

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rotarix, prášek pro přípravu **perorální** suspenze s rozpouštědlem
Živá rotavirová vakcína

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (1 ml) po rekonstituci obsahuje:

Rotavirus RIX4414 humanum vivum attenuatum* ne méně než $10^{6,0}$ CCID₅₀

*Pomnožený na Vero buňkách

Pomocné látky:

Tento přípravek obsahuje 9 mg sacharosy a 13,5 mg sorbitolu (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu **perorální** suspenze s rozpouštědlem.

Prášek je bílý.

Rozpouštědlo je zakalená tekutina s pomalu se usazujícím bílým sedimentem a bezbarvým supernatantem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rotarix je určen k aktivní imunizaci dětí ve věku 6 až 24 týdnů za účelem prevence gastroenteritidy způsobené rotavirovou infekcí (viz bod 4.2).

V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené rotaviry typu G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8] (viz body 4.4 a 5.1).

Rotarix se má podávat podle oficiálních doporučení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Očkovací schéma se skládá ze dvou dávek. První dávka se může podávat od 6 týdnů věku. Interval mezi dávkami by měl být nejméně 4 týdny. Obě dávky očkování by se měly aplikovat pokud možno před dosažením věku 16 týdnů, ale očkovací schéma musí být dokončeno do 24. týdne věku.

Předčasně narozeným dětem, které se narodily po alespoň 27. týdnu gestačního věku, lze Rotarix podat ve stejném dávkování (viz bod 4.8 a 5.1).

V klinických zkouškách bylo vzácně pozorováno vyplivnutí nebo regurgitace vakcíny a v takových případech nebyla podána náhradní dávka. Pokud ale dojde k málo pravděpodobnému jevu, že dítě vyplivne nebo vyzvrátí většinu podané dávky vakcíny, je možné podat při stejné návštěvě jednu náhradní dávku.

Doporučuje se, aby děti, které dostaly jako první dávku Rotarix, dokončily 2-dávkové schéma vakcínou Rotarix. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenicitě nebo účinnosti očkování, pokud byl Rotarix podán jako první dávka a jako druhá dávka byla podána jiná rotavirová vakcína či naopak.

Pediatrická populace

Rotarix se nemá podávat dětem ve věku nad 24 týdnů.

Způsob podání

Rotarix je určen pouze k **perorálnímu** podání.

Rotarix se za žádných okolností nesmí podat injekčně.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek.

Hypersensitivita po předchozím podání rotavirových vakcín.

Intususcepce v anamnéze.

Osoby s nekorigovanou vrozenou malformací gastrointestinálního traktu, které by mohly být predisponovány ke vzniku intususcepce.

Subjekty s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID) (viz bod 4.8).

Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících akutním vážným horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce není kontraindikací imunizace.

Aplikace vakcíny Rotarix musí být odložena u osob trpících průjmem a zvracením.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podle správné klinické praxe by se před zahájením očkování měla sestavit anamnéza očkováního zejména s ohledem na kontraindikace a klinické vyšetření.

Nejsou k dispozici údaje o bezpečnosti a účinnosti Rotarixu u dětí trpících gastrointestinálními nemocemi nebo poruchou růstu. U takových dětí se má podání Rotarixu s opatrností zvážit, zvláště pokud, podle názoru lékaře, nepodání vakcíny znamená vyšší riziko.

Ačkoliv nebyla prokázána příčinná souvislost mezi očkováním vakcínou Rotarix a intususcepčí (viz bod 4.8), jako preventivní opatření by měli zdravotničtí pracovníci sledovat jakékoliv příznaky svědčící pro intususcepici (závažné bolesti břicha, úporné zvracení, krvavé stolice, nadmutí břicha a/nebo vysoká horečka). Při výskytu těchto příznaků by rodiče/opatrovníci měli být požádáni o okamžité hlášení takových příznaků. Nepředpokládá se, že by asymptomatické nebo HIV infekce s mírnými příznaky ovlivňovaly bezpečnost a účinnost vakcíny Rotarix. V klinické studii s omezeným počtem kojenců s asymptomatickou nebo HIV infekcí s mírnými příznaky nebyly žádné zjevné problémy s bezpečností prokázány (viz bod 4.8).

Aplikace vakcíny Rotarix dětem se známým nebo suspektním deficitem imunity musí být založena na pečlivém zvážení potenciálních přínosů a rizik.

Je známo, že po vakcinaci dochází k vylučování viru z vakcíny stolicí, s maximem exkrece okolo 7. dne. Částice virového antigenu detekované testem ELISA byly nalezeny v 50 % stolic odebraných po první dávce a ve 4 % stolic odebraných po druhé dávce. Když byly tyto stolice testovány na přítomnost živého kmene vakcíny, bylo jich pozitivních jen 17 %.

Byly pozorovány případy přenosu takto vyloučeného viru z vakcíny na séronegativní osoby, které byly v kontaktu s očkovánými jedinci, aniž by to vyvolalo nějaké klinické symptomy.

Rotarix by se měl podávat s opatrností u jedinců, kteří přicházejí do úzkého kontaktu s imunodeficitními osobami, jako jsou například osoby s nádorovým onemocněním nebo jinak imunokomprimované osoby nebo jedinci, kteří dostávají imunosupresivní terapii.

Osoby, které jsou v kontaktu s čerstvě očkovánými jedinci, by měly dodržovat osobní hygienu (např. mytí rukou po výměně dětských plen).

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 -72 hodin by se měly zvážit když se podávají dávky základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené v ≤ 28 . týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost.

Protože prospěch očkování je v této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Protektivní imunitní odpovědi nemusí být dosaženo u všech očkováných (viz bod 5.1).

V klinických zkouškách byla prokázána účinnost proti gastroenteritidě způsobené rotaviry typu G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] a G9P[8]. Rozsah ochrany, kterou by Rotarix mohl poskytnout vůči ostatním sérotypům, není znám. Klinické studie, z nichž byly získány údaje o účinnosti, byly prováděny v Evropě a ve Střední a v Jižní Americe (viz bod 5.1).

Rotarix nechrání proti gastroenteritidě způsobené jinými patogeny než jsou rotaviry.

Data o použití Rotarixu k post-expoziční profylaxi nejsou k dispozici.

Rotarix se za žádných okolností nesmí podat injekčně.

Vakcína obsahuje pomocné látky sacharosu a sorbitol. Pacienti, kteří mají vzácné dědičné problémy s fruktózovou intolerancí, s glukózo-galaktózovou malabsorpcí nebo se sacharázo-isomaltázovou insuficiencí by neměli tuto vakcínu dostávat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rotarix lze podat současně s kteroukoliv z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně hexavalentních vakcín (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (celobuněčná) (DTPw), vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární) (DTPa), vakcína proti Haemophilus influenzae typu b (Hib), inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě (IPV), vakcína proti hepatitidě B (HBV), konjugovaná pneumokoková vakcína a konjugovaná meningokoková vakcína séroskupiny C. Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily podaných vakcín nebyly ovlivněny.

Současné podání Rotarixu a perorální vakcíny proti poliomyelitidě (OPV) neovlivňuje imunitní odpověď na polio antigeny. I když současné podání OPV může lehce snížit imunitní odpověď na rotavirovou vakcínu, v klinické studii zahrnující více než 4200 osob, kterým byl podán Rotarix současně s OPV vakcínou se ukázalo, že klinická protekce proti vážné rotavirové gastroenteritidě zůstává zachována.

Nejsou žádná omezení týkající se konzumace potravy nebo tekutin, a to před ani po očkování dítěte.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Rotarix není určen k očkování dospělých. Nejsou dostupné údaje o použití vakcíny Rotarix během těhotenství a kojení.

Na základě údajů získaných v klinických studiích nesnižuje kojení ochranu proti rotavirové gastroenteritidě vyvolanou Rotarixem. V době očkování je tedy možné pokračovat v kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

- Klinické studie:

Níže prezentovaný bezpečnostní profil je založen na údajích z klinických studií vedených buď s lyofilizovanou nebo tekutou formou vakcíny Rotarix.

Celkově bylo ve čtyřech klinických studiích podáno přibližně 3800 dávek vakcíny Rotarix v tekuté formě přibližně 1900 kojencům. Tyto studie ukázaly, že bezpečnostní profil této tekuté formy je srovnatelný s lyofilizovanou formou.

Celkem bylo ve dvaceti třech klinických studiích podáno přibližně 51000 kojencům zhruba 106000 dávek Rotarixu (lyofilizované nebo tekuté formy).

Ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích (Finsko, Indie a Bangladéš), ve kterých byl Rotarix podáván samotný (podání běžných dětských vakcín bylo časově upraveno), nebyl výskyt a závažnost předem určených nežádoucích účinků (údaje získány 8 dní po očkování), průjmu, zvracení, ztráty chuti k jídlu, horečky, podrážděnosti a kašle/výtoku z nosu při srovnání skupiny dostávající Rotarix a skupiny dostávající placebo významně odlišný. Po podání druhé dávky nebylo pozorováno zvýšení výskytu nebo závažnosti těchto nežádoucích účinků.

Ve shromážděných analýzách ze sedmnácti placebem kontrolovaných klinických studií (Evropa, Severní Amerika, Latinská Amerika, Asie, Afrika) včetně klinických studií s vakcínou Rotarix, která byla podávána současně s běžnými dětskými vakcínami (viz bod 4.5) byly následující nežádoucí účinky (údaje získány 31 dní po očkování) zvažovány jako možné v návaznosti na očkování.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle systému orgánové klasifikace a frekvence výskytu.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Frekvence jsou definovány jako:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Gastrointestinální poruchy:

Časté: průjem.

Méně časté: bolest břicha, nadýmání

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

Méně časté: dermatitida.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: podrážděnost.

Riziko spojené se vznikem intususcepce bylo hodnoceno v rozsáhlé bezpečnostní studii prováděné v Latinské Americe a ve Finsku, do níž bylo zahrnuto 63225 kojenců. Tato studie poskytla důkaz, že ve skupině dostávající Rotarix nebylo oproti skupině dostávající placebo zvýšené riziko vzniku intususcepce, viz následující tabulka.

Intususcepce během 31 dní po podání:	Rotarix N=31673	Placebo N=31552	Relativní riziko (95% IS*)
První dávky	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Druhé dávky	5	5	0,99 (0,31;3,21)

*IS: interval spolehlivosti

Bezpečnost u předčasně narozených dětí

V klinické studii byl 670 předčasně narozeným dětem v gestačním věku od 27 do 36 týdnů podán Rotarix a 339 bylo podáno placebo. První dávka jim byla podána od šesti týdnů po narození. Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 5,1% dětí, které obdržely Rotarix, ve srovnání s 6,8% dětí, které obdržely placebo. Srovnatelný poměr ostatních nežádoucích účinků byl pozorován u dětí, které obdržely Rotarix a u dětí, které obdržely placebo. Nebyly hlášeny žádné případy intususcepce.

Bezpečnost u dětí s infekcí virem lidské imunodeficiencie (HIV)

V klinické studii byl 100 dětem s HIV infekcí podán Rotarix nebo placebo. Bezpečnostní profil byl mezi dětmi, které obdržely Rotarix, a dětmi, které obdržely placebo, srovnatelný.

- Postmarketingové sledování:

Jelikož byly tyto nežádoucí účinky hlášeny spontánně, není možné spolehlivě odhadovat jejich četnost.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených \leq 28. týdnu těhotenství) (viz bod 4.4) .

Gastrointestinální poruchy:

Hematochezie

Gastroenteritis s vylučováním viru vakcíny u dětí s těžkým kombinovaným imunodeficitem (SCID).

V postmarketingových zkušenostech byly hlášeny případy intususcepce v časové souvislosti s podáním vakcíny Rotarix. Většina případů byla hlášena do 7 dnů po podání první dávky (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti rotavirovým průjmovým infekcím, ATC kód: J07BH01

Protektivní účinnost

V Evropě a v Latinské Americe byly provedeny klinické studie, v nichž se hodnotila protektivní účinnost Rotarixu proti jakékoli a proti závažné rotavirové gastroenteritidě.

V klinické studii provedené v Evropě byl hodnocen Rotarix podávaný podle různých evropských schémat (2, 3 měsíce; 2, 4 měsíce; 3, 4 měsíce; 3, 5 měsíců) na 4000 subjektech. Závažnost gastroenteritidy byla definována podle Vesikariho 20 bodové škály, v níž se při hodnocení plného klinického obrazu rotavirové gastroenteritidy bere v úvahu závažnost a trvání průjmu a zvracení, závažnost horečky a dehydratace stejně jako nutnost léčby.

Protektivní účinnost pozorovaná po dvou dávkách vakcíny Rotarix během prvního a druhého roku života je uvedena v následující tabulce:

	1. rok života Rotarix N=2572; Placebo N=1302 (§)		2. rok života Rotarix N=2554; Placebo N=1294 (§)	
Účinnost vakcíny (%) proti jakékoliv a závažné rotavirové gastroenteritidě [95% IS]				
Typ	Jakákoliv závažnost	Závažná[†]	Jakákoliv závažnost	Závažná[†]
G1P[8]	95,6* [87,9;98,8]	96,4* [85,7;99,6]	82,7* [67,8;91,3]	96,5* [86,2;99,6]
G2P[4]	62,0 [<0,0;94,4]	74,7 [<0,0;99,6]	57,1* [<0,0;82,6]	89,9* [9,4;99,8]
G3P[8]	89,9* [9,5;99,8]	100* [44,8;100]	79,7* [<0,0;98,1]	83,1 [<0,0;99,7]
G4P[8]	88,3* [57,5;97,9]	100* [64,9;100]	69,6 [<0,0;95,3]	87,3* [<0,0;99,7]
G9P[8]	75,6* [51,1;88,5]	94,7* [77,9;99,4]	70,5* [50,7;82,8]	76,8* [50,8;89,7]
Kmeny s genotypem P[8]	88,2* [80,8;93,0]	96,5* [90,6;99,1]	75,7* [65,0;83,4]	87,5* [77,8;93,4]
Cirkulující rotavirové kmeny	87,1* [79,6;92,1]	95,8* [89,6;98,7]	71,9* [61,2;79,8]	85,6* [75,8;91,9]
Účinnost vakcíny (%) proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující lékařskou péči [95% IS]				
Cirkulující rotavirové kmeny	91,8* [84;96,3]		76,2* [63,0;85,0]	
Účinnost vakcíny (%) proti rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci [95% IS]				
Cirkulující rotavirové kmeny	100* [81,8;100]		92,2* [65,6;99,1]	

[†] Závažná gastroenteritida definovaná se skóre ≥ 11 Vesikariho stupnice (§) ATP skupina účinnosti

* Statisticky významné ($p < 0.05$)

Účinnost vakcíny se během prvního roku života progresivně zvyšovala se zvyšující se závažností onemocnění až dosáhla 100 % (95% IS: 84,7;100) při Vesikariho skóre ≥ 17 .

Klinická studie provedená v Latinské Americe hodnotila Rotarix na více než 20 000 subjektech. Závažnost gastroenteritidy byla definována podle kritérií SZO. Protektivní účinnost vakcíny proti závažné rotavirové gastroenteritidě vyžadující hospitalizaci a/nebo rehydratační terapii v lékařském zařízení a typově specifická účinnost vakcíny po dvou dávkách Rotarixu jsou uvedeny v následující tabulce:

Typ	Závažná rotavirová gastroenteritida (první rok života) Rotarix N=9009; Placebo N=8858 (§)	Závažná rotavirová gastroenteritida (druhý rok života) Rotarix N=7175; Placebo N=7062 (§)
	Účinnost (%) [95% IS]	Účinnost (%) [95% IS]

Všechny RVGE	84,7* [71,7;92,4]	79,0* [66,4;87,4]
G1P[8]	91,8* [74,1;98,4]	72,4* [34,5;89,9]
G3P[8]	87,7* [8,3;99,7]	71,9 [0,0;97,1]
G4P[8]	50,8# [0,0;99,2]	63,1* [0,7;88,2]
G9P[8]	90,6* [61,7;98,9]	87,7* [72,9;95,3]
Kmeny s genotypem P[8]	90,9* [79,2;96,8]	79,5* [67,0;87,9]

(§)ATP skupina účinnosti

* Statisticky významné ($p < 0,05$)

Počty případů, na kterých byly založeny odhady účinnosti proti G4P[8], byly velmi malé (1 případ ve skupině Rotarixu a 2 případy ve skupině placebo).

Společná analýza výsledků z pěti studií účinnosti* ukázala 71,4% (95% IS: 20,1;91,1) účinnost proti závažné rotavirové gastroenteritidě (Vesikariho skóre ≥ 11) způsobené rotavirem typu G2P[4] během prvního roku života.

* V těchto studiích byly body odhadu a intervaly spolehlivosti následující:

100 % (95% IS: -1858,0;100), 100 % (95% IS: 21,1;100) a 45,4 % (95% IS: -81,5;86,6), 74,7 % (95% IS: -386,2;99,6). Pro zbývajících studií nebyl dostupný žádný bod odhadu.

Imunitní odpověď

Imunologický mechanismus, kterým Rotarix chrání proti rotavirové gastroenteritidě není zcela znám. Závislost mezi protilátkovou odpovědí na očkování proti rotaviru a ochranou proti rotavirové gastroenteritidě nebyla stanovena.

V následující tabulce je ukázáno množství subjektů v procentech s titry sérových anti-rotavirových IgA protilátek ≥ 20 U/ml (podle ELISA) pozorovanými v různých studiích jeden až dva měsíce po druhé dávce vakcíny nebo placebo.

Očkovací schéma	Země studie	Vakcína		Placebo	
		N	% ≥ 20 U/ml [95% IS]	N	% ≥ 20 U/ml [95% IS]
2, 3 měsíce	Francie, Německo	239	82,8 [77,5;87,4]	127	8,7 [4,4;15,0]
2, 4 měsíce	Španělsko	186	85,5 [79,6;90,2]	89	12,4 [6,3;21,0]
3, 5 měsíce	Finsko, Itálie	180	94,4 [90,0;97,3]	114	3,5 [1,0;8,7]
3, 4 měsíce	Česká republika	182	84,6 [78,5;89,5]	90	2,2 [0,3;7,8]
2, 3 až 4 měsíce	Latinská Amerika; 11 zemí	393	77,9% [73,8;81,6]	341	15,1% [11,7;19,0]

Imunitní odpověď u předčasně narozených dětí

Imunogenicita vakcíny Rotarix byla v klinické studii s předčasně narozenými dětmi, které se narodily po alespoň 27. týdnu gestačního věku, stanovena u podskupiny 147 subjektů a bylo prokázáno, že

Rotarix je v této populaci imunogenní: 1 měsíc po podání druhé dávky vakcíny dosáhlo titrů sérových anti-rotavirových IgA protilátek ≥ 20 U/ml (podle ELISA) 85,7% subjektů (95% CI:79,0;90,9).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharosa

Dextran

Sorbitol

Aminokyseliny

Dulbeccova modifikace Eaglova média (DMEM)

Rozpouštědlo

Uhličitán vápenatý

Xanthanová klovatina

Sterilovaná voda

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci:

Po rekonstituci se vakcína musí okamžitě aplikovat. Pokud není vakcína použita okamžitě, neměla by být připravená vakcína uchovávána při teplotě 2°C - 25°C po dobu delší než 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 dávka prášku ve skleněném kontejneru (sklo typu I) se zátkou (butylpryž).

1 ml rozpouštědla v **perorálním** aplikátoru (sklo typu I) s pístovou zátkou a ochranným uzávěrem (butylpryž).

Převodní adaptér na rekonstituci (1 na dávku)

v následujících velikostech balení:

- balení obsahující 1 skleněný kontejner s práškem a 1 **perorální** aplikátor s rozpouštědlem
- balení obsahující 5 skleněných kontejnerů s práškem a 5 **perorálních** aplikátorů s rozpouštědlem
- balení obsahující 10 skleněných kontejnerů s práškem a 10 **perorálních** aplikátorů s rozpouštědlem
- balení obsahující 25 skleněných kontejnerů s práškem a 25 **perorálních** aplikátorů s rozpouštědlem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před rekonstitucí:

V **perorálním** aplikátoru obsahujícím rozpouštědlo lze při uchovávání pozorovat bílý sediment a čirý supernatant.

Před rekonstitucí by mělo být rozpouštědlo vizuálně zkontrolováno, zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn fyzikální vzhled.

Po rekonstituci:

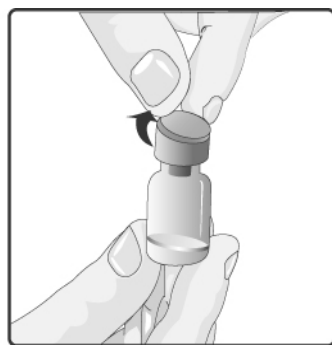
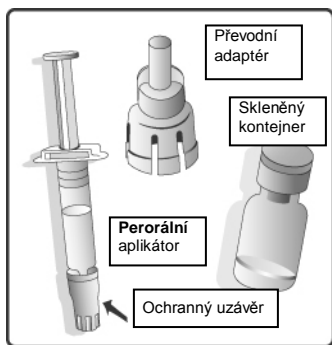
Rekonstituovaná vakcína je trochu více zakalená než rozpouštědlo a má mléčně bílý vzhled.

Také rekonstituovaná vakcína by měla být před aplikací vizuálně zkontrolována, zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice a/nebo zda není změněn fyzikální vzhled. Pokud jsou pozorovány cizorodé částice nebo změna vzhledu, je třeba vakcínu vyřadit.

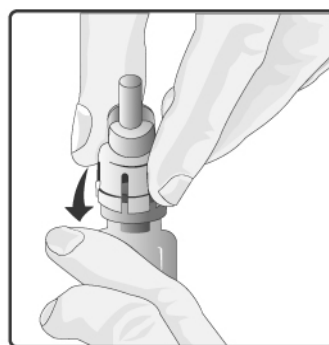
Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod na rekonstituci a aplikaci vakcíny:

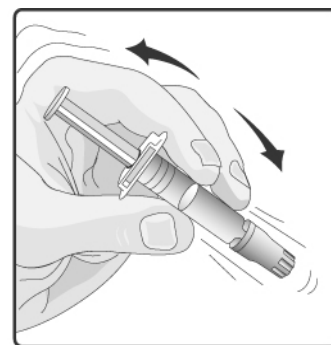
1. Odstraňte plastový kryt ze skleněného kontejneru obsahujícího prášek.
2. Nasad'te převodní adaptér na skleněný kontejner a tlačte směrem dolů, dokud není převodní adaptér správně a bezpečně připojen.
3. **Perorální** aplikátor obsahující rozpouštědlo řádně protřepejte. Protřepaná suspenze se bude jevit jako zakalená tekutina s pomalu se oddělujícím bílým sedimentem.
4. Odstraňte ochranný uzávěr z **perorálního** aplikátoru.
5. Nasad'te **perorální** aplikátor na převodní adaptér a silně jej do něho zatlačte.
6. Přeneste plný obsah **perorálního** aplikátoru do skleněného kontejneru obsahujícího prášek.
7. Skleněný kontejner se stále připojeným **perorálním** aplikátorem protřepejte a zkontrolujte, zda se prášek úplně rozpustil. Rekonstituovaná vakcína bude vypadat o trochu více zakalená než samotné rozpouštědlo. Tento vzhled je normální.
8. Natáhněte veškerou směs zpět do **perorálního** aplikátoru.
9. Odstraňte **perorální** aplikátor od převodního adaptéru.
10. Tato vakcína je určena **pouze k perorálnímu podání**. Dítě by se mělo usadit do zakloněné polohy. Aplikujte plný obsah **perorálního** aplikátoru **perorálně** (podáním plného obsahu **perorálního** aplikátoru na vnitřní stranu tváře).
11. **Nepodávejte injekčně.**
Pokud se má rekonstituovaná vakcína před podáním dočasně uchovávat, nasad'te znovu na **perorální** aplikátor ochranný uzávěr. **Perorální** aplikátor obsahující rekonstituovanou vakcínu se má před **perorálním** podáním znovu lehce protřepat.



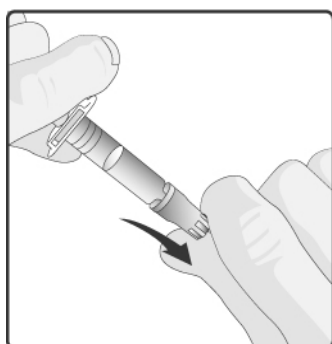
1. Odstraňte plastový kryt ze skleněného kontejneru obsahujícího prášek.



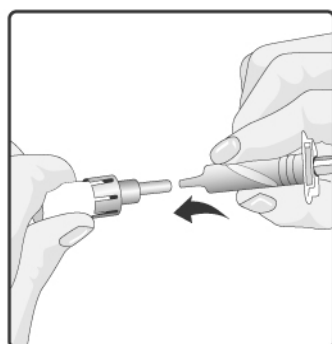
2. Nasadte převodní adaptér na skleněný kontejner a tlačte ho směrem dolů, dokud není převodní adaptér správně a bezpečně připojen.



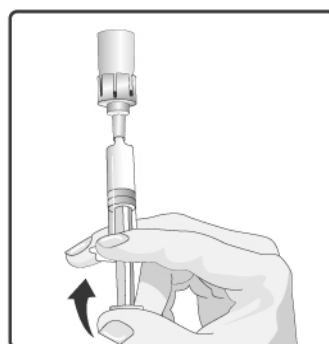
3. **Perorální** aplikátor obsahující rozpouštědlo řádně protřepejte. Protřepaná suspenze se bude jevit jako zakalená tekutina s pomalu se oddělujícím bílým sedimentem.



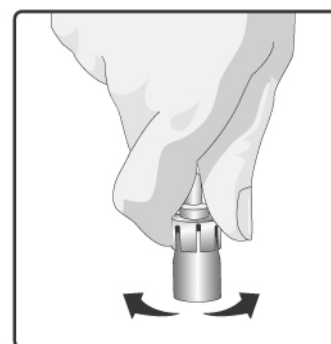
4. Odstraňte ochranný uzávěr z **perorálního** aplikátoru.



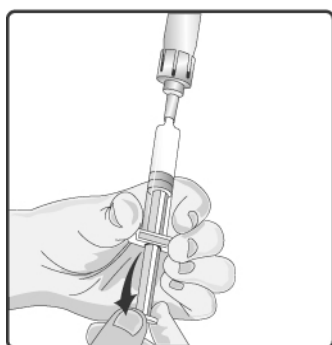
5. Nasadte **perorální** aplikátor na převodní adaptér a silně jej do něho zatlačte.



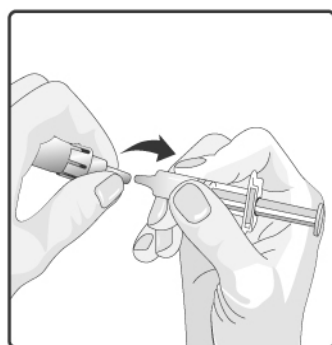
6. **Přenešte** plný obsah **perorálního** aplikátoru do skleněného kontejneru obsahujícího prášek.



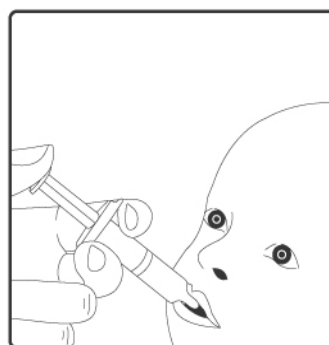
7. Skleněný kontejner se stále připojeným **perorálním** aplikátorem protřepejte a zkontrolujte, zda se prášek úplně rozpustil. Rekonstituovaná vakcína bude vypadat o trochu více zakalená než samotné rozpouštědlo. Tento vzhled je normální.



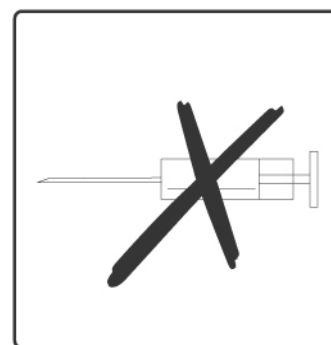
8. Natáhněte veškerou směs zpět do **perorálního** aplikátoru.



9. Odstraňte **perorální** aplikátor od převodního adaptéru.



10. Tato vakcína je určena **pouze k perorálnímu podání**. Dítě by se mělo usadit do zakloněné polohy. Aplikujte plný obsah **perorálního** aplikátoru **perorálně** (podáním plného obsahu **perorálního** aplikátoru na vnitřní stranu tváře).



11. **Nepodávejte injekčně.**

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/05/330/001

EU/1/05/330/002
EU/1/05/330/003
EU/1/05/330/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. února 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>