

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

**Rotarix[®], oralna suspenzija, najmanje 10⁶ CCID₅₀
Pakovanje: oralni aplikator, 1 x 1.5mL**

Proizvođač: **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**

Adresa: **Belgija, Rixensart, Rue de l'Institut, 89**

Nosilac dozvole: **GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI
BEOGRAD) - PREDSTAVNIŠTVO**

Adresa: **Omladinskih brigada 88, Beograd,**

1. IME LEKA

Rotarix[®], najmanje 10⁶ CCID₅₀, oralna suspenzija

INN: humani rotavirus, živa atenuisana vakcina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (1.5mL) sadrži:

Humani rotavirus, živi atenuisani, soj RIX4414* najmanje 10⁶ CCID₅₀
* proizveden na VERO ćelijama

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Vakcina sadrži 1073mg saharoze (videti odeljak 4.4)

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti Odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija

Bistra, bezbojna tečnost, bez mehaničkih oneštećenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vakcina Rotarix je indikovana za aktivnu imunizaciju odojčadi uzrasta od 6 do 24 nedelje života u cilju prevencije gastroenteritisa izazvanog infekcijom rotavirusom (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

Primena vakcine Rotarix treba da bude zasnovana na zvaničnim preporukama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Imunizacija se sastoji od primene dve doze. Prva doza se može primeniti počev od šeste nedelje života. Interval između primene dve doze treba da bude najmanje četiri nedelje. Poželjno je da se imunizacija završi pre 16. nedelje života, međutim, imunizacija se mora završiti zaključno sa navršene 24 nedelje života.

Vakcina Rotarix se može primeniti u skladu sa navedenim režimom doziranja kod prevremeno rođenih odojčadi, rođenih nakon navršene 27. nedelje gestacije (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Tokom kliničkih ispitivanja retko je zapaženo da je vakcina bila ispljunuta ili da je izbačena regurgitacijom, i u navedenim slučajevima nije primenjena nova doza. Međutim, u slučaju da dete ispljune ili povрати veći deo doze vakcine, može se primeniti nova doza tokom iste posete lekaru.

Preporučuje se da odojčad koja prime prvu dozu vakcine Rotarix kompletiraju dvodoznu šemu imunizacije sa vakcinom Rotarix. Ne postoje podaci o bezbednosti, imunogenosti ili efikasnosti imunizacije u slučaju kada se kao prva doza primeni vakcina Rotarix, dok se kao druga doza primeni druga vakcina protiv rotavirusa, ili obrnuto.

Pedijatrijska populacija

Vakcina Rotarix ne sme biti primenjena kod dece starije od 24. nedelje života.

Način primene

Vakcina Rotarix je namenjena isključivo za **oralnu** upotrebu.

Vakcina Rotarix se ni pod kojim okolnostima ne sme primeniti injekcionim putem.

Za instrukcije za pravilnu pripremu vakcine videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Pojava preosetljivosti nakon prethodne primene vakcine protiv rotavirusa.

Intususcepcija u anamnezi.

Pacijenti sa nekorigovanom kongenitalnom malformacijom gastrointestinalnog trakta, koja može da bude predisponirajući faktor za intususcepciju.

Pacijenti sa teškom kombinovanom imunodeficijencijom (SCID – Severe Combined Immunodeficiency disorder) (videti odeljak 4.8).

Primenu vakcine Rotarix treba odložiti kod osoba sa teškim febrilnim akutnim stanjima. Prisustvo blaže infekcije, međutim, ne predstavlja kontraindikaciju za imunizaciju.

Primenu vakcine Rotarix treba odložiti kod odojčadi koja imaju dijareju ili povraćanje.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dobra klinička praksa nalaže da vakcinaciji treba da prethodi klinički pregled i provera istorije bolesti posebno u pogledu kontraindikacija.

Ne postoje podaci o bezbednosti i efikasnosti primene vakcine Rotarix kod odojčadi sa gastrointestinalnim oboljenjima ili usporenim rastom. Primenu vakcine Rotarix, kod navedene odojčadi, treba pažljivo razmotriti, ukoliko po mišljenju lekara, izostavljanje imunizacije predstavlja veći rizik.

Iz predostrožnosti, lekar treba da ispita pojavu bilo kog simptoma koji bi upućivao na pojavu intususcepcije (jak abdominalni bol, uporno povraćanje, krvava stolica, nadutost abdomena i/ili povišena telesna temperatura) s obzirom da podaci dobijeni u okviru opservacionih studija bezbednosti ukazuju na povećan

rizik od pojave intususcepcije, posebno unutar 7 dana nakon primene vakcine protiv rotavirusa (videti odeljak 4.8). Potrebno je savetovati roditelje/staratelje da odmah prijave lekaru pojavu navedenih simptoma.

Za osobe s predispozicijom za pojavu intususcepcije, videti odeljak 4.3.

Ne očekuje se uticaj asimptomatskih ili blažih simptomatskih HIV infekcija na bezbednost ili efikasnost vakcine Rotarix. Klinička ispitivanja na ograničenom broju odojčadi sa prisustvom asimptomatske ili blage simptomatske HIV infekcije nisu pokazala postojanje očiglednih bezbednosnih problema (videti odeljak 4.8). Primenu vakcine Rotarix kod odojčadi sa imunodeficijencijom ili kod kojih postoji sumnja na imunodeficijenciju treba zasnivati na pažljivoj proceni odnosa koristi i rizika.

Poznato je da se izlučivanje virusa poreklom iz vakcine nakon vakcinacije vrši putem stolice sa maksimumom izlučivanja oko 7. dana od primene. Antigene čestice virusa detektovane ELISA testom pronađene su u 50% uzoraka stolice nakon primene prve doze vakcine Rotarix u liofilizovanoj formulaciji i u 4% uzoraka stolice nakon primene druge doze. Kada su navedene stolice testirane na prisustvo živog vakcinalnog soja virusa, samo 17% uzoraka stolice je bilo pozitivno. U dva uporedna kontrolisana ispitivanja, poređeno je izlučivanje virusa nakon primene vakcine Rotarix u tačnoj formulaciji u odnosu na izlučivanje zabeleženo nakon primene vakcine Rotarix u liofilizovanoj formulaciji.

Primećeni su slučajevi transmisije izlučenog virusa poreklom iz vakcine na seronegativne osobe koje su u kontaktu sa vakcinisanim osobama, bez pojave bilo kojih kliničkih simptoma.

Vakcinu Rotarix treba sa oprezom primeniti kod odojčadi koja su u bliskom kontaktu sa imunodeficientnim osobama, kao što su osobe sa malignitetima, osobe koje su imunokompromitovane na drugi način ili osobe koje primaju imunosupresivnu terapiju.

Osobe koje su u kontaktu sa nedavno vakcinisanim odojčedom treba posebno da vode računa o ličnoj higijeni (npr. pranje ruku nakon menjanja bebinih pelena).

Potrebno je razmotriti potencijalni rizik od pojave apneje i potrebu za respiratornim monitoringom unutar perioda od 48 do 72 časa nakon primene primarne imunizacije kod prevremeno rođene odojčadi (rođenih pre ili u toku 28. nedelje gestacije) i posebno kod odojčadi sa nerazvijenom plućnom funkcijom u anamnezi.

S obzirom da je u navedenoj grupi odojčadi korist od vakcinacije velika, primenu vakcine ne treba obustaviti ili odložiti.

Možda neće doći do razvoja zaštitnog imuniteta kod svih vakcinisanih odojčadi. (videti odeljak 5.1).

Trenutno nije poznat opseg zaštite koju može obezbediti primena vakcine Rotarix protiv drugih sojeva rotavirusa koji nisu cirkulisali u kliničkim ispitivanjima. Klinička ispitivanja na osnovu kojih su dobijeni podaci o efikasnosti sprovedena su u Evropi, Centralnoj i Južnoj Americi, Africi i Aziji (videti odeljak 5.1).

Vakcina Rotarix ne štiti od gastroenteritisa izazvanog drugim patogenima, osim rotavirusa.

Ne postoje podaci o primeni vakcine Rotarix u cilju post-ekspozicione profilakse.

Vakcina Rotarix se ni pod kojim okolnostima ne sme primeniti injekcionim putem.

Vakcina sadrži saharozu kao pomoćnu supstancu. Vakcinu ne treba primenjivati kod odojčadi sa retkim naslednim problemima kao što su intolerancija fruktoze, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze.

4.5. Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vakcina Rotarix se može primeniti istovremeno sa bilo kojom od sledećih monovalentnih ili kombinovanih vakcina [uključujući i šestovalentne vakcine (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: difterija-tetanus-celoćelijskom pertusis vakcinom (DTPw), difterija-tetanus-ancelularnom pertusis vakcinom (DTPa), vakcinom protiv *Haemophilus influenzae tipa b* (Hib), inaktivisanom vakcinom protiv dečje paralize (IPV), vakcinom protiv hepatitisa B (HBV), konjugovanom vakcinom protiv pneumokoka kao i konjugovanom vakcinom protiv meningokoka serogrupe C. Klinička ispitivanja su pokazala da imuni odgovor i bezbednosni profil primenjenih vakcina ostaju nepromenjeni.

Istovremena primena vakcine Rotarix sa oralnom polio vakcinom (OPV) ne utiče na imunološki odgovor na polio antigene. Iako istovremena primena sa oralnom polio vakcinom (OPV) može neznatno da umanjuje imuni odgovor na vakcinu protiv rotavirusa, klinička ispitivanja u kojima je bilo uključeno 4200 ispitanika koji su primili vakcinu Rotarix istovremeno sa oralnom polio vakcinom (OPV), pokazala su da je postignuta klinička zaštita od ozbiljnog oblika gastroenteritisa izazvanog rotavirusom.

Ne postoje ograničenja u vezi sa unosom hrane ili tečnosti, pre ili posle primene vakcine kod odojčadi.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Vakcina Rotarix nije namenjena za primenu kod odraslih osoba. Ne postoje podaci o primeni vakcine Rotarix u periodu trudnoće i dojenja.

Na osnovu podataka dobijenih iz kliničkih ispitivanja, dojenje ne umanjuje zaštitu od gastroenteritisa izazvanog rotavirusom, koju pruža vakcina Rotarix. Stoga, može se nastaviti sa dojenjem tokom imunizacije.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil, naveden u daljem tekstu, zasnovan je na podacima dobijenim u kliničkim ispitivanjima sprovedenim uz primenu vakcine Rotarix ili u liofilizovanoj ili u tečnoj formulaciji.

U ukupno četiri sprovedena klinička ispitivanja primenjeno je oko 3.800 doza vakcine Rotarix u tečnoj formulaciji kod oko 1.900 odojčadi. Navedena ispitivanja su pokazala da je bezbednosni profil tečne formulacije uporediv sa bezbednosnim profilom liofilizovane formulacije.

U ukupno dvadeset tri klinička ispitivanja, primenjeno je oko 106.000 doza vakcine Rotarix (liofilizovane ili tečne formulacije) kod oko 51.000 dece.

U tri placebo kontrolisana klinička ispitivanja (Finska, Indija i Bangladeš), u kojima je primenjena samo vakcina Rotarix (bez primene drugih vakcina koje se redovno primenju u navedenom životnom dobu) incidenca i težina događaja (prijavljenih unutar perioda od 8 dana nakon primene vakcine) kao što su dijareja, povraćanje, gubitak apetita, groznica, iritabilnost i kašalj/curenje nosa nije se značajno razlikovala u

grupi kojoj je primenjena vakcina Rotarix u odnosu na grupu kojoj je primenjen placebo. Nije zabeleženo povećanje incidence ili težine navedenih događaja nakon primene druge doze vakcine.

U zajedničkoj analizi sedamnaest placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja (sprovedenih u Evropi, Severnoj Americi, Južnoj Americi, Aziji i Africi), uključujući ispitivanja u kojima je vakcina Rotarix primenjena istovremeno sa drugim vakcinama koje se redovno primenjuju u navedenom životnom dobu (videti odeljak 4.5), pojava neželjenih dejstava navedenih u daljem tekstu (prijavljena unutar perioda od 31 dan nakon primene vakcine) se može povezati sa primenom vakcine.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalost zabeleženih neželjenih dejstava definisana je na sledeći način:

Veoma česta: ($\geq 1/10$)

Česta: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremena: ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Retka: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Veoma retka: ($< 1/10.000$)

| Klasa sistema organa | Neželjeno dejstvo | Učestalost |
|---|-------------------|---|
| Gastrointestinalni poremećaji | Česta | Dijareja |
| | Povremena | Abdominalni bol, flatulencija |
| | Veoma retka | Intususcepcija (videti odeljak 4.4.) |
| | Nepoznata* | Hematohezija |
| | Nepoznata* | Gastroenteritis praćen izlučivanjem virusa vakcine putem stolice kod odojčadi s teškim poremećajima kombinovane imunodeficijencije (SCID – Severe Combined Immunodeficiency disorder) |
| Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva | Povremena | Dermatitis |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Česta | Iritabilnost |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Nepoznata* | Apnea kod prevremeno rođenih odojčadi (rođenih pre ili u toku 28. nedelje gestacije) (videti odeljak 4.4) |

* S obzirom da su navedeni događaji spontano prijavljivani, nije moguće pouzdano utvrditi učestalost pojave.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Intususcepcija

Podaci dobijeni u okviru opservacionih studija bezbednosti sprovedenih u nekoliko zemalja ukazuju da primena vakcina protiv rotavirusa nosi povećan rizik od pojave intususcepcije, prvenstveno unutar 7 dana nakon primene vakcine. U Sjedinjenim Američkim Državama i Australiji zabeleženo je do 6 dodatnih slučajeva na 100.000 dece na osnovnu incidencu pojave od 33 (SAD), odnosno 101 (Australija) slučajeva na 100.000 dece (mlađe od jedne godine) godišnje.

Postoje ograničeni dokazi o malom povećanju rizika nakon primene druge doze.

Na osnovu podataka iz dužih perioda praćenja, nije u potpunosti razjašnjeno da li primena vakcine utiče na ukupnu incidencu pojave intususcepcije (videti odeljak 4.4.).

Ostale posebne populacije:

Bezbednost primene vakcine kod prevremeno rođenih odojčadi:

U kliničkom ispitivanju, kod 670 prevremeno rođenih odojčadi, rođenih u periodu između 27. i 36. nedelje gestacije primenjena je liofilizovana formulacija vakcine Rotarix, dok je kod 339 prevremeno rođenih odojčadi primenjen placebo. Prva doza vakcine primenjena je 6 nedelje nakon rođenja. Pojava ozbiljnih neželjenih događaja zabeležena je kod 5,1% odojčadi kojima je primenjena vakcina Rotarix u poređenju sa 6,8% odojčadi kojima je primenjen placebo. Sličan odnos pojave ostalih neželjenih događaja zabeležen je kod odojčadi kojima je primenjena vakcina Rotarix i kojima je primenjen placebo. Nije zabeležena pojava intususcepcije.

Bezbednost primene vakcine kod odojčadi sa virusom humane imunodeficijencije (HIV):

U kliničkom ispitivanju, kod 100 odojčadi sa HIV infekcijom (virusom humane imunodeficijencije) primenjena je liofilizovana formulacija vakcine Rotarix ili je primenjen placebo. Bezbednosni profil je bio sličan između grupe kod koje je primenjena vakcina Rotarix i kod koje je primenjen placebo.

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

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vakcine protiv dijareje izazvane rota virusom

ATC kod: J07BH01

Efikasnost zaštite nakon primene liofilizovane formulacije

U kliničkim ispitivanjima pokazana je efikasnost protiv gastroenteritisa izazvanog najčešćim genotipovima rotavirusa G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] i G9P[8]. Takođe, pokazana je efikasnost protiv manje zastupljenih genotipova G8P[4] (teži oblik gastroenteritisa) i G12P[6] (bilo koji oblik gastroenteritisa). Navedeni sojevi rasprostranjeni su širom sveta.

Klinička ispitivanja sprovedena su u Evropi, Latinskoj Americi, Africi i Aziji u cilju procene efikasnosti zaštite nakon primene vakcine Rotarix protiv bilo kog oblika gastroenteritisa kao i protiv teškog oblika gastroenteritisa izazvanog rotavirusom.

Težina gastroenteritisa definisana je prema dva različita kriterijuma:

- prema Vesikari skali od 20 poena, kojom se procenjuje kompletna klinička slika gastroenteritisa izazvanog rotavirusom, uzimajući u obzir težinu i trajanje dijareje i povraćanja, težinu groznice i dehidracije, kao i potrebu za primenom terapije

ili

- prema kliničkoj definiciji slučaja zasnovanoj na kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije (SZO)

Klinička zaštita procenjena je u ATP kohorti za efikasnost, koja uključuje sve osobe iz ATP kohorte za bezbednost koje su unutar perioda za praćenje efikasnosti.

Efikasnost zaštite u Evropi

Kliničko ispitivanje sprovedeno u Evropi imalo je za cilj procenu primenu vakcine Rotarix primenjenu prema različitim evropskim šemama vakcinacije (2. i 3. mesec, 2. i 4. mesec, 3. i 4. mesec, 3. i 5. mesec) kod 4000 odojčadi.

Nakon primene dve doze vakcine Rotarix, efikasnost zaštite vakcine praćena tokom prve i druge godine života navedena je u sledećoj tabeli:

| | 1. godina života Rotarix N=2572 Placebo N=1302 | | 2. godina života Rotarix N=2554 Placebo N=1294 | |
|--|--|---|--|---|
| Efikasnost vakcine (%) protiv bilo kog oblika gastroenteritisa i protiv teškog oblika gastroenteritisa izazvanog rotavirusom [95% CI] | | | | |
| genotip | gastroenteritis bilo koje težine | težak oblik gastroenteritisa [†] | gastroenteritis bilo koje težine | težak oblik gastroenteritisa [†] |
| 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,.;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] |
| Sojevi sa P[8] genotipom | 88,2 [80,8;93,0] | 96,5 [90,6;99,1] | 75,7 [65,0;83,4] | 87,5 [77,8;93,4] |
| Cirkulišući sojevi rotavirusa | 87,1 [79,6;92,1] | 95,8 [89,6;98,7] | 71,9 [61,2;79,8] | 85,6 [75,8;91,9] |
| Efikasnost vakcine (%) protiv gastroenteritisa izazvanog rotavirusom koji zahteva medicinsku pažnju [95% CI] | | | | |
| Cirkulišući sojevi rotavirusa | 91,8 [84;96,3] | | 76,2 [63,0;85,0] | |
| Efikasnost vakcine (%) uz hospitalizaciju usled gastroenteritisa izazvanog rotavirusom [95% CI] | | | | |
| Cirkulišući sojevi rotavirusa | 100 [81,8;100] | | 92,2 [65,6;99,1] | |

† Težak oblik gastroenteritisa definisan je kao skor ≥ 11 bodova Vesikari skale

* Nije statistički značajno ($p \geq 0,05$). Ove podatke treba interpretirati s oprezom

Efikasnost vakcine tokom prve godine života je progresivno rasla sa porastom težine oboljenja, dostižući 100% (95% CI: 84,7;100) za vrednosti skora Vesikari skale ≥ 17 .

Efikasnost zaštite u Latinskoj Americi

U kliničkom ispitivanju sprovedenom u Latinskoj Americi, procenjena je efikasnost vakcine Rotarix na više od 20.000 ispitanika. Težina gastroenteritisa definisana je u skladu sa kriterijumima SZO. U sledećoj tabeli prikazane su efikasnost zaštite vakcine od teškog oblika gastroenteritisa izazvanog rotavirusom koji zahteva hospitalizaciju i/ili rehidracionu terapiju u zdravstvenoj ustanovi i genotip specifična efikasnost vakcine nakon primene dve doze vakcine Rotarix:

| genotip | Težak oblik gastroenteritisa izazvan rotavirusom [†] (1. godina života) | Težak oblik gastroenteritisa izazvan rotavirusom [†] (2. godina života) |
|----------|--|--|
| | vakcina Rotarix N=9009 placebo N=8858 | vakcina Rotarix N=7175 placebo N=7062 |
| | Efikasnost (%) [95% CI] | Efikasnost (%) [95% CI] |
| All 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 | 87,7 |

| | | |
|--------------------------|---------------------|---------------------|
| | [61,7;98,9] | [72,9;95,3] |
| sojevi sa P[8] genotipom | 90,9 [79,2;96,8] | 79,5 [67,0;87,9] |

† Težak oblik gastroenteritisa izazvan rotavirusom definisan je kao epizoda dijareje sa ili bez povraćanja koji zahteva hospitalizaciju i/ili rehidracionu terapiju u zdravstvenoj ustanovi (kriterijum SZO)

* Nije statistički značajno ($p \geq 0,05$). Ove podatke treba interpretirati s oprezom

Broj slučajeva na kojima se zasnivala procena efikasnosti protiv genotipa G4P[8] bio je veoma mali (1 slučaj u grupi koja je primila vakcinu Rotarix i 2 slučaja u grupi koja je primila placebo).

U zajedničkoj analizi pet kliničkih ispitivanja efikasnosti, pokazana je efikasnost vakcine od 71,4% (95% CI:20,1;91,1) protiv teškog oblika gastroenteritisa (Vesikari skor ≥ 11) izazvanog rotavirusom tipa G2P[4] tokom prve godine života.

* U navedenim kliničkim ispitivanjima, ciljne procene i intervali pouzdanosti su iznosili: 100% (95% CI: - 1858.0;100), 100% (95% CI:21.1;100), 45.4% (95% CI: - 81.5;86.6), 74.4% (95% CI: - 386.2;99.6). Nije poznata ciljna procena za preostalu studiju.

Efikasnost zaštite u Africi

U kliničkom ispitivanju sprovedenom u Africi (vakcina Rotarix: N = 2974; placebo: N = 1443) procenjivana je efikasnost vakcine Rotarix primenjene oko 10. i 14. nedelje (primena dve doze vakcine) ili oko 6., 10., i 14. nedelje (primena tri doze vakcine). Efikasnost vakcine protiv teškog oblika gastroenteritisa izazvanog rotavirusom u toku prve godine života iznosila je 61,2% (95% CI: 44,0;73,2). Efikasnost zaštite (ukupna doze) uočena protiv bilo kog oblika gastroenteritisa kao i protiv teškog oblika gastroenteritisa izazvanog rotavirusom prikazana je u sledećoj tabeli.

| Genotip | Bilo koji oblik gastroenteritisa izazvan rotavirusom vakcina Rotarix® N=2974 placebo N=1443 | Težak oblik gastroenteritisa izazvan rotavirusom† vakcina Rotarix® N=2974 placebo N=1443 |
|-------------------------|---|--|
| | Efikasnost (%) [95% CI] | Efikasnost (%) [95% CI] |
| 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] |
| Sojevi s P[4] genotipom | 39,3 [7,7;59,9] | 70,9 [37,5;87,0] |
| Sojevi s P[6] genotipom | 46,6 [9,4;68,4] | 55,2* [<0;81,3] |
| Sojevi s P[8] genotipom | 61,0 | 59,1 |

| | | |
|--|-------------|-------------|
| | [47,3;71,2] | [32,8;75,3] |
|--|-------------|-------------|

† Težak oblik gastroenteritisa definisan je kao skor ≥ 11 bodova Vesikari skale

* Nije statistički značajno ($p \geq 0,05$). Ove podatke treba interpretirati s oprezom

Neprekidna efikasnost do 3 godine života u Aziji

U kliničkom ispitivanju sprovedenom u Aziji (Hong Kong, Singapur, Tajvan) (ukupna vakcinisana kohorta vakcina Rotarix N=5359; placebo N=5349), procenjena je primena vakcine Rotarix primenjena prema različitim šemama vakcinacije (2. i 4. mesec života, 3. i 4. mesec života).

U toku prve godine, značajno manje osoba, u grupi kojoj je primenjena vakcina Rotarix, je prijavilo težak oblik gastroenteritisa izazvan cirkulišućim divljim sojem rotavirusa u odnosu na grupu kojoj je primenjen placebo unutar perioda od 2. nedelje nakon primene druge doze do kraja 1. godine života. (0% prema 0,3%) sa efikasnošću vakcine od 100% (95%CO: 72,2; 100).

Efikasnost zaštite vakcine zabeležena nakon primene dve doze vakcine Rotarix protiv pojave teškog oblika gastroenteritisa izazvanog rotavirusom do kraja 2. godine života prikazana je u sledećoj tabeli:

| | |
|---|--|
| | Efikasnost vakcine do 2. godine života vakcina Rotarix N= 5263 placebo N= 5256 |
| Efikasnost vakcine (%) protiv teškog oblika gastroenteritisa izazvanog rotavirusom (95% CI) | |
| Genotip | Težak oblik [†] |
| G1P[8] | 100,0 (80,8;100,0) |
| G2P[4] | 100,0* (<0;100,0) |
| G3P[8] | 94,5 (64,9;99,9) |
| G9P[8] | 91,7 (43,8;99,8) |
| Sojevi s P[8] genotipom | 95,8 (83,8;99,5) |
| Cirkulišući sojevi rotavirusa | 96,1 (85,1;99,5) |
| Efikasnost vakcine (%) protiv gastroenteritisa izazvanog rotavirusom koji zahteva hospitalizaciju i/ili rehidracionu terapiju u zdravstvenoj ustanovi [95% CI] | |
| Cirkulišući sojevi rotavirusa | 94,2 (82,2;98,8) |

† Težak oblik gastroenteritisa definisan je kao skor ≥ 11 bodova Vesikari skale

* Nije statistički značajno ($p \geq 0,05$). Ove podatke treba interpretirati s oprezom

U toku treće godine života nisu zabeleženi slučajevi pojave teškog oblika gastroenteritisa izazvanog rotavirusom u grupi kojoj je primenjena vakcina Rotarix (N=4222) u odnosu na 13 (0,3%) slučajeva zabeleženih u grupi kojoj je primenjen placebo (N=4185). Efikasnost vakcine je iznosila 100% (95% CI: 67,5; 100,0). Teški oblici gastroenteritisa bili su uzrokovani G1P[8], G2P[4], G3P[8] i G9P[8] sojevima rotavirusa. Incidenca pojave teškog oblika gastroenteritisa uzrokovanog rotavirusom koja je povezana s pojedinim genotipovima rotavirusa bila je premala da omogući izračunavanje efikasnosti. Efikasnost vakcine protiv teškog oblika gastroenteritisa uzrokovanog rotavirusom koji zahteva hospitalizaciju iznosila je 100% (95% CI: 72,4; 100,0).

Efikasnost zaštite tačne formulacije

S obzirom da je imunološki odgovor dobijen nakon primene dve doze vakcine Rotarix u tečnoj formulaciji uporediv s imunološkim odgovorom dobijenim nakon primene dve doze vakcine Rotarix u liofilizovanoj formulaciji, nivoi efikasnosti zabeleženi kod primene liofilizovane formulacije mogu se ekstrapolirati na tečnu formulaciju.

Imunološki odgovor

Nije u potpunosti razjašnjen imunološki mehanizam kojim vakcina Rotarix pruža zaštitu od gastroenteritisa izazvanog rotavirusom. Nije ustanovljena povezanost između odgovora antitela na vakcinaciju protiv rotavirusa i zaštite od gastroenteritisa izazvanog rotavirusom.

U tabeli navedenoj u daljem tekstu, prikazan je procenat ispitanika koji su inicijalno bili seronegativni na rotavirus (titar IgA antitela < 20U/mL) (prema ELISA testu) a koji su jedan do dva meseca nakon primene druge doze vakcine ili placeba imali titar anti-rotavirus IgA antitela u serumu \geq 20U/mL (prema ELISA testu) kako je zabeleženo u različitim studijama u kojima je primenjena vakcina Rotarix u liofilizovanoj formulaciji.

| Šema imunizacije | Zemlja u kojoj je sprovedena studija | Vakcina | | Placebo | |
|--|--------------------------------------|---------|------------------------------|---------|------------------------------|
| | | N | % \geq 20 U/mL [95% CI] | N | % \geq 20 U/mL [95% CI] |
| 2. i 3. mesec | Francuska, Nemačka | 239 | 82,8 [77,5;87,4] | 127 | 8,7 [4,4;15,0] |
| 2. i 4. mesec | Španija | 186 | 85,5 [79,6;90,2] | 89 | 12,4 [6,3;21,0] |
| 3. i 5. mesec | Finska, Italija | 180 | 94,4 [90,0;97,3] | 114 | 3,5 [1,0;8,7] |
| 3. i 4. mesec | Češka Republika | 182 | 84,6 [78,5;89,5] | 90 | 2,2 [0,3;7,8] |
| 2., 3. do 4. meseca | Latinska Amerika (11 zemalja) | 393 | 77,9% [73,8;81,6] | 341 | 15,1% [11,7;19,0] |
| 10, 14 nedelja i 6, 10 14 nedelja (ukupno) | Južna Afrika, Malavi | 221 | 58,4 [51,6;64,9] | 111 | 22,5 [15,1;31,4] |

U tri komparativna kontrolisana klinička ispitivanja imunološki odgovor postignut primenom vakcine Rotarix u tečnoj formulaciji je bio uporediv sa imunološkim odgovorom postignutim primenom vakcine Rotarix u liofilizovanoj formulaciji.

Imunološki odgovor kod prevremeno rođene odojčadi

U kliničkom ispitivanju sprovedenom kod prevremeno rođene odojčadi, rođenih posle 27. nedelje gestacije, procenjena je imunogenost vakcine Rotarix u podgrupi od 147 ispitanika. Navedenim ispitivanjem pokazano je da je vakcina Rotarix imunogena u navedenoj populaciji; 85,7% (95%CI: 79,0;90,9) ispitanika postiglo je titar IgA antitela protiv rotavirusa u serumu ≥ 20 U/mL (ELISA) meseca dana nakon primene druge doze vakcine.

Efektivnost vakcine nakon primene druge doze u prevenciji gastroenteritisa uzrokovanog rotavirusom koji dovodi do hospitalizacije

| Zemlje Period (Uzrast) | Sojevi Raspon uzrasta | N \$ (slučajevi/kontrole) | Efektivnost % [95% CI] | Trajanje praćenja |
|--|--------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Ispitivanja sponzorirana od strane kompanije GSK | | | | |
| Belgija 2008-2010 < 4 godine | Svi | 160/198 | 90 [81; 95] | 2,4 godine |
| | 3-11 m | | 91 [75; 97] | |
| | ≥ 12 m | | 90 [76; 96] | |
| | G1 P [8] | 41/53 | 95 [78; 99] | |
| | G2 P [4] | 80/103 | 85 [64; 94] | |
| | 3-11 m | | 83 [11; 96] ‡ | |
| | ≥ 12 m | | 86 [58; 95] ‡ | |
| Brazil (Belém) 2008-2009 < 3 godine | Svi | 249/249 £ | 76 [58; 86] | 1 godina |
| | 3-11 m | | 96 [68; 99] | |
| | ≥ 12 m | | 65 [37; 81] | |
| | G2 P [4] | 222/222 £ | 75 [57; 86] | |
| | 3-11 m | 222/222 £ | 95 [66; 99] ‡ | |
| | ≥ 12 m | | 64 [34; 81] ‡ | |
| Brazil (Recife) 2006-2008 < 5 godina | Svi | NA § | NA | 2.5 godine |
| | 6-11 m | | 81 [47; 93] | |
| | ≥ 12 m | 5 [<0; 69] * | | |
| | G2 P [4] | 61/424 § | NA | |
| | 6-11 m | 61/424 § | 85 [54; 95] | |
| | ≥ 12 m | | 5 [<0; 69]* | |
| | Svi | NA † | NA | |
| | 6-11 m | | 80 [48; 92] | |
| | ≥ 12 m | | 41 [<0; 81] * | |
| | G2 P [4] | 61/371 † | NA | |

| | | | | |
|--|-----------|-----------|----------------|------------|
| | 6-11 m | | 83 [51; 94] | |
| | ≥ 12 m | | 41 [<0; 81] * | |
| Singapur 2008-2010 < 5 godina | Svi | 136/272 | 84 [32; 96] | 2 godine |
| | G 1 P [8] | 89/89 | 91 [30; 99] | |
| Druga ispitivanja | | | | |
| El Salvador 2007-2009 < 2 godine | Svi | | 76 [64; 84] ** | |
| | 6-11 m | 251/770 £ | 83 [68; 91] | 2.5 godine |
| | ≥ 12 m | | 59 [27; 77] | |

m: meseci

NA: nije dostupno

£ broj potpuno vakcinisanih (2 doze) i slučajeva koji nisu vakcinisani i kontrolisanih je dostupan.

§ efikasnost vakcine je izračunata koristeći kontrole iz okoline.

§ efikasnost vakcine je izračunata koristeći bolnički kontrolisane rotavirus negativne ispitanike

† efikasnost vakcine je izračunata koristeći bolnički kontrolisane ispitanike s akutnom infekcijom respiratornog trakta

* Nije statistički značajno ($p \geq 0,05$). Ove podatke treba interpretirati s oprezom

** kod ispitanika koji nisu u potpunosti vakcinisani, efektivnost nakon primene jedne doze je bila 51% (95% CI: 26;67)

‡ podaci iz post-hoc analize

Uticaj na mortalitet[§]

Ispitivanja uticaja primene vakcine Rotarix, sprovedena u Panami, Brazilu i Meksiku pokazala su smanjenje mortaliteta usled dijareje bilo kog uzroka u opsegu od 22% do 56% kod dece mlađe od 5 godine života, unutar perioda od 2. do 3. godine nakon primene vakcine.

Uticaj na hospitalizaciju[§]

U retrospektivnom ispitivanju baze podataka, sprovedenom u Belgiji kod dece uzrasta od 5 godina i mlađe, direktni i indirektni uticaj primene vakcine Rotarix na hospitalizaciju pacijenata koja je povezana sa rotavirusom bio je u opsegu od 64% (95% CI: 49;76) do 80% (95% CI: 77;83) dve godine nakon primene vakcine. Slična ispitivanja sprovedena u Brazilu, Australiji i El Salvadoru pokazala su smanjenje od 59% u Brazilu, 75% u Australiji i 81% u El Salvadoru. Dodatno, tri ispitivanja uticaja na hospitalizaciju usled dijareje bilo kog uzroka, sprovedena u Latinskoj Americi, pokazala su smanjenje od 29% do 37% dve godine nakon primene vakcine.

§ Ispitivanja uticaja sprovedena su kako bi se uspostavila vremenska ali ne i uzročna povezanost pojave dijareje i primene vakcine. Prirodne promene incidence pojave oboljenja mogu uticati na uočeni vremenski efekat.

5.2. Farmakokinetički podaci

Ne zahteva se procena farmakokinetičkih osobina kod vakcina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti ponavljanih doza, pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik po ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

Saharoza

Di-natrijum adipat

Medijum Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)

Voda, sterilna

6.2. Inkompatibilnost

Usled nedostatka podataka iz studija kompatibilnosti vakcinu Rotarix ne sme se mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Vakcinu primeniti odmah nakon otvaranja.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi 2° C do 8° C; ne zamrzavati

Čuvati u originalnom pakovanju, zaštićeno od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je **oralni** aplikator (napunjeni injekcioni špric) od stakla tip I, zapremine 1,75 mL koji sadrži 1,5mL **oralne suspenzije**, sa klipnim zatvaračem od sive butil gume.

Spoljne pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan napunjen oralni aplikator i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Bistra, bezbojna suspenzija, bez mehaničkih onečišćenja namenjena za oralnu primenu.

Vakcina je spremna za primenu (nije potrebna rekonstitucija ili razblaživanje).

Vakcina se mora primeniti **oralno** bez mešanja sa drugim vakcinama ili rastvorima.

Pre primene vakcina se mora vizuelno ispitati kako bi se potvrdilo odsustvo stranih čestica ili izmena u izgledu vakcine. Ukoliko primetite bilo šta od navedenog, nemojte primenjivati vakcinu.

Neupotrebljena vakcina se uništava u skladu sa važećim propisima.

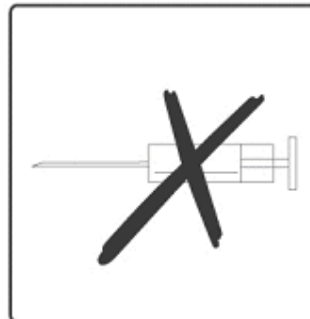
Uputstvo za primenu vakcine



1. Skinite zaštitni zatvarač s vrha **oralnog** aplikatora.



2. Ova vakcina je namenjena **isključivo** za **oralnu primenu**. Dete treba postaviti u polusedeći položaj. Primenite **oralnim putem** celokupan sadržaj **napunjenog oralnog** aplikatora (tj. u dečja usta, uz unutrašnju stranu obraza)



3. **Ne primenjajte injekcionim putem**

Prazni oralni aplikator i zatvarač vrha bacite u kontejnere namenjene za biološki otpad u skladu sa lokalnim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD) - PREDSTAVNIŠTVO, Omladinskih brigada 88, Beograd,

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj dozvole: 515-01-01265-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum dozvole: 30.03.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar 2014.