous types et contre les gastroentérites graves à rotavirus.

Tableau 6 Aspects démographiques de l'étude et plan de l'essai

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets	Âge moyen à l'administration en semaines (min.-max.)	Sexe
Rota-004	Étude contrôlée par placebo, multicentrique et menée à double insu après répartition aléatoire	Voie orale 2 doses de 10 ^{4,7} unités formatrices de foyers (uff) à l'âge de 2 et de 4 mois	<u>1^{er} suivi de l'efficacité</u> Vaccin : 245 Placebo : 123	<u>1^{re} dose</u> Vaccin : 8,3 (6- 12) Placebo : 8,2 (6-12)	Vaccin : Garçons - 53,5 %
			<u>2^e suivi de l'efficacité</u> Vaccin : 241 Placebo : 120	<u>2^e dose</u> Vaccin : 16,3 (10-12) Placebo : 16,1 (13-22)	Placebo : Garçons - 50,4 %

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets	Âge moyen à l'administration en semaines (min.-max.)	Sexe
Rota-006	Étude contrôlée par placebo, multicentrique et multinationale, menée à double insu après répartition aléatoire	Voie orale 2 doses de 10 ^{4,7} , 10 ^{5,2} ou 10 ^{5,8} unités formatrices de foyers à l'âge de 2 et de 4 mois	<u>1^{er} suivi de l'efficacité</u> Vaccin : 1392 Placebo : 454 <u>2^e suivi de l'efficacité</u> Vaccin : 332 Placebo : 109	<u>1^{re} dose</u> Vaccin* : 8,3 (6-12) Placebo : 8,3 (6-12) <u>2^e dose</u> Vaccin : 17,9 (13-28) Placebo : 17,9 (13-26)	Vaccin et placebo : Garçons - 52 %
Rota-023	Étude contrôlée par placebo, multicentrique et multinationale, menée à double insu après répartition aléatoire	Voie orale 2 doses de 10 ^{6,5} DICT ₅₀ à l'âge de 2 mois et de 3 à 4 mois ¹	<u>1^{er} suivi de l'efficacité</u> Vaccin : 9009 Placebo : 8858 <u>2^e suivi de l'efficacité</u> Vaccin : 7175 Placebo : 7062	<u>1^{re} dose</u> Vaccin : 8,4 (5-13) Placebo : 8,4 (2-13) <u>2^e dose</u> Vaccin : 16,3 (10-36) Placebo : 16,3 (9-30)	Vaccin : Garçons - 50,1 % Placebo : Garçons - 52,0 %
Rota-036	Étude contrôlée par placebo, multicentrique et multinationale, menée à double insu après répartition aléatoire	Voie orale 2 doses de 10 ^{6,5} DICT ₅₀ à l'âge de 2 et de 3 mois, de 2 et de 4 mois, de 3 et de 4 mois ou de 3 et de 5 mois ¹	<u>1^{er} suivi de l'efficacité</u> Vaccin : 2572 Placebo : 1302 <u>2^e suivi de l'efficacité</u> Vaccin : 2554 Placebo : 1294	<u>1^{re} dose</u> Vaccin : 11,5 (5-18) Placebo : 11,5 (6-16) <u>2^e dose</u> Vaccin : 19,7 (10-30) Placebo : 19,7 (10-27)	Vaccin : Garçons - 53,6 % Placebo : Garçons - 50,9 %
Rota-037	Étude contrôlée par placebo, multicentrique et multinationale, menée à double insu après répartition aléatoire [†]	Voie orale 2 doses de 10 ^{6,0} DICT ₅₀ à l'âge de 10, 14 semaines; ou 3 doses à 6, 10, 14 semaines ¹	<u>1^{er} suivi de l'efficacité</u> Vaccin : 2974 Placebo : 1443	<u>1^{re} dose</u> [†] Vaccin : 6,3 (3-11) Placebo : 6,3 (2-11) <u>2^e dose</u> Vaccin : 11,3 (8-21) Placebo : 11,3 (9-19) <u>3^e dose</u> Vaccin : 16,2 (12-26) Placebo : 16,3 (12-25)	Vaccin : Garçons - 50,3 % Placebo : Garçons - 51,4 %

¹ Le calendrier d'administration variait selon le pays où les études ont été réalisées.

* S'applique au vaccin à 10^{5,8} unités formatrices de foyers.

[†] Le groupe placebo a reçu 3 doses de placebo à 6, 10 et 14 semaines. Le groupe à 2 doses a reçu le vaccin à l'âge de 10 et 14 semaines ainsi que le placebo comme première dose (6 semaines), de sorte que tous les participants ont reçu trois doses à l'insu.

Des essais cliniques ont été menés dans le but d'évaluer le taux de protection conférée par la présentation lyophilisée de ROTARIX, et l'homologation de ROTARIX a été fondée sur les résultats de ces études. Par la suite, on a mené des études cliniques sur la présentation liquide afin d'évaluer la réponse immunitaire obtenue et de la comparer avec celle procurée par la présentation lyophilisée, y compris une étude de non-infériorité (voir la section [Taux de protection obtenu avec la présentation liquide de ROTARIX](#)).

14.2 Résultats de l'étude

Rota-036

Une étude clinique menée en Europe (Rota-036) a évalué ROTARIX en fonction de différents calendriers de vaccination européens (2 et 3 mois; 2 et 4 mois; 3 et 4 mois; 3 et 5 mois) chez plus de 3800 sujets. La gravité de la gastroentérite a été définie selon l'échelle de 20 points de Vesikari, qui évalue le tableau clinique complet des gastroentérites à rotavirus en tenant compte de la gravité et de la durée de la diarrhée et des vomissements, de la gravité de la fièvre et de la déshydratation ainsi que de la nécessité d'un traitement.

Tableau 7 **Persistance de l'efficacité de ROTARIX après 2 doses de vaccin durant les 1^{re} et 2^e saisons de rotavirus (Rota-036)**

	1 ^{re} saison de rotavirus		2 ^e saison de rotavirus	
	Efficacité (%)	IC à 95 %	Efficacité (%)	IC à 95 %
Gastroentérite à rotavirus de tous types	87,1*	79,6; 92,1	71,9*	61,2; 79,8
Gastroentérite grave à rotavirus (score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari)	95,8*	89,6; 98,7	85,6*	75,8; 91,9
Gastroentérite à rotavirus nécessitant des soins médicaux	91,8*	84; 96,3	76,2*	63,0; 85,0
Gastroentérite à rotavirus nécessitant une hospitalisation	100*	81,8; 100	92,2*	65,6; 99,1

* Résultat significatif sur le plan statistique ($p < 0,05$)

L'efficacité du vaccin durant la première année de vie a augmenté progressivement en fonction de la gravité de la maladie, atteignant 100 % (IC à 95 % : de 84,7 à 100) en présence de scores ≥ 17 sur l'échelle de Vesikari.

Tableau 8 Efficacité selon la souche du vaccin durant 2 saisons de rotavirus chez 2572[†] sujets vaccinés à l'aide de ROTARIX et 1302[†] sujets ayant reçu un placebo (Rota-036)

Type	Durant 1 saison de rotavirus				Durant 2 saisons de rotavirus			
	Gastroentérite à rotavirus, toute gravité confondue		Gastroentérite grave à rotavirus [^]		Gastroentérite à rotavirus, toute gravité confondue		Gastroentérite grave à rotavirus [^]	
	Efficacité (%)	IC à 95 %	Efficacité (%)	IC à 95 %	Efficacité (%)	IC à 95 %	Efficacité (%)	IC à 95 %
G1P[8]	95,6*	87,9; 98,8	96,4*	85,7; 99,6	89,8*	82,9; 94,2	96,4*	90,4; 99,1
G2P[4]	62,0	-124,4; 94,4	74,7	-386,2; 99,6	58,3*	10,1; 81,0	85,5*	24,0; 98,5
G3P[8]	89,9*	9,5; 99,8	100,0*	44,8; 100,0	84,8*	41,0; 97,3	93,7*	52,8; 99,9
G4P[8]	88,3*	57,5; 97,9	100,0*	64,9; 100,0	83,1*	55,6; 94,5	95,4*	68,3; 99,9
G9P[8]	75,6*	51,1; 88,5	94,7*	77,9; 99,4	72,9*	59,3; 82,2	85,0*	71,7; 92,6
Souches de génotype [P8]	88,2*	80,8; 93,0	96,5*	90,6; 99,1	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
Données groupées autres que G1 (G2, G3, G4, G9, G12)	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	72,9*	62,9; 80,5	87,7*	78,9; 93,2

[†] Cohorte soumise à une analyse de l'efficacité en fonction du protocole.

* Résultat significatif sur le plan statistique ($p < 0,05$)

[^] Gastroentérite grave définie comme un score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari.

Rota-023

Une étude clinique menée en Amérique latine (Rota-023) a évalué ROTARIX chez plus de 17 500 sujets. La gravité de la gastroentérite a été définie en fonction des critères de l'OMS. L'efficacité de la protection conférée par le vaccin contre les gastroentérites graves à rotavirus nécessitant une hospitalisation ou une réhydratation dans un établissement de soins de santé, de même que l'efficacité selon la souche du vaccin après 2 doses de ROTARIX sont décrites dans le [Tableau 9](#).

Tableau 9 Efficacité selon la souche du vaccin contre des types précis de rotavirus après 2 doses de vaccin (Rota-023)

	Gastroentérite grave à rotavirus (1 ^{re} année de vie) ROTARIX, N = 9009 Placebo, N = 8858		Gastroentérite grave à rotavirus (2 ^e année de vie) ROTARIX, N = 7175 Placebo, N = 7062	
	Efficacité (%)	IC à 95 %	Efficacité (%)	IC à 95 %
Gastroentérites à rotavirus de tous types	84,7*	71,7; 92,4	79,0*	66,4; 87,4
G1P[8]	91,8*	74,1; 98,4	72,4*	34,5; 89,9
G2P[4]	41,0	-79,2; 82,4	1,6	-76; 26,1; 98,6
G3P[8]	87,7*	8,3; 99,7	71,9	-47,7; 97,1
G4P[8]	50,8 [#]	-84,4; 99,2	63,1*	0,7; 88,2
G9P[8]	90,6*	61,7; 98,9	87,7*	72,9; 95,3
Souches de génotype P[8]	90,9*	79,2; 96,8	79,5*	67,0; 87,9

N = cohorte soumise à une analyse de l'efficacité en fonction du protocole

* Résultat significatif sur le plan statistique ($p < 0,05$)

[#] Le nombre de cas sur lequel sont fondées les estimations de l'efficacité contre le sérotype G4P[8] était minime (1 cas dans le groupe ROTARIX et 2 cas dans le groupe placebo).

Sérotype G2P[4]

Étant donné la rareté du sérotype G2P[4], une méta-analyse a été réalisée. Une analyse des données regroupées de 4 études sur l'efficacité faisant l'objet du [Tableau 6](#) a fait ressortir une efficacité de 71,4 % (IC à 95 %; de 20,1 à 91,1) contre la gastroentérite grave à rotavirus (score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari) causée par le rotavirus de type G2P[4] durant la première année de vie (voir le [Tableau 10](#)).

Tableau 10 Analyse des données regroupées sur la gastroentérite grave à rotavirus causée par le type G2P[4] et l'efficacité de ROTARIX dans les études Rota-004, Rota-006, Rota-023 et Rota-036 : 2 semaines suivant la 2^e dose jusqu'à la fin de la 1^{re} année de suivi

Étude	ROTARIX N = Cohorte soumise à une analyse de l'efficacité en fonction du protocole n = gastroentérite grave à rotavirus			Placebo N = Cohorte soumise à une analyse de l'efficacité en fonction du protocole n = gastroentérite grave à rotavirus			Efficacité du vaccin (EV)*	
	N	n	%	N	n	%	%	IC à 95 %
Rota-004	245	0	0,0	123	1	0,8	100,0	-1858,0; 100,0
Rota-006	1392	0	0,0	454	3	0,7	100,0	21,1; 100,0
Rota-023	9009	5	0,1	8858	9	0,1	45,4	-81,5; 85,6
Rota-036	2572	1	0,0	1302	2	0,2	64,7	-386,2; 99,57
Toutes*	13 218	6	0,0	10 737	15	0,1	71,4	20,1; 91,1

Résultats du premier suivi de l'efficacité chez la cohorte soumise à une analyse de l'efficacité en fonction du protocole

* EV : efficacité du vaccin, définie comme 1 moins le coefficient de Poisson stratifié

Rota-037

Une étude clinique menée en Afrique (Rota-037) auprès de plus de 4900 sujets a évalué l'administration de ROTARIX à l'âge d'environ 10 et 14 semaines (2 doses, $n = 1647$) ou 6, 10 et 14 semaines (3 doses, $n = 1651$). Les schémas de vaccination à 2 et 3 doses ont été regroupés et comparés au placebo ($n = 1641$). L'efficacité du vaccin contre la gastroentérite grave à rotavirus (mesurée sur l'échelle de Vesikari à 20 points) au cours de la première année de vie était de 61,2 % (IC à 96,2 % : de 42,9 à 73,7). L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour évaluer une différence dans l'efficacité du vaccin entre les schémas à 2 et 3 doses. L'efficacité de la protection conférée par le vaccin contre la gastroentérite à rotavirus toutes gravités confondues fait l'objet du [Tableau 11](#).

Tableau 11 Étude menée en Afrique : 1^{re} année de vie – résultats regroupés (ROTARIX N = 2974; placebo N = 1443 (§))

Efficacité du vaccin (%) contre la gastroentérite à rotavirus toutes gravités confondues [IC à 95 %]*		
Souche	Toutes gravités confondues	Grave [†]
G1P[8]	68,3 [53,6; 78,5]	56,6 [11,8; 78,8]
G2P[4]	49,3 [4,6; 73,0]	83,8 [9,6; 98,4]
G3P[8]	43,4 [<0; 83,7]	51,5 [<0; 96,5]
G8P[4]	38,7 [<0; 67,8]	63,6 [5,9; 86,5]
G9P[8]	41,8 [<0; 72,3]	56,9 [<0; 85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7; 70,0]	55,5 [<0; 82,2]
Souches de génotype P[4]	39,3 [7,7; 59,9]	70,9 [37,5; 87,0]
Souches de génotype P[6]	46,6 [9,4; 68,4]	55,2 [<0; 81,3]
Souches de génotype P[8]	61,0 [47,3; 71,2]	59,1 [32,8; 75,3]

§ Cohorte soumise à une analyse de l'efficacité en fonction du protocole

† Gastroentérite grave définie comme un score ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari

* Les intervalles de confiance ne sont pas ajustés pour l'analyse intérimaire et la multiplicité et ne devraient pas être utilisés pour conclure à une supériorité sur le placebo.

Réponse immunitaire

Le mécanisme immunologique par lequel ROTARIX protège les sujets contre la gastroentérite à rotavirus n'est pas entièrement élucidé. On n'a pas établi de relation entre la réponse des anticorps à la vaccination antirotavirus et la protection conférée par le vaccin contre la gastroentérite à rotavirus. Le tableau suivant montre le pourcentage de nourrissons initialement séronégatifs pour le rotavirus (anticorps antirotavirus de la classe des immunoglobulines A (IgA) < 20 U/mL (par la méthode ELISA)) et chez qui des titres sériques ≥ 20 U/mL ont été mesurés de 1 à 2 mois après la seconde dose de vaccin ou de placebo, dans le cadre de diverses études (voir le [Tableau 12](#)).

Tableau 12 Pourcentage de nourrissons chez qui des titres sériques ≥ 20 U/mL d'anticorps antirotavirus de la classe des IgA ont été mesurés de 1 à 2 mois après la seconde dose

	Pays où les études ont été menées	Vaccin			Placebo		
		N	% ≥ 20 U/mL	IC à 95 %	N	% ≥ 20 U/mL	IC à 95 %
2 et 3 mois	France, Allemagne	239	82,8	77,5; 87,4	127	8,7	4,4; 15,0
2 et 4 mois	Espagne	186	85,5	79,6; 90,2	89	12,4	6,3; 21,0
3 et 5 mois	Finlande, Italie	180	94,4	90,0; 97,3	114	3,5	1,0; 8,7
3 et 4 mois	République tchèque	182	84,6	78,5; 89,5	90	2,2	0,3; 7,8
2 et 3 à 4 mois	Amérique latine : 11 pays	393	77,9	73,8; 81,6	341	15,1	11,7; 19,0
10, 14 semaines et 6, 10, 14 semaines (données regroupées)	Afrique du Sud, Malawi	221	58,4	51,6; 64,9	111	22,5	15,1; 31,4

Réponse immunitaire chez les prématurés

Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des prématurés, ROTARIX s'est avéré immunogène : 85,7 % des sujets ont affiché des titres sériques ≥ 20 U/mL (mesurés par la méthode ELISA) pour les anticorps antirotavirus de la classe des immunoglobulines A (IgA) un mois après la seconde dose de vaccin.

Taux de protection obtenu avec la présentation liquide de ROTARIX

On a entrepris 4 études cliniques contrôlées portant sur la présentation liquide de ROTARIX afin d'évaluer la réponse immunitaire obtenue. Trois d'entre elles étaient des études comparatives dans lesquelles on a admis des nourrissons en bonne santé qui ont reçu 2 doses de la présentation liquide ou de la présentation lyophilisée de ROTARIX, soit à l'âge de 2 et de 3 mois (Rota-048), de 2 et de 4 mois

(Rota-057) ou de 3 et de 4 mois (Rota-061). Les réponses immunitaires suscitées par les présentations liquide et lyophilisée de ROTARIX étaient comparables (voir le [Tableau 13](#)).

Tableau 13 Pourcentage de nourrissons chez qui des titres sériques ≥ 20 U/mL d'anticorps antirotavirus de la classe des IgA ont été mesurés 1 mois après la seconde dose

Calendrier	Pays où les études ont été menées	Présentation liquide			Présentation lyophilisée		
		N	% ≥ 20 U/mL	IC à 95 %	N	% ≥ 20 U/mL	IC à 95 %
2 et 3 mois	Finlande	80	90,0	81,2; 95,6	86	83,7	74,2; 90,8
2 et 4 mois	Panama	449	80,8	76,9; 84,4	434	73,5	69,1; 77,6
3 et 4 mois	Finlande	746	88,6	86,1; 90,8	252	90,5	86,2; 93,8

Lors d'une étude menée au Vietnam (Rota-051), on a utilisé le taux de séroconversion et la moyenne géométrique des titres pour quantifier la réponse immunitaire obtenue chez des sujets qui ont reçu 2 doses de la présentation liquide du vaccin ROTARIX; le groupe ayant reçu la première dose et la deuxième dose à l'âge de 8 et de 12 semaines (à 4 semaines d'intervalle) a obtenu une réponse plus faible que le groupe ayant reçu la première dose et la deuxième dose à l'âge de 8 et de 16 semaines (à 8 semaines d'intervalle).

En règle générale, on considère que les titres sériques d'anticorps antirotavirus de la classe des IgA offrent un substitut valide comme marqueur de la protection; en outre, selon les données publiées, il pourrait y avoir une bonne corrélation entre les anticorps antirotavirus sériques de la classe des IgA induits par ROTARIX et la protection induite par le vaccin, malgré l'absence d'un corrélat confirmé pour la protection immunitaire. Puisque la réponse immunitaire constatée après 2 doses de la présentation liquide de ROTARIX était comparable à celle obtenue après 2 doses de la présentation lyophilisée, on présume que la présentation liquide du vaccin offre une efficacité comparable à celle de la présentation lyophilisée.

Étude d'innocuité post-homologation

Une étude d'innocuité post-homologation a été menée au Mexique afin d'évaluer le lien temporel entre l'administration de ROTARIX (en association avec d'autres vaccins du programme élargi de vaccination) et la survenue définitive d'une invagination dans les 31 jours (jour 0 à jour 30) suivant la vaccination. L'analyse a été menée auprès d'une cohorte d'enfants ($N = 698$) ayant reçu un diagnostic d'invagination, ayant reçu au moins une dose d'un vaccin à rotavirus et dont les dates d'administration du vaccin, de naissance et de l'apparition de l'invagination ont été consignées. Les résultats de l'étude ont révélé un lien temporel entre l'administration de ROTARIX et l'invagination dans les 31 jours suivant l'administration de la première dose. Les résultats de l'étude n'ont pas fait état d'un lien temporel entre ROTARIX et l'invagination dans les 31 jours suivant l'administration de la deuxième dose.

Études observationnelles post-homologation

Une analyse de séries de cas autocontrôlée et une analyse cas-témoins appariés ont été entreprises en Australie, entre juillet 2007 et juin 2010 chez des nourrissons immunisés, visant à évaluer les cas d'invagination dans les 21 jours suivant toute inoculation par un vaccin contre le rotavirus. Les données issues de cette étude révèlent la probabilité d'un petit risque accru d'invagination après la première

dose de ROTARIX. L'étude a également révélé un risque accru d'invagination après l'administration de la seconde dose de ROTARIX, mais ce risque était plus faible que celui noté après la première dose.

Une méta-analyse des études de pharmacovigilance menées en Australie, au Mexique, au Brésil et aux États-Unis a été réalisée pour fournir une évaluation unique du risque d'invagination suivant la première et la deuxième dose de ROTARIX. Les études variaient en fonction de leur plan et de leur puissance statistique et recouraient à diverses méthodes d'évaluation du risque; toutes les études comportaient une évaluation de risque pour une période de 7 jours après l'administration distincte de la 1^{re} et de la 2^e dose et les données obtenues dans le cadre de la surveillance active et/ou passive chez les cas confirmés d'invagination. L'évaluation globale du risque d'invagination durant les 7 jours suivant la vaccination a été de 5,39 (IC à 95 % : 3,92; 7,41) après la 1^{re} dose et de 1,81 (IC à 95 % : 1,31; 2,49) après la 2^e dose. Ces résultats révèlent une fréquence passagère accrue d'invagination après la vaccination, surtout dans les 7 jours suivant l'administration de la première dose et, dans une moindre mesure, celle de la seconde dose.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données précliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier pour l'être humain d'après les études classiques de toxicité à dose répétée.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU VACCIN

ROTARIX

Vaccin oral à rotavirus humain vivant, atténué

Suspension orale

Lisez attentivement ce qui suit avant que **ROTARIX** soit administré à votre enfant. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce vaccin. Discutez avec votre professionnel de la santé de l'état de santé de votre enfant et de ce traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ROTARIX** sont disponibles.

Pourquoi ROTARIX est-il utilisé?

- ROTARIX est un vaccin viral contenant un rotavirus humain vivant, atténué, qui aide à protéger votre enfant contre la gastroentérite (diarrhée et vomissements) causée par une infection à rotavirus.
- L'infection à rotavirus est la cause la plus fréquente de diarrhée grave chez les nourrissons et les jeunes enfants. Le rotavirus se transmet facilement des mains à la bouche par contact avec les selles d'une personne infectée. La plupart des enfants qui souffrent de diarrhée à rotavirus se rétablissent d'eux-mêmes. Par contre, certains enfants deviennent très malades et souffrent de diarrhée, de vomissements graves et de déshydratation pouvant mettre leur vie en danger et nécessiter une hospitalisation. Les infections à rotavirus sont responsables de centaines de milliers de décès chaque année dans le monde, et plus particulièrement dans les pays en développement, où l'alimentation et les soins de santé laissent à désirer.

Comment ROTARIX agit-il?

Lorsque votre enfant reçoit le vaccin, son système immunitaire (système de défense naturel du corps) se met à produire des anticorps qui reconnaîtront les types de rotavirus les plus répandus. Ces anticorps, qui offrent une protection contre les maladies causées par ces types de rotavirus, protégeront votre enfant d'une infection.

ROTARIX, comme n'importe quel autre vaccin, pourrait ne pas protéger entièrement tous les enfants qui ont été vaccinés.

Quels sont les ingrédients dans ROTARIX?

Ingrédient médicamenteux : ROTARIX contient un rotavirus humain vivant, atténué.

Ingrédients non médicinaux : adipate de disodium, milieu Eagle modifié de Dulbecco (DMEM), saccharose et eau pour injection.

ROTARIX est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Suspension pour administration par voie orale

ROTARIX ne doit pas être utilisé si votre enfant :

- a déjà eu une réaction allergique à un vaccin à rotavirus ou à l'un des ingrédients contenus dans ROTARIX (à l'ingrédient médicinal et aux autres ingrédients de ROTARIX; voir la section « Quels sont les ingrédients dans ROTARIX? »). Les signes d'une réaction allergique peuvent comprendre une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, un essoufflement et une enflure du visage ou de la langue;
- a déjà présenté une invagination ou est né avec une malformation du tube digestif pouvant le prédisposer à une invagination (une obstruction intestinale au cours de laquelle un segment de l'intestin pénètre dans un autre segment);
- présente une maladie héréditaire rare qui touche le système immunitaire appelée immunodéficience combinée sévère.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant que ROTARIX soit administré à votre enfant. Informez-le de toutes les maladies ou de tous les problèmes de santé que vous pourriez présenter, notamment si votre enfant :

- souffre d'un trouble de l'estomac ou des intestins;
- présente une intolérance à certains sucres (voir la section « Quels sont les ingrédients dans ROTARIX?, Ingrédients non médicinaux »);
- est atteint d'une maladie ou prend un médicament qui réduit sa résistance aux infections;
- présente une infection grave accompagnée d'une forte fièvre. Il pourrait être nécessaire de retarder la vaccination jusqu'au moment où il sera rétabli. Une infection légère, tel un rhume, ne devrait pas poser de problème, mais parlez-en d'abord à votre médecin;
- a la diarrhée ou des vomissements. Il pourrait être nécessaire de retarder la vaccination jusqu'au moment où il sera rétabli.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits et les médicaments alternatifs.

Mesures de précautions lorsqu'on utilise ROTARIX :

On sait qu'après la vaccination, le virus vivant contenu dans le vaccin est excrété dans les selles des enfants vaccinés, surtout vers le septième jour. Les personnes qui entrent en contact avec des enfants récemment vaccinés doivent donc se laver les mains après chaque changement de couche.

ROTARIX doit être administré avec prudence aux enfants qui sont en contact étroit avec des personnes atteintes de maladies ou recevant des médicaments qui peuvent réduire leur résistance aux infections.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ROTARIX :

Si votre enfant prend ou a pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre, ou s'il a reçu récemment un autre vaccin, dites-le à votre médecin.

ROTARIX peut être donné en même temps que votre enfant reçoit les autres vaccins normalement recommandés, par exemple le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, le vaccin contre *Hæmophilus influenzae* de type b, le vaccin antipoliomyélitique inactivé, le vaccin contre l'hépatite B, le vaccin antipneumococcique et le vaccin contre le méningocoque C conjugué.

Comment prendre ROTARIX?

Dose habituelle :

Le professionnel de la santé administrera à votre enfant la dose recommandée de ROTARIX. Le vaccin (1,5 mL de liquide) lui sera donné par voie orale. **Ce vaccin ne doit jamais être administré par injection.** Votre enfant recevra 2 doses de vaccin. Chaque dose sera administrée lors de visites distinctes, à au moins 4 semaines d'intervalle. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines. Les 2 doses doivent être administrées avant l'âge de 24 semaines, mais il est préférable qu'elles soient administrées avant l'âge de 16 semaines.

ROTARIX peut être administré aux prématurés suivant le même calendrier de vaccination.

Votre médecin pourrait vous offrir d'administrer le vaccin ROTARIX lors des visites qui auront lieu à 2 mois et à 4 mois, en même temps que les vaccins prévus au calendrier de vaccination.

Si votre enfant crache ou régurgite la majeure partie de la dose de vaccin qui lui a été donnée, une dose de remplacement unique peut lui être administrée au cours de la même visite.

Il n'y a aucune restriction quant aux aliments ou aux liquides (y compris le lait maternel) pouvant être consommés par votre enfant avant ou après la vaccination.

Lorsque votre enfant reçoit une première dose de ROTARIX, on recommande qu'il reçoive également ROTARIX (et non un autre vaccin à rotavirus) comme seconde dose.

Surdosage :

Des cas de surdose ont été recensés. En général, le profil d'effets indésirables signalé dans ces cas a été similaire à celui qu'on a observé après l'administration de la dose recommandée de ROTARIX.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ROTARIX, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important que vous suiviez les directives du professionnel de la santé en ce qui a trait aux visites subséquentes. Si vous oubliez de retourner chez le médecin au moment prévu, demandez conseil à votre médecin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ROTARIX?

Comme tout autre médicament, ROTARIX peut causer des effets secondaires, bien que ce ne soit pas le cas chez toutes les personnes qui le reçoivent. Voici les effets secondaires qui ont été observés durant les essais cliniques menés sur ROTARIX :

Courants (effets secondaires qui peuvent survenir dans 1 à 10 % des cas) :

- diarrhée
- irritabilité

Peu courants (effets secondaires qui peuvent survenir dans 0,1 % à 1 % des cas) :

- douleurs abdominales (voir également ci-dessous les signes d'effets secondaires très rares d'invagination)
- dermatite
- flatulence

Les effets secondaires qui sont survenus pendant l'utilisation systématique de ROTARIX comprenaient les suivants :

Rares :

- présence de sang dans les selles;
- les enfants souffrant d'une maladie héréditaire rare appelée *immunodéficience combinée sévère* peuvent avoir une inflammation de l'estomac ou des intestins (gastroentérite) et le virus contenu dans le vaccin peut passer dans leurs selles. Les signes d'une gastroentérite peuvent comprendre le mal de cœur, les vomissements, des crampes à l'estomac ou la diarrhée.

Très rares :

- invagination (partie de l'intestin qui est bloquée ou retournée). Les signes peuvent comprendre une intense douleur à l'estomac, des vomissements persistants, la présence de sang dans les selles, une enflure de l'abdomen et/ou une forte fièvre. **Communiquez immédiatement avec un médecin ou un professionnel de la santé si votre enfant présente l'un de ces symptômes.**

Communiquez sans tarder avec votre médecin si votre enfant présente l'un des effets secondaires rares ci-dessus.

Les effets secondaires mentionnés dans ce document ne sont pas les seuls qui pourraient survenir chez votre enfant après l'administration de ROTARIX. Si votre enfant présente un effet secondaire qui n'apparaît pas dans cette liste, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

Pour le grand public : Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et GlaxoSmithKline Inc. ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Entreposage :

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Laisser le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Pour en savoir davantage au sujet de ROTARIX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.gsk.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent feuillet a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 28 avril 2021

©2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.