

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rotarix[®], najmanje 10⁶ CCID₅₀/1,5mL, 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 listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija

Bistra, bezbojna tečnost, bez mehaničkih onečišćenja.

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 rotavirusa (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 povrati 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 od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pojava preosetljivosti nakon prethodne primene vakcina 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, uključujući *in utero* izloženost imunosupresivnoj terapiji, 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 sata 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 koji 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. Odojčad sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovu vakcinu.

4.5. Interakcije 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-aceularnom 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 imunski odgovor i bezbednosni profil primenjenih vakcina ostaju nepromenjeni.

Istovremena primena vakcine Rotarix sa oralnom polio vakcinom (OPV) ne utiče na imunski odgovor na polio antigene. Iako istovremena primena sa oralnom polio vakcinom (OPV) može neznatno da umanjuje imunski 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. Plodnost, trudnoća i dojenje

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. Zbog toga, može se nastaviti sa dojenjem tokom imunizacije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima 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 3800 doza vakcine Rotarix u tečnoj formulaciji kod oko 1900 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 51000 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 primenjuju u navedenom životnom dobu) učestalost 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 učestalosti 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: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retka: ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retka: ($< 1/10000$)

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Gastrointestinalni poremećaji	Česta Povremena Veoma retka Nepoznata* Nepoznata*	Dijareja Abdominalni bol, flatulencija Intususcepcija (videti odeljak 4.4.) Hematohezija Gastroenteritis praćen izlučivanjem virusa vakcine putem stolice kod odojčadi s teškim poremećajima kombinovane imunodeficijencije (SCID – Severe Combined Immunodeficiency disorder)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremena Veoma retka	Dermatitis Urtikarija
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 navedenim zemljama zabeleženo je do 6 dodatnih slučajeva na 100000 dece na osnovnu učestalost pojave od 25 do 101 slučaj na 100000 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 učestalost 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

Postoje izveštaji o pojedinim slučajevima predoziranja. Uglavnom, profil neželjenih dejstava zabeležen u navedenim slučajevima bio je sličan profilu neželjenih dejstava uočenom nakon primene preporučene doze vakcine Rotarix.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vakcine; 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 primene 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 [<0,0;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]
Ćirkulišući 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]				
Ćirkulišući sojevi rotavirusa	91,8 [84;96,3]		76,2 [63,0;85,0]	
Efikasnost vakcine (%) uz hospitalizaciju usled gastroenteritisa izazvanog rotavirusom [95% CI]				
Ćirkulišući 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 20000 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 rehidraciju 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 [61,7;98,9]	87,7 [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 rehidraciju 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 doza) 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* [<0,0;83,7]	51,5* [<0,0;96,5]
G8P[4]	38,7*	63,6

	[<0,0;67,8]	[5,9;86,5]
G9P[8]	41,8* [<0,0;72,3]	56,9* [<0,0;85,5]
G12P[6]	48,0 [9,7;70,0]	55,5* [<0,0; 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* [<0,0;81,3]
Sojevi s P[8] genotipom	61,0 [47,3;71,2]	59,1 [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%CI: 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 (80,8;100)
G2P[4]	100* (<0,0;100)
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 rehidraciju 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). Teški oblici gastroenteritisa bili su uzrokovani G1P[8], G2P[4], G3P[8] i G9P[8] sojevima rotavirusa. Učestalost 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).

Efikasnost zaštite tečne formulacije

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

Imunski odgovor

Nije u potpunosti razjašnjen imunski 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 ≥ 20 U/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	% ≥ 20 U/mL [95% CI]	N	% ≥ 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 imunski odgovor postignut primenom vakcine Rotarix u tečnoj formulaciji je bio uporediv sa imunskim odgovorom postignutim primenom vakcine Rotarix u liofilizovanoj formulaciji.

Imunski 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) mesec dana nakon primene druge doze vakcine.

Efektivnost

U okviru opservacionih studija, pokazana je efektivnost vakcine protiv teškog oblika gastroenteritisa koji dovodi do hospitalizacije, uzrokovanog čestim genotipovima rotavirusa G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] i G9P[8], kao i manje čestim genotipovima rotavirusa G9P[4] i G9P[6]. Svi navedeni genotipovi su rasprostranjeni u celom svetu.

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

Zemlje Period	Raspon uzrasta	N ⁽¹⁾ (slučajevi/kontrole)	Sojevi	Efektivnost % [95% CI]
Zemlje sa velikim prihodima				
Belgija 2008-2010 ⁽²⁾	< 4 godine 3-11 m	160/198	Svi	90 [81; 95] 91 [75; 97]
	< 4 godine	41/53	G1P[8]	95 [78; 99]
	< 4 godine 3-11 m	80/103	G2P[4]	85 [64; 94] 83 [11; 96] ‡ ⁽³⁾
	< 4 godine	12/13	G3P[8]	87* [<0;98] ⁽³⁾
	< 4 godine	16/17	G4P[8]	90 [19;99] ⁽³⁾
Singapur 2008-2010 ⁽²⁾	< 5 godina	136/272	Svi	84 [32;96]
		89/89	G1P[8]	91 [30;99]
Tajvan 2009-2011	< 3 godine	275/1,623 ⁽⁴⁾	Svi G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]
SAD 2010-2011	< 2 godine	85/1,062 ⁽⁵⁾	Svi G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]
	8-11 m		Svi	89 [48;98]
SAD 2009-2011	< 5 godina	74/255 ⁽⁴⁾	G3P[8]	68 [34;85]
Zemlje sa umerenim prihodima				
Bolivija 2010-2011	< 3 godine	300/974	Svi	77 [65;84] ⁽⁶⁾
	6-11 m			77 [51;89]
	< 3 godine		G9P[8]	85 [69;93]
	6-11 m			90 [65;97]

	< 3 godine		G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
			G9P[6]	87 [19;98]
Brazil 2008-2011	< 2 godine	115/1,481	Svi	72 [44;85] ⁽⁶⁾
			G1P[8]	89 [78;95]
			G2P[4]	76 [64;84]
Brazil 2008-2009 ⁽²⁾	< 3 godine 3-11 m	249/249 ⁽⁵⁾	Svi	76 [58; 86] 96 [68; 99]
	< 3 godine 3-11 m	222/222 ⁽⁵⁾	G2P[4]	75 [57; 86] 95 [66; 99] ‡ ⁽³⁾
El Salvador 2007-2009	< 2 godine 6-11 m	251/770 ⁽⁵⁾	Svi	76 [64; 84] ** ⁽⁶⁾ 83 [68; 91]
Gvatemala 2012-2013	< 4 godine	N/P ⁽⁷⁾	Svi	63 [23;82]
Meksiko 2010	< 2 godine	9/17 ⁽⁵⁾	G9P[4]	94 [16;100]
Zemlje sa niskim prihodima				
Malavi 2012-2014	< 2 godine	81/234 ⁽⁵⁾	All	63 [23;83]

m: meseci

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

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

(2) Ispitivanja sponzorirana od strane GSK

(3) Podaci iz post-hoc analize

(4) Efikasnost vakcine je izračunata koristeći bolnički kontrolisane rotavirus negativne ispitanike (procene za Tajvan su izračunate koristeći bolnički kontrolisane rotavirus negativne ispitanike i bolnički kontrolisane ispitanike bez dijareje)

(5) Efikasnost vakcine je izračunata koristeći kontrole iz okoline.

(6) Kod ispitanika koji nisu u potpunosti vakcinisani, efektivnost nakon primene jedne doze bila je od 51% (95% CI: 26;67, El Salvador) do 60% (95% CI: 37;75, Brazil)

(7) NA: nije dostupno. Efikasnost vakcine procenjena je na osnovu 41 kompletno vakcinisanog slučaja i 175 kompletno vakcinisanih kontrola.

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 17% do 73% kod dece mlađe od 5. godine života, unutar perioda od 2. do 4. 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 Jermeniji, Australiji, Brazilu, Kanadi, El Salvadoru i Zambiji pokazala su smanjenje od 45 do 93%, unutar perioda od 2 do 4 godine nakon primene vakcine.

Dodatno, devet ispitivanja uticaja na hospitalizaciju usled dijareje bilo kog uzroka, sprovedena u Afirici i Latinskoj Americi, pokazala su smanjenje od 14% do 57% između 2 i 5 godina nakon primene vakcine.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenljivo.

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

Dinatrijum-adipat

Dulbecco modifikacija Eagle MEM (D-MEM)

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Vakcinu primeniti odmah nakon otvaranja.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, zaštićeno od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi napunjen oralni aplikator i Uputstvo za lek.

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

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.

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

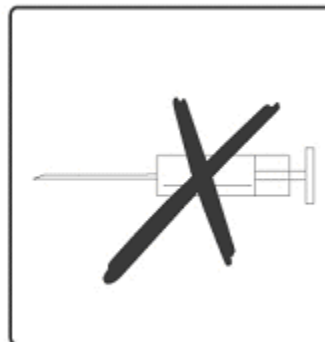
Uputstvo za primenu vakcine



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 primenjujte** injekcionim putem

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

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04357-19-001

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

Datum prve dozvole: 30.03.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.09.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2020.