

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

RotaTeq[®], oralni rastvor

INN: živa vakcina protiv gastroenteritisa izazvanog rotavirusom

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (2 mL) sadrži:

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

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

¹ Infektivne jedinice

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Ova vakcina sadrži 1080 miligrama saharoze i 37,6 miligrama natrijuma (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni rastvor.

Bistra tečnost, slabožute boje koja može biti sa ružičastom nijansom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Vakcinu RotaTeq treba primenjivati u skladu sa zvaničnim preporukama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Od rođenja do uzrasta od 6 nedelja

Vakcina RotaTeq nije indikovana za primenu u ovoj podgrupi pedijatrijske populacije.

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

Uzrast od 6 nedelja do 32 nedelje

Ciklus vakcinacije se sastoji od tri doze.

Prva doza vakcine se može dati deci uzrasta od 6 nedelja, ali ne kasnije od 12 nedelja starosti deteta.

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 najranije šest nedelja nakon rođenja (videti odeljke 4.4 i 5.1.).

Razmaci između doza treba da budu najmanje 4 nedelje.

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

Budući da ne postoje podaci o zamenljivosti vakcine RotaTeq sa drugim vakcinama protiv rotavirusa, preporučuje se da odojčad koja prime vakcinu 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 (npr. odojče je ispljunulo vakcinu ili je izbacilo regurgitacijom) može se odmah dati pojedinačna doza za vreme iste posete lekaru. Međutim, ovakav slučaj nije ispitivan u kliničkim studijama. Ukoliko se problem opet javi, ne treba davati dodatne doze u cilju nadoknade.

Nakon završetka ciklusa vakcinacije od 3 doze ne preporučuje se primena naknadnih doza (videti odeljke 4.4 i 5.1 za raspoložive informacije o trajanju zaštite).

Od 33 nedelje do 18 godina

Vakcina RotaTeq nije indikovana za primenu u ovoj podgrupi pedijatrijske populacije.

Način primene

Vakcina Rotateq je samo za **oralnu** upotrebu.

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

Vakcina RotaTeq se može dati bez obzira na hranu, piće ili majčino mleko.

Za uputstva o primeni, videti odeljak 6.6.

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 vakcine RotaTeq treba da se odloži ukoliko odojče ima neko teško akutno oboljenje sa povišenom telesnom temperaturom. Prisustvo blage infekcije nije kontraindikacija za imunizaciju.

Davanje vakcine RotaTeq treba da se odloži ukoliko odojčad imaju akutnu dijareju ili povraćaju.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv leka i broj serije primenjenog leka treba da budu jasno zabeleženi.

Kao i kod svih vakcina, odgovarajuće medicinsko lečenje mora uvek da bude na raspolaganju u slučaju pojave anafilaktičkog događaja nakon primene vakcine (videti odeljak 4.8).

Nema dostupnih podataka iz kliničkih studija o bezbednosti i efikasnosti primene vakcine RotaTeq kod imunokompromitovane odojčadi, odojčadi koja su *in utero* bila izložena imunosupresivnoj terapiji, odojčadi inficirane HIV-om 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 vakcine RotaTeq. Međutim, budući da na raspolaganju nema dovoljno podataka, ne preporučuje se davanje vakcine RotaTeq odojčadi sa asimptomatskom infekcijom HIV-om. Primenu vakcine RotaTeq kod odojčadi koja su *in utero* bila izložena imunosupresivnoj terapiji potrebno je bazirati na pažljivoj proceni potencijalnih koristi i rizika.

Slučajevi gastroenteritisa povezani sa vakcinom bili su prijavljeni nakon stavljanja vakcine u promet kod odojčadi sa teškom kombinovanom imunodeficijencijom (engl. *severe combined immunodeficiency*, 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 toku 7 dana nakon doziranja. U period nakon stavljanja vakcine u promet zabeležen je prenos sojeva virusa iz vakcine na nevakcinisane osobe sa kojima je odojče bilo u kontaktu. Vakcinu RotaTeq treba oprezno davati osobama koje su u bliskom kontaktu sa imunodeficientnim osobama (npr. 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, vakcinu Rotateq je primilo oko 1000 odojčadi, koja su rođena u periodu od 25. do 36. nedelje trudnoće. 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, krvave stolice, 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 potpunu zaštitu svih vakcinisanih. Vakcina RotaTeq ne pruža zaštitu od gastroenteritisa koga izazivaju drugi patogeni koji nisu rotavirus.

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]. Stepen 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 profilaksi nakon izloženosti virusu.

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 izostavi ili odloži.

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

Saharoza

Vakcina RotaTeq sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek. Videti odeljak 2.

Natrijum

Vakcina RotaTeq sadrži 37,6 mg natrijuma po dozi, što odgovara 1,88% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu. Videti odeljak 2.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod odojčadi uzrasta od približno 2, 4 i 6 meseci, istovremena primena vakcine RotaTeq 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 (acelularna) (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 vakcine RotaTeq sa DTaP-IPV-HBV-Hib vakcinom (Infanrix hexa) 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 uzrasta od 3 i 5 meseci, vakcina RotaTeq je data istovremeno sa konjugovanom vakcinom protiv meningokoka grupa C (MenCC, ispitivana vakcina bila je konjugat toksoida tetanusa), a u većini slučajeva i istovremeno sa DTaP-IPV-Hib vakcinom, nakon čega je odojčadi data treća doza vakcine RotaTeq u uzrastu od oko 6 meseci. Uočeno je da nije bilo uticaja na imunski odgovor na vakcine RotaTeq i MenCC. 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, vakcina RotaTeq 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 i MenCC.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Vakcina RotaTeq je namenjena samo za primenu kod odojčadi. Stoga na raspolaganju nema podataka o upotrebi ove vakcine kod ljudi tokom trudnoće ili dojenja, a ispitivanje uticaja na plodnost 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 događaja koje može da izazove vakcina RotaTeq, a koje su se pojavile u roku 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 prijavljene 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 vakcinu 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 vakcinu 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 nastavku, a klasifikovane su prema klasi sistema organa i učestalosti. Na osnovu objedinjenih 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.

Prema učestalosti, neželjene reakcije su prijavljene kao: 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 ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjene reakcije zabeležene nakon primene vakcine RotaTeq u kliničkim ispitivanjima i neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja u promet (<i>italic</i>)		
Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija/neželjeni događaj
Infekcije i infestacije	Često	infekcija gornjeg dela respiratornog trakta
	Povremeno	nazofaringitis, otitis media
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznata učestalost	<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>iIntususcepcija</i> ^{α, *}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	osip
	Retko	<i>urtikarija</i> [†]
	Nepoznata učestalost	<i>angioedem</i> [‡]
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Pireksija.
	Nepoznata učestalost	<i>iritabilnost</i> [‡]

[†]Ova neželjena reakcija je uočena u periodu praćenja nakon stavljanja u promet. Kategorija učestalosti je procenjena na osnovu podataka iz relevantnih kliničkih ispitivanja.

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

* Videti odeljak 4.4.

[‡]Neželjeni događaji nakon stavljanja u promet (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 vakcinu RotaTeq (videti odeljak 5.1).

Intususcepcija

Podaci iz opservacionih studija bezbednosti, sprovedenih 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 25 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).

Nakon stavljanja u promet prijavljeni 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 vakcine RotaTeq od onih koje su preporučene.

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: vakcine, virusne vakcine

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 procenjavana je na dva načina u placebo kontrolisanom ispitivanju o efikasnosti i bezbednosti protiv rotavirusa (engl. *Rotavirus Efficacy and Safety Trial*, REST):

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 cele prve sezone pojave rotavirusa nakon vakcinacije.
2. Kod 68038 vakcinisanih odojčadi (34035 u grupi koja je primila vakcinu) efikasnost 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 tabelama u nastavku.

Smanjenje učestalosti gastroenteritisa izazvanog rotavirusima tokom cele jedne sezone nakon vakcinacije (RotaTeq n=2834) (%[95%CI])						
		Efikasnost protiv bolesti bilo koje težine uzrokovane genotipovima rotavirusa				
Teški oblik bolesti* (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]

*Teški oblik bolesti 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=34035) (%[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 sezone pojave rotavirusa 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 kliničkog ispitivanja i još jednog ispitivanja faze III, efikasnost vakcine protiv gastroenteritisa (bilo koje težine) 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 (engl. *Finish Extension Study*, FES) uključivala je podgrupu od 20736 ispitanika koji 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 u kojima su pružene zdravstvene usluge (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 populaciji određenoj protokolom. 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% slučajeva pružanja zdravstvenih usluga u ispitivanim grupama.

Na osnovu kombinovanih podataka iz studija REST i FES, smanjenje broja hospitalizacija i prijema na odeljenje za hitnu medicinsku pomoć zbog gastroenteritisa izazvanog rotavirusima u periodu 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 slučajeva pružanja zdravstvenih usluga 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 vakcina RotaTeq 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 (tj. oko 14 dana nakon davanja prve doze pa nadalje).

Efikasnost kod prevremeno rođene odojčadi

U REST studiji oko 1000 odojčadi rođenih od 25. do 36. nedelje trudnoće je primilo vakcinu RotaTeq. 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 vakcine RotaTeq (praćenje 17433 osoba-godina).

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 vakcinu RotaTeq (n=62617, praćenje 12339 osoba-godina). Zabeležen je jedan potvrđeni slučaj na osnovu medicinske dokumentacije kod odojčadi koja su primila vakcinu RotaTeq u poređenju sa jednim potvrđenim slučajem na osnovu medicinske dokumentacije u istovremenoj kontrolnoj grupi koja je primila vakcinu DTaP (relativni rizik = 0,7, 95% CI: 0,01-55,56). Analize opšte bezbednosti nisu pokazale specifična pitanja u smislu bezbednosti.

Podaci iz studije efektivnosti

Postmarketinške studije pokazuje efektivnost u prevenciji gastroenteritisa izazvanog rotavirusom (engl. *rotavirus gastroenteritis*, RVGE)

Dizajn studije (region)	Ispitivana populacija	Parametri praćenja	Efektivnost % [95%CI]	Sezone rotavirusa
Navodi analize baze podataka (SAD)	33140 vakcinisanih 26167 nevakcinisanih Uzrast ≥7 meseci Primilo 3 doze	Hospitalizacija i poseta odeljenja za hitnu medicinsku pomoć zbog RVGE Ambulantni bolesnici zbog RVGE Hospitalizacija i poseta odeljenja za hitnu medicinsku pomoć zbog gastroenteritisa svih uzroka	100% [87; 100] 96% [76; 100] 59% [47; 68]	2007-2008
Kohortno ispitivanje (Francuska)	1895 vakcinisanih sa 3 doze 2102 nevakcinisanih Uzrast <2 godine	Hospitalizacija zbog RVGE	98% [83; 100]	2007-2008 2008-2009
Ispitivanje <i>case-control</i> (SAD)	402 slučaja 2559 kontrola* Uzrast <8 godina Primilo 3 doze	Hospitalizacija i poseta odeljenja za hitnu medicinsku pomoć zbog RVGE Specifičan za soj - G1P[8] - G2P[4] - G3P[8] - G12P[8] Specifičan za godine života - 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 (npr.

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 oralnih doza na miševima ne ukazuju na posebne rizike pri primeni kod ljudi. 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)

Voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja 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 i transportovati u frižideru (od 2 °C do 8 °C).






Čuvati tubu za doziranje 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. Spoljašnje 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:	
	Pocepati 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 zavrtanjem zatvarača u smeru okretanja kazaljke na satu sve dok više ne može da se odvrće.
	2. Skinuti zatvarač okretanjem u suprotnom smeru od kretanja 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 nacionalnim propisima.

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

7. 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: 515-01-02149-22-001

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

Datum prve dozvole: 25.05.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 18.04.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2023.