

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rotarix, polvere e solvente per sospensione **orale**
Vaccino vivo anti Rotavirus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (1 ml) contiene:

Rotavirus umano ceppo RIX4414 (vivo attenuato)* non meno di $10^{6,0}$ CCID₅₀

*Prodotto su linee cellulari Vero

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione **orale**.

La polvere è bianca.

Il solvente è un liquido torbido con un sedimento bianco che si deposita lentamente e un surnatante incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rotarix è indicato per l'immunizzazione attiva dei bambini a partire dalla sesta settimana di età per la prevenzione della gastroenterite dovuta a infezione da rotavirus (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi clinici è stata dimostrata l'efficacia contro la gastroenterite da rotavirus tipo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

La schedula di somministrazione di Rotarix si deve basare sulle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il ciclo completo della vaccinazione consiste di due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dalla sesta settimana di età. Deve essere osservato un intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi. Il ciclo della vaccinazione dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16^a settimana di età, ma in ogni caso deve essere completato entro le 24 settimane di età.

Negli studi clinici, lo sputo o il rigurgito del vaccino è stato osservato raramente e in tali situazioni non è mai stata somministrata una dose ulteriore. Tuttavia nell'improbabile caso che il bambino sputi o rigurgiti la maggior parte della dose di vaccino, può essere somministrata una singola dose sostitutiva durante la stessa seduta di vaccinazione.

Si raccomanda che il bambino che riceve una prima dose di Rotarix completi il regime di 2 dosi con Rotarix. Non ci sono dati sulla sicurezza, sulla immunogenicità o sulla efficacia quando Rotarix viene somministrato come prima dose e un altro vaccino anti rotavirus come seconda dose o viceversa.

Modo di somministrazione

Rotarix è solo per uso **orale**.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipersensibilità dopo precedenti somministrazioni di vaccino anti-rotavirus.

Anamnesi positiva di intussuscezione.

Soggetti con malformazione congenita non corretta del tratto gastrointestinale che possono essere predisposti ad intussuscezione.

Bambini che abbiano manifestato immunodeficienza o per i quali si sospetti una immunodeficienza. Non si ritiene che l'infezione asintomatica da HIV abbia effetto sulla sicurezza o l'efficacia di Rotarix. Tuttavia, in assenza di dati sufficienti, non si raccomanda la somministrazione di Rotarix in soggetti affetti da infezione asintomatica da HIV.

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute. La presenza di una infezione lieve non costituisce controindicazione per l'immunizzazione.

La somministrazione di Rotarix deve essere rimandata nei soggetti affetti da diarrea o vomito.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' buona pratica clinica che la vaccinazione sia preceduta da un'accurata anamnesi, con particolare attenzione alle controindicazioni, e da un esame clinico.

Il vaccino contiene 9 mg di saccarosio come eccipiente. Questa quantità è troppo bassa per causare eventi avversi in pazienti con rari problemi ereditari quali intolleranza al fruttosio, malassorbimento del glucosio-galattosio o insufficienza della saccarasi-isomaltasi.

Non ci sono dati sulla sicurezza e l'efficacia di Rotarix nei bambini con malattie gastrointestinali o ritardi nella crescita. La somministrazione di Rotarix può essere presa in considerazione con cautela in questi bambini qualora, secondo l'opinione del medico, il non effettuare la vaccinazione comporterebbe un rischio superiore.

E' noto che l'escrezione del virus del vaccino avviene con le feci dopo la vaccinazione, con un picco massimo di escrezione intorno al settimo giorno. Le particelle antigeniche virali identificate con il metodo ELISA sono state trovate in circa il 50% delle feci dopo la prima dose e nel 4% delle feci dopo la seconda dose. Quando tali feci sono state analizzate per rivelare la presenza del ceppo virale vaccinale vivo solo il 17% e' risultato positivo.

Sono stati osservati casi di trasmissione di virus vaccinale escreto nei confronti di contatti sieronegativi, senza che ciò abbia determinato alcun sintomo clinico.

Rotarix deve essere somministrato con cautela in individui che hanno stretti contatti con soggetti immunodeficienti, come ad es. individui con tumori maligni, o che sono, per altri motivi, immunocompromessi o che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva.

Le persone che hanno contatti con bambini recentemente vaccinati devono osservare una stretta igiene personale

(ad es. lavare le mani dopo aver cambiato i pannolini dei bambini).

Dati limitati in 140 bambini prematuri indicano che Rotarix può essere somministrato a bambini prematuri, tuttavia in questi casi si può osservare una risposta immunitaria più bassa e il livello di protezione clinico raggiunto resta sconosciuto.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione.

Poichè il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Una risposta immunitaria protettiva può non essere raggiunta in tutti i bambini vaccinati (vedere paragrafo 5.1).

L'efficacia contro la gastroenterite da rotavirus di tipo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] e G9P[8] è stata dimostrata in studi clinici. Non è noto il livello di protezione che Rotarix può offrire contro altri sierotipi. Gli studi clinici dai quali sono stati ottenuti i dati di efficacia sono stati condotti in Europa, e in Centro e Sud America (vedere paragrafo 5.1).

Rotarix non protegge contro la gastroenterite causata da germi patogeni diversi dal rotavirus.

Non sono disponibili dati sull'uso di Rotarix per la profilassi post-esposizione.

Rotarix non deve essere iniettato in nessun caso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Rotarix può essere somministrato contemporaneamente ai seguenti vaccini monovalenti o combinati [inclusi vaccini esavalenti (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: vaccini contro difterite-tetano-pertosse a cellula intera (DTPw), vaccini contro difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), vaccini contro *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vaccini contro la poliomielite inattivati (IPV), vaccini contro l'epatite B (HBV), vaccino coniugato contro lo pneumococco e vaccino coniugato contro il meningococco di sierogruppo C. Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie e i profili di sicurezza di tutti i vaccini somministrati non vengono influenzati.

La somministrazione concomitante di Rotarix con il vaccino antipoliomielitico orale (OPV) non influenza la risposta immunitaria agli antigeni polio. Sebbene la somministrazione contemporanea di OPV possa ridurre leggermente la risposta immunitaria al vaccino anti-rotavirus, in uno studio clinico che ha coinvolto più di 4.200 soggetti che hanno ricevuto Rotarix contemporaneamente con OPV è stato dimostrato che la protezione clinica contro la gastroenterite grave da rotavirus viene mantenuta.

Non ci sono restrizioni sul consumo di cibo o bevande nei bambini sia prima che dopo la vaccinazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Rotarix non è previsto per l'impiego negli adulti. Pertanto dati sull'uomo circa l'impiego in gravidanza o allattamento non sono disponibili e non sono stati eseguiti studi sulla riproduzione animale.

Sulla base delle prove generate nel corso degli studi clinici l'allattamento al seno non riduce la protezione fornita da Rotarix contro la gastroenterite da rotavirus, pertanto l'allattamento al seno può essere continuato durante il ciclo di vaccinazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici:

In un totale di undici studi clinici controllati con placebo, sono state somministrate circa 77800 dosi di Rotarix a circa 40.200 bambini.

In due studi clinici (Finlandia), Rotarix è stato somministrato da solo, a distanza di tempo dalle somministrazioni di vaccini pediatrici di routine. L'incidenza di diarrea, vomito, perdita di appetito, febbre e irritabilità non è risultata differente nel gruppo che ha ricevuto Rotarix rispetto al gruppo trattato con placebo. Con la seconda dose non si è visto un aumento dell'incidenza o della intensità di queste reazioni.

Nei rimanenti nove studi (Europa, Canada, USA, America Latina, Singapore, Sud-Africa), Rotarix è stato co-somministrato con i vaccini pediatrici di routine (vedere paragrafo 4.5). Il profilo delle reazioni avverse osservate in questi soggetti si è dimostrato simile al profilo delle reazioni avverse osservate nei soggetti trattati con gli stessi vaccini pediatrici e placebo.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistema organo classe e frequenza:

Le frequenze sono state riportate come di seguito:

Molto comuni: ($\geq 1/10$)

Comuni: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comuni: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rare: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Infezioni e infestazioni

Rare: infezione del tratto respiratorio superiore

Disturbi psichiatrici

Molto comuni: irritabilità

Non comuni: pianto, disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: sonnolenza

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rare: raucedine, rinorrea

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: perdita di appetito

Comuni: diarrea, vomito, flatulenza, dolore addominale, rigurgito alimentare

Non comuni: stipsi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rare: dermatite, rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Rare: crampi muscolari

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: febbre, affaticamento

E' stato valutato il rischio di intussuscezione in un ampio studio di sicurezza condotto in America Latina e

Finlandia dove sono stati arruolati 63.225 soggetti. Questo studio non ha evidenziato un aumento del rischio di intussuscezione nel gruppo Rotarix quando confrontato con il gruppo placebo, come mostrato nella tabella seguente:

Intussuscezione entro 31 giorni dopo la somministrazione di:	Rotarix N=31.673	Placebo N= 31.552	Rischio relativo (95% IC)
Prima dose	1	2	0,50 (0,07;3,80)
Seconda dose	5	5	0,99 (0,31;3,21)

IC: Intervallo di Confidenza

- Sorveglianza post-marketing:

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Apnea in neonati molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28) (vedere paragrafo 4.4)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccino virale, codice ATC: J07BH01

Efficacia protettiva

Studi clinici sono stati condotti in Europa e America Latina per valutare l'efficacia protettiva di Rotarix contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus, comprese le forme gravi.

Uno studio clinico condotto in Europa ha valutato Rotarix somministrato in 4000 soggetti secondo differenti schedule in vigore in Europa (2, 3 mesi; 2, 4 mesi; 3, 4 mesi, 3, 5 mesi). La gravità della gastroenterite è stata definita in accordo con la scala di Vesikari a 20 punti che valuta il quadro clinico completo della gastroenterite da rotavirus tenendo conto della gravità e della durata della diarrea e del vomito, la gravità della febbre e della disidratazione come anche della necessità di trattamento.

Dopo due dosi di Rotarix, l'efficacia protettiva del vaccino osservata durante il primo e il secondo anno di vita sono presentati nella seguente tabella:

		1° anno di vita Rotarix N=2572; Placebo N=1302 (§)		2° anno di vita Rotarix N=2554; Placebo N=1294 (§)	
Efficacia del vaccino (%) contro qualsiasi gastroenterite da rotavirus e la forma grave [95% IC]					
Tipo	Qualsiasi livello di gravità	Grave [†]	Qualsiasi livello di gravità	Grave [†]	
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]
Ceppi con genotipo 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]
Ceppi circolanti di Rotavirus	87.1* [79.6;92.1]	95.8* [89.6;98.7]	71.9* [61.2;79.8]	85.6* [75.8;91.9]
Efficacia del vaccino (%) contro la gastroenterite da rotavirus che richiede osservazione medica [95% IC]				
Ceppi circolanti di Rotavirus	91.8* [84;96.3]		76.2* [63.0;85.0]	
Efficacia del vaccino (%) contro l'ospedalizzazione dovuta a gastroenterite da rotavirus [95% IC]				
Ceppi circolanti di Rotavirus	100* [81.8;100]		92.2* [65.6;99.1]	

† Gastro-enterite grave definita sulla base di un punteggio della scala Vesikari ≥ 11

(§) Coorte ATP per efficacia

* Statisticamente significativo ($p < 0,05$)

L'efficacia del vaccino durante il primo anno di vita è aumentata progressivamente con l'aumento della gravità della malattia, raggiungendo il 100% (95% IC: 84,7;100) per punteggi sulla scala Vesikari ≥ 17 .

Uno studio clinico condotto in America Latina ha valutato Rotarix in più di 20.000 soggetti. La gravità della gastroenterite è stata definita secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'efficacia protettiva del vaccino osservata contro la gastroenterite grave da rotavirus che richiedeva l'ospedalizzazione e/o una terapia di reidratazione in una struttura medica e l'efficacia tipo specifico del vaccino dopo due dosi di Rotarix sono illustrate nella tabella successiva:

Tipo	Gastroenterite grave da rotavirus (1° anno di vita) Rotarix N=9009;Placebo N=8858 (§)	Gastroenterite grave da rotavirus (2° anno di vita) Rotarix N=7175;Placebo N=7062 (§)
	Efficacia (%) [95% IC]	Efficacia (%) [95% IC]
Tutti i Generi di Rotavirus	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]
Ceppi con genotipo P[8]	90,9* [79,2;96,8]	79,5* [67,0;87,9]

(§) Coorte ATP per efficacia

*Statisticamente significativo ($p < 0,05$)

Il numero dei casi sui quali sono state basate le stime di efficacia contro il G4P[8] era molto ridotto (1 caso nel gruppo con Rotarix e 2 casi in quello con Placebo)

Una analisi condotta congiuntamente su cinque studi di efficacia* ha mostrato un'efficacia del 71,4% (IC 95%: 20,1;91,1) contro la gastroenterite grave da rotavirus (punteggio Vesikari ≥ 11) causata dal tipo rotavirus G2P[4] durante il primo anno di vita.

* In questi studi, le stime puntuali e gli intervalli di confidenza erano rispettivamente: 100% (95% IC: -1858,0;100), 100% (95% IC: 21,1;100), 45,4 % (95%IC: -81,5;86,6), 74,7 (IC 95% -386,2;99,6). Non è disponibile una stima puntuale per lo studio rimanente.

Risposta immunitaria

Il meccanismo immunologico mediante il quale Rotarix protegge contro la gastroenterite da rotavirus non è noto completamente. Non è stata stabilita una relazione tra la risposta anticorpale alla vaccinazione contro rotavirus e la protezione contro la gastroenterite da rotavirus.

La tabella seguente mostra la percentuale di soggetti con titoli sierici anticorpali IgA anti-rotavirus ≥ 20 U/ml (mediante metodo ELISA) da uno a due mesi dopo la seconda dose di vaccino o placebo come osservato in diversi studi.

Schedula	Studi condotti in	Vaccino		Placebo	
		N	% ≥ 20 U/ml [95% IC]	N	% ≥ 20 U/ml [95% IC]
2, 3 mesi	Francia, Germania	239	82,8 [77,5;87,4]	127	8,7 [4,4;15,0]
2, 4 mesi	Spagna	186	85,5 [79,6;90,2]	89	12,4 [6,3;21,0]
3, 5 mesi	Finlandia, Italia	180	94,4 [90,0;97,3]	114	3,5 [1,0;8,7]
3, 4 mesi	Repubblica Ceca	182	84,6 [78,5;89,5]	90	2,2 [0,3;7,8]
2 da 3 a 4 mesi	America Latina; 11 paesi	393	77,9% [73,8;81,6]	341	15,1% [11,7;19,0]

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per dose ripetuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio

Destrano

Sorbitolo

Aminoacidi

mezzo di coltura di Dulbecco modificato (DMEM)

Solvente

Carbonato di calcio

Gomma xantana
Acqua sterile

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la ricostituzione:

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere somministrato immediatamente.

Tuttavia i dati sperimentali hanno mostrato che il vaccino ricostituito rimane stabile per 24 ore quando mantenuto a temperatura ambiente (18-25°C). Questi dati non costituiscono indicazioni per la conservazione.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

In caso di conservazione temporanea della polvere e del solvente fuori dal frigorifero, dati sperimentali hanno mostrato che la polvere e il solvente rimangono stabili per una settimana se mantenuti ad una temperatura fino ad un massimo di 37°C. Questi dati non costituiscono indicazioni per la conservazione.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 dose di polvere in un contenitore in vetro (vetro tipo I) con un tappo (gomma butile)

1 ml di solvente in applicatore **orale** (vetro tipo I) con un tappo a pistone e un cappuccio protettivo (gomma butile)

Adattatore di trasferimento per la ricostituzione (1 dose)
nelle seguenti confezioni

- Confezione da 1 contenitore in vetro di polvere + 1 applicatore **orale** preriempito di solvente
- Confezione da 5 contenitori in vetro di polvere + 5 applicatori **orali** preriempiti di solvente
- Confezione da 10 contenitori in vetro di polvere + 10 applicatori **orali** preriempiti di solvente
- Confezione da 25 contenitori in vetro di polvere + 25 applicatori **orali** preriempiti di solvente

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione dell'applicatore **orale** contenente il solvente, si osserva un deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il solvente deve essere ispezionato visivamente sia prima che dopo aver agitato la siringa per verificare l'assenza di qualunque corpo estraneo e/o cambiamento nell'aspetto fisico prima della ricostituzione.

Il vaccino ricostituito è leggermente più torbido del solvente ed appare di colore bianco latteo.

Anche il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione, per verificare l'eventuale presenza di corpi estranei e/o cambiamento nell'aspetto fisico.

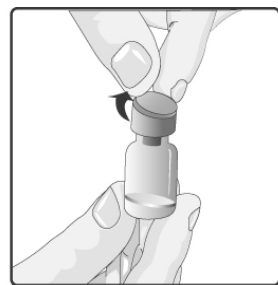
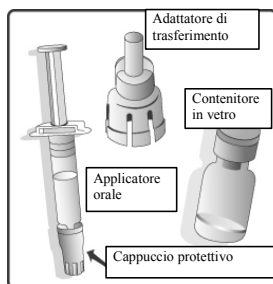
Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Il vaccino non utilizzato ed i materiali di scarto derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alle normative locali .

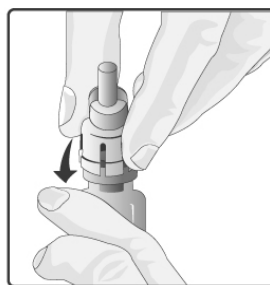
Istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione del vaccino:

1. Rimuovere il coperchio di plastica del contenitore in vetro contenente la polvere
2. Connettere l'adattatore di trasferimento nel contenitore in vetro premendolo verso il basso fino a quando l'adattatore di trasferimento non sia correttamente e saldamente posizionato
3. Agitare con energia l'applicatore **orale** contenente il solvente. Una volta agitata, la sospensione apparirà come un liquido torbido con un sedimento bianco che si deposita lentamente.
4. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'applicatore **orale**
5. Connettere l'applicatore **orale** all'adattatore di trasferimento spingendolo con fermezza sul dispositivo
6. Trasferire l'intero contenuto dell'applicatore **orale** nel contenitore in vetro contenente la polvere
7. Con l'applicatore **orale** ancora attaccato, agitare il contenitore in vetro ed esaminarlo per assicurarsi della completa sospensione della polvere. Il vaccino ricostituito apparirà più torbido del solo solvente. Questo aspetto è normale.
8. Aspirare l'intero contenuto del flaconcino nell'applicatore **orale**.
9. Rimuovere l'applicatore **orale** dall'adattatore di trasferimento.
10. Questo vaccino è **solo per somministrazione orale**. Il bambino deve essere messo a sedere in posizione reclinata. Somministrare l'intero contenuto dell'applicatore **orale per via orale** (somministrando l'intero contenuto dell'applicatore **orale** all'interno della guancia).
11. **Non iniettare.**

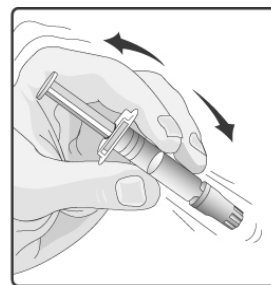
Se il vaccino ricostituito deve essere conservato temporaneamente prima della somministrazione, riposizionare il cappuccio protettivo sull'applicatore **orale**. L'applicatore **orale** contenente il vaccino ricostituito deve essere di nuovo agitato leggermente prima della somministrazione **orale**. **Non iniettare.**



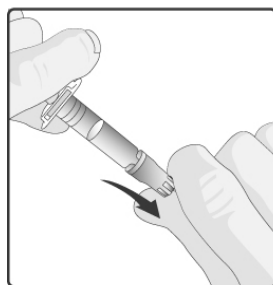
1. Rimuovere il coperchio di plastica del contenitore in vetro contenente la polvere



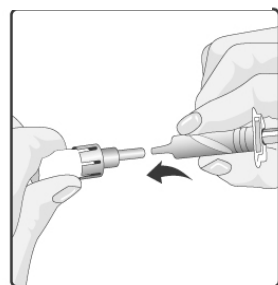
2. Connettere l'adattatore di trasferimento nel contenitore in vetro premendolo verso il basso fino a quando l'adattatore di trasferimento non sia saldamente posizionato sul contenitore in vetro



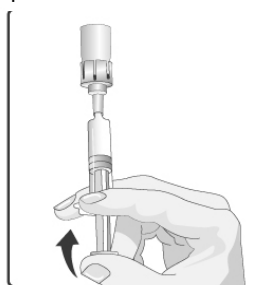
3. Agitare con energia l'applicatore orale contenente il solvente. Una volta agitata, la sospensione apparirà come un liquido torbido con un sedimento bianco che si deposita lentamente.



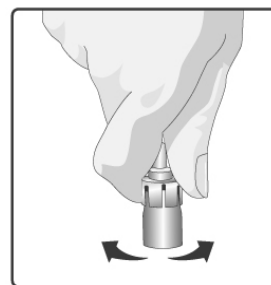
4. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'applicatore orale



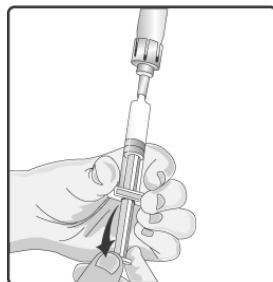
5. Connettere l'applicatore orale all'adattatore di trasferimento spingendolo con fermezza sul dispositivo



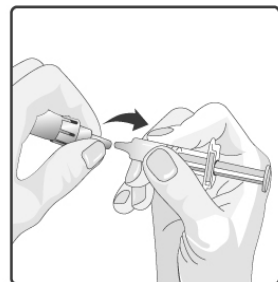
6. Trasferire l'intero contenuto dell'applicatore orale nel contenitore in vetro contenente la polvere.



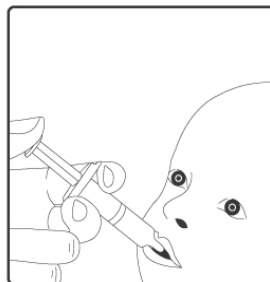
7. Con l'applicatore orale ancora connesso, agitare il contenitore in vetro ed esaminarlo per assicurarsi della completa sospensione della polvere. Il vaccino ricostituito apparirà più torbido del solvente da solo. Questo aspetto è normale.



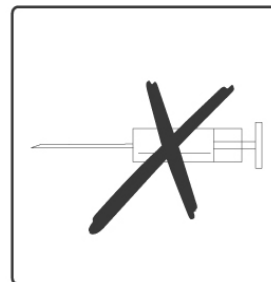
8. Aspirare l'intero contenuto del contenitore in vetro nell'applicatore orale



9. Rimuovere l'applicatore orale dall'adattatore di trasferimento



10. Questo vaccino è solo per somministrazione orale. Il bambino deve essere seduto in una posizione reclinata. Somministrare l'intero contenuto dell'applicatore orale oralmente (somministrando l'intero contenuto dell'applicatore orale nell'interno della guancia).



11. Non iniettare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/05/330/001
EU/1/05/330/002
EU/1/05/330/003
EU/1/05/330/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04 Luglio 2008