

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

RotaTeq[®], 2,2x10⁶ i.j./doza + 2,8x10⁶ i.j./doza + 2,2x10⁶ i.j./doza + 2,0x10⁶ i.j./doza + 2,3x10⁶ i.j./doza, oralni rastvor

INN: živa vakcina protiv gastroenteritisa izazvanog rotavirusom

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza od 2 mL sadrži:

rotavirus tip * G1	najmanje 2,2 x 10 ⁶ i.j./dozi ^{1,2}
rotavirus tip * G2	najmanje 2,8 x 10 ⁶ i.j./dozi ^{1,2}
rotavirus tip * G3	najmanje 2,2 x 10 ⁶ i.j./dozi ^{1,2}
rotavirus tip * G4	najmanje 2,0 x 10 ⁶ i.j./dozi ^{1,2}
rotavirus tip * P1A[8]	najmanje 2,3 x 10 ⁶ i.j./dozi ^{1,2}

* reasortirani rotavirus humano-goveđeg porekla (živi), proizveden u Vero ćelijama.

¹ Infektivne jedinice

² Kao donja granica pouzdanosti (p=0,95)

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Ova vakcina sadrži 1080 mg saharoze (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni rastvor.

Bistra tečnost, slabožute do slabožute boje sa ružičastom nijansom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

RotaTeq vakcina je indikovana za aktivnu imunizaciju odojčadi uzrasta od 6 do 32 nedelje, a u cilju prevencije gastroenteritisa uzrokovanog infekcijom rotavirusom (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

RotaTeq vakcina bi trebalo da se primenjuje u skladu sa zvaničnim preporukama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Od rođenja do uzrasta od 6 nedelja:

RotaTeq vakcina nije indikovana za primenu u ovom uzrastu.

Bezbednost i efikasnost primene RotaTeq vakcine kod pacijenata uzrasta od rođenja do 6 nedelja nisu utvrđeni.

Uzrast 6 do 32 nedelje:

Vakcinacija vakcinom RotaTeq se sastoji od tri doze.

Prva doza vakcine se može dati deci uzrasta od 6 do 12 nedelja.

Vakcina RotaTeq može da se da prevremeno rođenoj odojčadi koja su rođena najmanje u 25. nedelji trudnoće. Ova odojčad treba da prime prvu dozu vakcine RotaTeq najkasnije šest nedelja nakon rođenja (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Razmaci između doza moraju da budu najmanje 4 nedelje.

Poželjno je da se sve tri doze daju pre uzrasta od 20-22 nedelje. Ako je potrebno, treća (poslednja) doza vakcine može da se primeni do uzrasta od 32 nedelje (videti odeljak 5.1).

Pošto ne postoje podaci o zamenljivosti vakcine RotaTeq sa drugim vakcinama protiv rotavirusa preporučuje se da odojčad koja prime RotaTeq kao prvu dozu za imunizaciju protiv rotavirusa nastave sa primanjem iste vakcine i za naredne doze.

Ukoliko se uoči ili postoji izražena sumnja da odojče nije progutalo celokupnu dozu vakcine (na primer odojče je ispljunulo vakcinu ili je izbacilo regurgitacijom) može se odmah dati pojedinačna doza da se nadomesti nepopijena doza. Međutim, ovakav slučaj nije ispitivan u kliničkim studijama. Ukoliko se problem opet javi, ne treba davati dodatne doze u cilju nadoknade.

Nakon primene sve tri doze ne preporučuje se primena daljih doza (videti odeljke 4.4 i 5.1 za raspoložive informacije o trajanju zaštite).

Od 33 nedelje do 18 godina starosti

RotaTeq vakcina nije indikovana za primenu u ovom uzrastu.

Način primene

Samo za oralnu primenu.

RotaTeq vakcina NE SME DA SE UBRIZGA NI POD KOJIM USLOVIMA.

RotaTeq vakcina se primenjuje bez obzira da li je odojče prethodno jelo, pilo ili sisalo.

Videti odeljak 6.6 za uputstvo za primenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Preosetljivost ispoljena nakon prethodnog davanja vakcine protiv rotavirusa.

Invaginacija creva u istoriji bolesti.

Odojčad sa kongenitalnom malformacijom gastrointestinalnog trakta koja može da bude predisponirajući faktor za invaginaciju creva.

Odojčad sa poznatom ili suspektom imunodeficijencijom (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Davanje RotaTeq vakcine treba da se odloži ukoliko odojče ima neko teško akutno oboljenje sa povišenom telesnom temperaturom. Manja infekcija nije kontraindikacija za vakcinaciju.

Davanje RotaTeq vakcine treba da se odloži ukoliko odojče ima akutnu dijareju ili povraća.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kao i kod svih vakcina, odgovarajući medicinski tretman bi trebalo da je uvek dostupan u slučaju pojave anafilaktičkog događaja nakon primene vakcine (videti odeljak 4.8).

Nema dostupnih podataka iz kliničkih studija o bezbednosti i efikasnosti primene RotaTeq vakcine kod imunokompromitovane odojčadi, odojčadi inficirane HIV virusom ili odojčadi koja su dobila transfuziju krvi ili imunoglobulina u vremenu od 42 dana pre doziranja. Ne očekuje se da će asimptomatska infekcija HIV-om uticati na bezbednost ili efikasnost RotaTeq vakcine. Međutim, budući da na raspolaganju nema dovoljno podataka, ne preporučuje se davanje RotaTeq vakcine odojčadi sa asimptomatskom infekcijom HIV virusom.

Slučajevi gastroenteritisa povezani sa vakcinom bili su prijavljeni postmarketinški kod odojčadi sa ozbiljnom kombinovanom imunodeficijencijom (SCID, videti odeljak 4.3).

U kliničkim ispitivanjima uočeno je da je vakcina RotaTeq izlučena fecesom kod 8,9% vakcinisanih, a to se skoro u svim slučajevima dogodilo u nedelji nakon primanja prve doze, a samo kod jednog vakcinisanog (0,3%) ovo je uočeno nakon primanja treće doze. Maksimalno izlučivanje uočeno je u prvih 7 dana nakon doziranja. U postmarketinškom periodu zabeležen je prenos sojeva virusa iz vakcine na nevakcinisane osobe sa kojima je odojče bilo u kontaktu. Vakcinu RotaTeq treba oprezno davati odojčadi koja su u bliskom kontaktu sa imunodeficientnim osobama (na primer sa osobama koje boluju od malignih bolesti, ili imaju na neki drugi način oslabljen imunski sistem, ili sa osobama koje primaju imunosupresivnu terapiju). Takođe, osobe koje se brinu o nedavno vakcinisanom odojčetu treba da sprovode stroge higijenske mere, a posebno kada su u kontaktu i rukuju sa izlučevinama odojčeta.

U kliničkoj studiji, oko 1000 odojčadi, koja su rođena u periodu od 25. do 36. nedelje trudnoće, primilo je RotaTeq vakcinu. Prva doza vakcine data je počevši od 6 nedelja nakon rođenja. Bezbednost i efikasnost vakcine RotaTeq bili su uporedivi između ove podgrupe odojčadi i odojčadi koja su rođena na vreme. Međutim, 19 od oko 1000 odojčadi je bilo rođeno u periodu od 25. do 28. nedelje trudnoće, 55 od 29. do 31. nedelje trudnoće, a ostali su bili rođeni u periodu od 32. do 36. nedelje trudnoće. Videti odeljke 4.2 i 5.1.

Intususcepcija

Zdravstveni stručnjaci treba da, kao meru opreza, prate sve simptome koji ukazuju na prisustvo intususcepcije (jak abdominalni bol, perzistentno povraćanje, krvava stolica, nadutost abdomena i/ili izrazito povišena telesna temperatura), s obzirom da podaci iz opservacionih studija ukazuju na povećan rizik za nastanak intususcepcije, najčešće u roku od 7 dana nakon primene vakcine protiv rotavirusa (videti odeljak 4.8). Potrebno je da se roditelji/staratelji obaveste da treba odmah da prijave svaku pojavu ovih simptoma zdravstvenom radniku.

Za osobe sa predispozicijom za pojavu intususcepcije videti odeljak 4.3.

Nema podataka o bezbednosti ili efikasnosti kod odojčadi sa aktivnim oboljenjem gastrointestinalnog trakta (uključujući i hroničnu dijareju) ili zaostajanjem u rastu. Davanje vakcine RotaTeq ovoj odojčadi je potrebno pažljivo razmotriti kada, po mišljenju lekara, izostanak vakcinacije predstavlja mnogo veći rizik.

Nivo zaštite koji obezbeđuje vakcina RotaTeq se zasniva na primanju sve tri doze. Kao i kod svih drugih vakcina, vakcinacija vakcinom RotaTeq ne mora da ima za rezultat i totalnu zaštitu svih vakcinisanih. RotaTeq ne pruža zaštitu od gastroenteritisa koga izazivaju drugi nerotavirusni patogeni.

Klinička ispitivanja efikasnosti protiv gastroenteritisa izazvanog rotavirusom sprovedena su u Evropi, Sjedinjenim Američkim Državama, Latinskoj Americi i Aziji. Tokom ovih ispitivanja uočeno je najčešće kruženje serotipa rotavirusa G1P[8], dok su ređe identifikovani serotipovi rotavirusa G2P[4], G3P[8], G4P[8] i G9P[8]. Stepenn zaštite koji se postiže vakcinom RotaTeq protiv drugih serotipova rotavirusa i u drugim populacijama nije poznat.

Na raspolaganju nema kliničkih podataka o primeni vakcine RotaTeq u postekspozicijskoj profilaksi.

Treba uzeti u obzir mogući rizik za pojavu apneje i potrebu za praćenjem respiratorne funkcije tokom 48 do 72 sata pri administraciji doza primarne imunizacije kod odojčadi rođene značajno pre vremena (koja su rođena pre ili u 28. nedelji trudnoće), a posebno kod one koja u istoriji bolesti imaju nepotpunu razvijenost respiratornog sistema. Budući da je korist od vakcinacije veoma velika kod ove grupe odojčadi, vakcinacija ne sme da se odloži ili propusti.

RotaTeq vakcina NE SME DA SE UBRIZGA NI POD KOJIM USLOVIMA.

Vakcina RotaTeq sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod odojčadi uzrasta od približno 2, 4 i 6 meseci, istovremena primena RotaTeq vakcine sa vakcinama koje sadrže jedan ili više sledećih antigena nije uticala na imunski odgovor i bezbednosni profil tih vakcina:

- Vakcina protiv difterije, tetanusa i pertusisa (sa acelularnom pertusis komponentom) (DTaP).
- Vakcina protiv *Haemophilus influenzae* tip b (Hib).
- Inaktivisana vakcina protiv poliomijelitisa (IPV).
- Vakcina protiv hepatitisa B (HBV).
- Pneumokokna konjugovana vakcina (PCV).

Kod odojčadi uzrasta od približno 2, 3 i 4 meseca, istovremena primena RotaTeq vakcine sa DTaP-IPV-HBV-Hib vakcinom (Infanrix hexa, šestovalentna vakcina) je pokazala da su imunski odgovor i bezbednosni profil kod istovremeno primenjenih vakcina ostali nepromenjeni u poređenju sa pojedinačnom primenom svake od njih.

Kod odojčadi od 3 i 5 meseci starosti, RotaTeq vakcina je data istovremeno sa konjugovanom vakcinom protiv meningokoknog meningitisa (meningokokna grupa C) (MenCC, ispitivana vakcina bila je konjugat tetanus toksoida), a u većini slučajeva i istovremeno sa DTaP-IPV-Hib vakcinom, nakon čega je odojčadi data treća doza RotaTeq vakcine u uzrastu od oko 6 meseci. Uočeno je da nije bilo uticaja na imunski odgovor na RotaTeq i MenCC vakcine. Ova istovremena primena je rezultirala u prihvatljivom profilu bezbednosti.

Istovremena primena vakcine RotaTeq i oralne vakcine protiv poliomijelitisa (OPV) nije uticala na imunski odgovor na antigene poliovirusa. Mada je istovremena primena sa OPV-om dovela do neznatnog smanjenja imunskog odgovora na vakcinu protiv rotavirusa, trenutno nema dokaza da bi to moglo da ima uticaja na kliničku efikasnost u sprečavanju teškog gastroenteritisa izazvanog rotavirusima. Imunski odgovor na vakcinu RotaTeq je nepromenjen kada se OPV primenjuje dve nedelje nakon primene vakcine RotaTeq.

Stoga, RotaTeq vakcina može da se daje istovremeno sa monovalentnim ili kombinovanim vakcinama za odojčad koje sadrže jedan ili više sledećih antigena: DTaP, Hib, IPV ili OPV, HBV, PCV ili MenCC.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

RotaTeq je namenjen samo za primenu kod odojčadi. Stoga na raspolaganju nema podataka o upotrebi ove vakcine kod ljudi tokom trudnoće ili dojenja, a ispitivanje uticaja na fertilitet i studije reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu sprovedene.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije relevantno.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

U podgrupi odojčadi iz 3 placebo kontrolisana klinička ispitivanja (n=6130 odojčadi koja su primila vakcinu RotaTeq i 5560 odojčadi koja su primila placebo), rađena je procena svih neželjenih reakcija koje može da izazove vakcina RotaTeq, a koje su se pojavile u vremenu od 42 dana nakon vakcinacije kada se vakcina RotaTeq davala ili sama ili istovremeno sa drugim pedijatrijskim vakcinama. Sveukupno, kod 47% odojčadi koja su primila vakcinu RotaTeq došlo je do pojave neželjenih reakcija u poređenju sa 45,8% u grupi koja je primala placebo. Najčešće zabeležene neželjene reakcije koje su se dešavale češće u grupi koja je primala vakcinu RotaTeq nego kod odojčadi koja su dobijala placebo, bile su: povišena telesna temperatura (20,9%), dijareja (17,6%) i povraćanje (10,1%).

Kod svih ispitanika urađena je procena ozbiljnih neželjenih reakcija (36150 ispitanika koji su primili RotaTeq i 35536 koji su primili placebo) iz 3 klinička ispitivanja, a tokom 42 dana nakon primanja svake doze. Sveukupna učestalost ovih ozbiljnih neželjenih reakcija bila je 0,1% kod ispitanika koji su primili RotaTeq i 0,2% kod onih koji su primili placebo.

b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje su se češće javljale u grupi koja je primila vakcinu navedene su u donjem tekstu, a klasifikovane su prema klasi sistema organa i učestalosti. Na osnovu zbirnih podataka iz 3 klinička ispitivanja u kojima je 6130 odojčadi primilo vakcinu RotaTeq, a 5560 placebo, dole navedene neželjene reakcije javljale su se u grupi koja je primala vakcinu RotaTeq sa učestalošću od 0,2% do 2,5% većom nego u grupi koja je primala placebo.

Učestalost pojave neželjenih reakcija rangirana je prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjene reakcije zabeležene nakon primene RotaTeq vakcine u kliničkim ispitivanjima i neželjeni događaji prijavljeni u postmarketinškom periodu		
Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija/neželjeni događaj
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija gornjeg dela respiratornog trakta.
	Povremeno	Nazofaringitis, otitis media.
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato	<i>Anafilaktička reakcija[‡]</i> .
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Retko	Bronhospazam.
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja, povraćanje.
	Povremeno	<i>Hematohezija[†]</i> , bol u gornjem delu abdomena.
	Veoma retko	<i>Intususcepcija^{a,*}</i>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Osip.
	Retko	<i>Urtikarija[†]</i> .
	Nepoznato	<i>Angioedem[‡]</i> .
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Pireksija.
	Nepoznato	<i>Iritabilnost[‡]</i> .

[†]Ova neželjena reakcija je uočena u postmarketinškom praćenju. Kategorija učestalosti je procenjena na osnovu podataka iz relevantnih kliničkih ispitivanja.

^a Kategorija učestalosti je procenjena na osnovu podataka iz opservacionih studija.

* Videti odeljak 4.4.

[‡]Neželjeni događaji prijavljeni u postmarketinškom periodu (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

c. Opis odabranih neželjenih reakcija

Kavasakijeva bolest je zabeležena kod 5 od 36150 vakcinisanih (< 0,1%) i kod jednog od 35536 ispitanika koji su primili placebo (< 0,1%) uz relativan rizik (RR) od 4,9 [95% CI, 0,6-239,1] (nije statistički značajno). U jednoj velikoj postmarketinškoj opservacionoj studiji praćenja bezbednosti leka nije uočen povećan rizik za pojavu Kavasakijeve bolesti kod odojčadi koja su primila RotaTeq vakcinu (videti odeljak 5.1).

Intususcepcija

Podaci iz opservacionih studija bezbednosti, izvođenih u nekoliko zemalja, pokazuju da vakcine protiv rotavirusa povećavaju rizik za pojavu intususcepcije za do 6 dodatnih slučajeva na 100000 odojčadi u roku od 7 dana nakon vakcinacije. Postoje ograničeni dokazi o blagom povećanju rizika nakon primene druge doze. Osnovna incidenca intususcepcije kod odojčadi uzrasta do jedne godine u ovim zemljama kretala se u rasponu od 33 do 101 na 100000 odojčadi godišnje. Ostaje nejasno da li vakcine protiv rotavirusa utiču na ukupnu incidencu pojave intususcepcije na osnovu dužeg perioda praćenja (videti odeljak 4.4).

d. Ostale posebne populacije

Apneja kod odojčadi rođene značajno pre vremena (rođene pre ili u 28. nedelji trudnoće) (videti odeljak 4.4).

U postmarketinškom praćenju zabeleženi su slučajevi gastroenteritisa sa rasejavanjem virusa iz vakcine kod odojčadi sa teškom kombinovanom imunodeficijencijom (SCID).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zabeleženi su slučajevi davanja većih doza RotaTeq vakcine od onih koje su preporučene.

Uopšteno, profil neželjenih događaja zabeležen kod predoziranja bio je uporediv sa profilom uočenim kod davanja preporučenih doza RotaTeq vakcine.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: vakcine protiv dijareje izazvane rotavirusom

ATC šifra: J07BH02

Efikasnost

U kliničkim ispitivanjima dokazana je efikasnost protiv gastroenteritisa uzrokovanog genotipovima rotavirusa G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] i G9P[8].

Efikasnost zaštite vakcinom RotaTeq procenjujeva se na dva načina u placebo kontrolisanom ispitivanju o efikasnosti i bezbednosti protiv rotavirusa («*Rotavirus Efficacy and Safety Trial*» REST ispitivanje):

1. Kod 5673 vakcinisana odojčeta (2834 u grupi koja je primila vakcinu) efekat zaštite meren je kao smanjenje učestalosti gastroenteritisa izazvanog rotavirusima uzrokovanog serotipovima vakcine G (G1-G4), koji se pojavio u vremenu od najmanje 14 dana nakon primene treće doze vakcine tokom prve cele rotavirusne sezone nakon vakcinacije.
2. Kod 68038 vakcinisanih odojčadi (34035 u grupi koja je primila vakcinu) efekat zaštite meren je kao smanjenje broja hospitalizacija i broja prijema na odeljenje za hitnu medicinsku pomoć koji su posledica gastroenteritisa izazvanog rotavirusima u vremenu od 14. dana nakon primene treće doze.

Rezultati ovih analiza prikazani su u sledećim tabelama:

Smanjenje učestalosti gastroenteritisa izazvanog rotavirusima tokom jedne cele sezone nakon vakcinacije (RotaTeq n=2834) (%[95%CI])						
		Efikasnost protiv bolesti bilo koje težine uzrokovane genotipovima rotavirusa				
Teška bolest* (G1-G4)	Bolest bilo koje težine (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G9
98,0% [88,3, 100,0]†	74,0% [66,8, 79,9]†	74,9% [67,3, 80,9]†	63,4% [2,6, 88,2]†	82,7% [<0,99, 6]	48,1% [<0,91, 6]	65,4% [<0,99, 3]

*Teška bolest se definiše kao rezultat od > 16/24 korišćenjem validiranog kliničkog sistema bodovanja, a na osnovu intenziteta i dužine trajanja simptoma (povišena telesna temperatura, povraćanje, dijareja i promene u ponašanju).

†Statistički značajno

Smanjenje broja hospitalizacija i broja prijema na odeljenje za hitnu medicinsku pomoć zbog gastroenteritisa izazvanog rotavirusima u periodu od do 2 godine nakon vakcinacije* (RotaTeq n=34,035) (%[95%CI])					
G1-G4	G1	G2	G3	G4	G9
94,5% [91,2, 96,6]†	95,1% [91,6, 97,1]†	87,6% [<0,98, 5]	93,4% [49,4, 99,1]†	89,1% [52,0, 97,5]†	100% [69,6, 100]†

†Statistički značajno

Smanjenje učestalosti gastroenteritisa izazvanog rotavirusima uzrokovanog serotipovima G1-G4 tokom druge rotavirusne sezone nakon vakcinacije bilo je 88,0% [95% CI 49,4, 98,7] za pojavu teške bolesti i 62,6% [95% CI 44,3, 75,4] za pojavu bolesti bilo koje težine.

Efikasnost protiv genotipova rotavirusa G2P[4], G3P[8], G4P[8] i G9P[8] zasnovana je na manjem broju slučajeva nego za G1. Efikasnost uočena protiv G2P[4] najverovatnije je bila rezultat G2 komponente vakcine.

U naknadnoj (*post hoc*) analizi podataka kombinovanih iz REST ispitivanja i još jednog ispitivanja faze III, efikasnost vakcine protiv gastroenteritisa (bilo koje jačine) uzrokovanog serotipovima rotavirusa G1, G2, G3 i G4 bila je 61,5% [95%, CI: 14,2; 84,2] kod odojčadi uzrasta > 26 nedelja do ≤ 32 nedelje prilikom primene treće doze vakcine.

Sproveden je i produžetak studije REST, ali samo u Finskoj. Ova finska studija produžetka («*Finish Extension Study*») (FES) uključivala je podgrupu od 20736 ispitanikakoji su prethodno bili uključeni u REST studiju. Praćenje ove grupe odojčadi u FES studiji trajalo je do 3 godine nakon vakcinacije.

U REST studiji zabeležena su 403 slučaja korišćenja usluga zdravstva (20 u grupi koja je primila vakcinu i 383 u grupi koja je primila placebo) povezani sa G1-G4 i G9 gastroenteritisom izazvanim rotavirusima u per-protokol populaciji. Prema dodatnim podacima iz FES studije, broj korišćenja usluga zdravstva je povećan na ukupno 136 uključujući 9 slučajeva u grupi koja je primila vakcinu i 127 slučajeva u grupi koja je dobila placebo. Sveukupno, tokom FES studije, zabeleženo je 31%, odnosno 25% korišćenja usluga zdravstva u ispitivanim grupama.

Na osnovu kombinovanih podataka iz REST i FES studija, smanjenje broja hospitalizacija i prijema na odeljenje za hitnu medicinsku pomoć zbog gastroenteritisa izazvanog rotavirusima u periodu od do 3 godine nakon vakcinacije bilo je 94,4% (95% CI: 91,6, 96,2) za genotipove G1-G4, 95,5% (95% CI: 92,8, 97,2) za genotip G1, 81,9% (95% CI: 16,1, 98,0) za genotip G2, 89,0% (95% CI: 53,3, 98,7) za genotip G3, 83,4% (95% CI: 51,2, 95,8) za genotip G4 i 94,2% (95% CI: 62,2, 99,9) za genotip G9. Tokom treće godine, u grupi koja je primila vakcinu (n=3112), nije bilo korišćenja usluga zdravstva zbog gastroenteritisa izazvanog rotavirusima, a u placebo grupi (n=3126) zabeležena je samo jedan takav slučaj (netipizirani).

Da bi se obezbedili odgovarajući nivo i trajanje zaštite protiv gastroenteritisa izazvanog rotavirusima koji su zabeleženi u kliničkim studijama, potrebno je dati sve tri doze vakcine RotaTeq (videti odeljak 4.2). Međutim, naknadne (*post hoc*) analize su pokazale da je RotaTeq vakcina dovela do izvesnog smanjenja u broju slučajeva gastroenteritisa izazvanog rotavirusima dovoljne težine da bi zahtevali hospitalizaciju ili prijem u odeljenje za hitne slučajeve pre završetka davanja sve tri doze (na primer oko 14 dana nakon davanja prve doze pa nadalje).

Efikasnost kod prevremeno rođene odojčadi

U REST studiji oko 1000 odojčadi je primilo vakcinu RotaTeq. Odojčad su bila rođena u periodu od 25. do 36. nedelje trudnoće. Efikasnost vakcine RotaTeq je bila uporediva između ove podgrupe odojčadi i odojčadi rođene na vreme.

Postmarketinška opservaciona studija praćenja bezbednosti

U jednoj velikoj postmarketinškoj opservacionoj studiji u SAD analiziran je rizik za pojavu Kavasakijeve bolesti kod 85150 odojčadi koja su primila jednu ili više doza RotaTeq vakcine (praćenje 17433 osoba-godina ("*person-years*") korišćenja vakcine RotaTeq).

Tokom 0-30 dana perioda praćenja nakon vakcinacije nisu uočene statistički značajne razlike u učestalosti pojave Kavasakijeve bolesti u poređenju sa očekivanim stopama učestalosti. Pored toga, nije uočeno statistički značajno povećanje rizika za pojavu ovog neželjenog događaja tokom 0-30 dana perioda praćenja u poređenju sa kontrolnom grupom odojčadi koja je u isto vreme primala DTaP vakcinu, ali ne i RotaTeq vakcinu (n=62617, praćenje 12339 osoba-godina ("*person-years*") korišćenja vakcine RotaTeq). Zabeležen je jedan potvrđeni slučaj kod odojčadi koja su primila RotaTeq vakcinu u poređenju sa jednim potvrđenim slučajem u istovremenoj kontrolnoj grupi koja je primila DTaP vakcinu (relativni rizik = 0,7, 95% CI: 0,01-55,56). Nisu identifikovani nikakvi problemi u smislu bezbednosti vakcine u analizi opšte bezbednosti.

Podaci iz studija efikasnosti

Postmarketiška studija pokazuje efikasnost u prevenciji rotavirusom izazvanog gastroenteritisa (RVGE)

Dizajn studije (region)	Studijska populacija	Krajnji ishodi	Efikasnost % [95%CI]	Sezone RV
Navodi analizu baze podataka (SAD)	33140 vakcinisanih 26167 nevakcinisanih Starosti ≥7 meseci Primilo 3 doze	Hospitalizacija i poseta odeljenja za hitnu medicinsku pomoć RVGE	100% [87,100]	2007-2008
		Ambulantni bolesnici zbog RVGE	96% [76,100]	

		Hospitalizacija i poseta odeljenja za hitnu medicinsku pomoć zbog gastroenteritisa svih uzroka	59% [47,68]	
Kohortno ispitivanje (Francuska)	1895 vakcinisanih sa 3 doze 2102 nevakcinisanih starosti <2 godine	Hospitalizacija zbog RVGE	98% [83,100]	2007-2008 2008-2009
<i>Case-control</i> ispitivanje (SAD)	402 slučaja 2559 kontrola* Starosti <8 godina Primilo 3 doze	Hospitalizacija i poseta odeljenja za hitnu medicinsku pomoć zbog RVGE <i>Specifičan za soj</i> - G1P[8] - G2P[4] - G3P[8] - G12P[8] <i>Specifičan za godine života</i> - 1. godina života - 2. godina života - 3. godina života - 4. godina života - 5. godina života - 6.-7. godina života	80% [74,84] 89% [55,97] 87% [65,95] 80% [64,89] 78% [71,84] 91% [78,96] 82% [69,89] 88% [78,93] 76% [51,88] 60% [16,81] 69% [43,84]	2011-2012 2012-2013

*Kontrole sa akutnim gastroenteritisom negativne na rotavirus

Imunogenost

Imunski mehanizam kojim vakcina RotaTeq štiti od gastroenteritisa izazvanog rotavirusima nije potpuno poznat. Za vakcine protiv rotavirusa povezanost između imunskog odgovora i zaštite još nije utvrđena. U studijama faze III kod između 92,5% i 100% vakcinisanih vakcinom RotaTeq došlo je do značajnog porasta serumskih antirotavirusnih IgA antitela nakon davanja sve tri doze. Vakcina indukuje imunski odgovor (na primer pojava serumskih neutrališućih antitela) na pet humanih rotavirusnih proteina eksprimiranih na reasortantima (G1, G2, G3, G4 i P[8]).

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenljivo.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza na miševima ne ukazuju na to da postoji posebna opasnost za ljude. Doza koju su dobili miševi iznosila je oko $2,79 \times 10^8$ infektivnih jedinica po kg (oko 14 puta veća od predviđene doze za odojčad).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Saharoza

Natrijum-citrat

Natrijum-dihidrogenfosfat monohidrat

Natrijum-hidroksid

Polisorbat 80

Hranljiva podloga (koja sadrži neorganske soli, amino kiseline i vitamine)

Prečišćena voda

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ova vakcina se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Vakcina RotaTeq se mora primeniti odmah nakon vađenja iz frižidera.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C.

Tuba za doziranje mora da se čuva u originalnom spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

2 mL rastvora u prethodno napunjenoj tubi (LDPE) iz koje može da se istisne rastvor, sa zatvaračem na odvrtnje (HDPE) u zaštitnoj kesici. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna tuba (u zaštitnoj kesici) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Vakcina se daje oralno bez mešanja sa bilo kojim drugim vakcinama ili rastvorima. Ne razblaživati.

Način davanja vakcine:



Pocepiti zaštitnu kesicu i iz nje izvaditi tubu za doziranje.



Držati tubu u vertikalnom položaju i tapkanjem po zatvaraču na odvrtnje odstraniti višak tečnosti sa brizgalice.



Otvoriti tubu za doziranje u dva jednostavna poteza:

1. Probušiti brizgalicu zavrtnjem zatvarača **u smeru okretanja kazaljke na satu** sve dok više ne može da se odvrće.



2. Skinuti zatvarač okretanjem **u suprotnom smeru od okretanja kazaljke na satu**.



Dati dozu laganim istiskivanjem tečnosti u usta odojčeta, prema unutrašnjoj strani obraza, sve dok se tuba za doziranje potpuno ne isprazni (može ostati malo preostalih kapljica na vrhu tube).

Odbaciti praznu tubu i zatvarač u odgovarajući kontejner za biološki otpad u skladu sa lokalnim propisima.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Nosilac dozvole: MERCK SHARP & DOHME D.O.O.
Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00898-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.05.2007.
Datum poslednje obnove dozvole: 30.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2017.