KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROTARIX 1,5 mL oral süspansiyon
Rotavirüs aşısı, canlı

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 doz (1,5 mL) içeriği:

Etkin madde:
İnsan rotavirus RIX4414 suşu (canlı atenüe)*.....en az $10^{6.0}$ $CCID_{50}$

*Vero hücrelerinde üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:
Sükroz.....1,073 mg
Sodyum……34 mg
Glikoz……. 10 µg
Fenilalanin……....0,15 µg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU
Oral süspansiyon
ROTARIX renksiz ve berrak sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
ROTARIX, rotavirüs enfeksiyonu kaynaklı gastroenterit oluşumunu önlemek için 6-24 haftalık bebeklerin aktif bağışıklanmasında endikedir (bakınız bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

ROTARIX kullanımı resmi tavsiyelere dayanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi
Aşılama programı 1,5 mL'lik iki dozdan oluşmaktadır.
İlk doz bebeklerde 6. haftadan itibaren uygulanabilir. İki doz arasında en az 4 hafta ara verilmelidir. Aşılama tercihen 16. haftadan önce yapılmalı, ancak 24. haftaya kadar mutlaka tamamlanmış olmalıdır.

ROTARIX, 27. gebelik haftasından itibaren olmak üzere preterm bebeklere aynı pozoloji ile uygulanır.

Klinik çalışmalarda, aşının nadiren tükürüldüğü ya da kusarak çıkarıldığı gözlenmiştir. Bu tür durumlarda, yerine yeni bir doz uygulanmamıştır. Fakat, eğer bebeğin aşı dozunun çoğunu tükürmesi ya da kusması gibi bir istenmeyen durum olursa, aynı aşı ziyaretinde tek doz yerine koyma (ikame) uygulaması yapılabilir.

ROTARIX'in ilk dozunu alan bebeklerde, 2 doz aşılama programını ROTARIX ile tamamlanması önerilmektedir. İlk doz için ROTARIX uygulandıktan sonra ikinci doz için başka bir rotavirüs aşısının uygulanması veya tam tersi durum ile ilgili güvenlilik, immünojenisite veya etkililik verisi bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:
ROTARIX sadece **oral** yolla kullanılır.

ROTARIX hiçbir koşulda enjekte edilmemelidir.

Bu tıbbi ürünün uygulanması ile ilgili talimatlar için bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
ROTARIX 6-24 haftalık bebeklerde kullanılabilir. Bunun dışında kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Yalnızca çocuklarda kullanılması gerektiğinden geçerli değildir.

4.3. Kontrendikasyonları

Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık

Rotavirüs aşısının ilk uygulanmasından sonra aşırı duyarlılık

Daha önceden intususepsiyon hikayesi olanlar

İntususepsiyona eğilim oluşturabilecek gastrointestinal sistem konjenital malformasyonu olan tedavi edilmemiş kişiler (Örn: Meckel divertikülü)

Ciddi Kombine İmmün Yetmezlik (SCID) bozukluğu olanlar (bkz bölüm 4.8)

Akut ateşli hastalığı olanlarda ROTARIX uygulaması ertelenmelidir. Minör bir enfeksiyon bulunması, bağışıklama için bir kontrendikasyon değildir.

İshal veya kusma şikayeti olan kişilerde ROTARIX uygulaması ertelenmelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşılama öncesi klinik muayene ve özellikle kontrendikasyonlara ilişkin tıbbi hikaye alınması gerekmektedir.

Gastrointestinal hastalığı veya büyüme geriliği olan bebeklede ROTARIX'in etkililiği ve güvenliliğine dair veri mevcut değildir. Bu durumda olan bebeklerde aşının uygulanmaması daha büyük bir riske neden olacak ise doktor onayı ile dikkatli bir şekilde ROTARIX uygulanmalıdır.

Oral canlı rotavirüs aşı uygulamasını takiben özellikle ilk 10 gün içerisinde intususepsiyon (bağırsağın bir bölümünün tıkanması veya düğüm olması) görülebilmektedir. Bu nedenle

bebeklerde aşı uygulaması sonrası özellikle ilk 10 gün içerisinde karında şişlik, şiddetli karın ağrısı, uzun süreli kusma, dışkı yapamama, kanlı dışkı yapma, yüksek ateş gibi durumların oluşması halinde derhal doktora başvurulmalıdır.

İntususepsiyon eğilimi olan kişiler için kontrendikasyonlara bakınız.

Asemptomatik ve hafif derecede semptomatik HIV enfeksiyonunun ROTARIX'in etkililik veya güvenliliğini etkilemesi beklenmemektedir. Sınırlı sayıda asemptomatik ve hafif derecede semptomatik HIV pozitif bebekte yapılan bir klinik çalışma belirli bir güvenlilik problemi olmadığını göstermektedir. (bkz. bölüm 4.8).

ROTARIX aşısı, bir immünosupresif tedaviye *in utero* maruziyet de dahil olmak üzere bilinen veya şüpheli immün yetmezliği olan bebeklerde olası risk ve yararları dikkate alınarak uygulanmalıdır.

Aşı virüsünün dışkı ile atılması sürecinde, maksimum itrah aşılamadan sonra 7. gün civarında gözlenir. ELISA ile dışkıda saptanan viral antijen partikülleri ROTARIX liyofilize formülasyonunun ilk dozundan sonra %50, ikinci dozdan sonra %4 bulunmuştur. Bu dışkılar canlı aşı suşu varlığı için test edildiğinde, sadece %17 pozitif sonuç elde edilmiştir. İki kontrollü karşılaştırmalı çalışmada, ROTARIX sıvı formülasyon ile aşılama sonrası dışkı ile saçılma ile ROTARIX liyofilize formülasyon ile aşılama sonrası görülen dışkı ile saçılma benzerdir.

Atılan bu aşı virüsünün, aşılananların temas halinde olduğu seronegatif kişilere bulaştığı ancak herhangi bir klinik semptoma neden olmadığı vakalar gözlenmiştir.

ROTARIX, malignitesi olan veya immün sistemi baskılanmış veya immün sistemi baskılayıcı tedavi alan bireyler gibi immün yetersizliği olanlarla yakın temastaki kişilere dikkatle uygulanmalıdır.

Yeni aşılanmış kişiler ile temas halinde bulunanlar kişisel hijyene dikkat etmelidirler (Örn: çocukların bezini değiştirdikten sonra ellerini yıkamalıdır).

Preterm bebekler (gebeliğin 28. hafta ve öncesinde doğanlar) ve özellikle solunum sistemi gelişimi eksikliği hikayesi olanlarda primer bağışıklama serilerinin uygulanmasında potansiyel apne riskine karşı 48-72 saat solunum sisteminin izlenmesi gerekmektedir. Bu grup bebeklerde aşılamanın yararı yüksek olduğundan, aşılama kesilmemeli veya ertelenmemelidir.

Aşılananların hepsinde koruyucu immün cevap oluşmayabilir (bakınız bölüm 5.1).

Klinik çalışmalarda sirküle eden rotavirüs suşları dışındaki suşlara karşı ROTARIX'in koruyucu etkisi henüz bilinmemektedir. Etkililik verilerinin elde edildiği klinik çalışmalar Avrupa, Orta ve Güney Amerika ve Afrika'da yapılmıştır (bakınız bölüm 5.1).

Rotavirüs dışında diğer patojenlerin sebep olduğu gastroenterit vakalarında ROTARIX'in koruyucu etkisi yoktur.

Maruziyet sonrası profilaksi için ROTARIX kullanımına dair herhangi bir veri mevcut değildir.

ROTARIX hiçbir koşulda enjekte edilmemelidir.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Bu aşı yardımcı madde olarak sükroz ve glikoz içermektedir. Bu nedenle, fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sükroz-izomaltaz yetersizliği gibi nadir kalıtsal problemleri olanlar bu aşıyı kullanmamalıdır.

Bu aşı her dozda 0,15 mikrogram fenilalanin içerir. Fenilalanin, fenilketonüri (FKU) hastaları için zararlı olabilir.

Bu aşı her dozda 34 mg sodyum içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ROTARIX aşağıdaki monovalan veya kombine aşılarla birlikte uygulanabilir [hekzavalan aşılarda (DTPa-HBV-IPV/Hib) dahil]: difteri-tetanoz-tam hücreli boğmaca aşısı (DTPw), difteri-tetanoz-aselüler boğmaca aşısı (DTPa), *Haemophilus influenzae tip b aşısı* (Hib), inaktif polio aşısı (IPV), hepatit B aşısı (HBV), konjuge pnömokok aşısı ve meningokok serogrup C konjuge aşısı. Klinik çalışmalar uygulanan aşının immün cevabı ve güvenlilik profilinin etkilenmediğini göstermiştir.

ROTARIX ve oral polio aşısının (OPV) birlikte uygulanması, polio antijenlerinin immün cevabını etkilemez. OPV'nin birlikte uygulanmasının, rotavirüs aşısının immün cevabını hafif düşürmesine karşın, 4200'den fazla gönüllüye ROTARIX ile birlikte OPV uygulandığı bir klinik çalışmada şiddetli rotavirüs gastroenteritine karşı klinik korumanın sağlandığı gösterilmiştir.

Bebeklerin aşılama öncesi veya sonrası gıda veya sıvı tüketimine dair bir kısıtlama yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir. Doğurganlık çağındaki kadınlara uygulamak için geliştirilmemiştir.

Gebelik dönemi

Çocuklarda kullanılmakta olup, gebelik esnasında kullanımına dair veri mevcut değildir.

Laktasyon dönemi

Çocuklarda kullanılmakta olup, laktasyon esnasında kullanımına dair veri mevcut değildir.

Klinik araştırmalarda elde edilen kanıtlara dayanarak, emzirme, ROTARIX'in sağladığı rotavirüs gastroenteritine karşı koruma oranını düşürmez. Bu nedenle, aşılama programında emzirmeye devam edilebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Çocuklarda kullanılmakta olup, üreme yeteneği/fertiliteye dair veri mevcut değildir. Üreme yeteneği ile ilgili çalışmalar yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Çocuklarda kullanıldığı için geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aşağıda sunulmakta olan güvenlilik profili ROTARIX'in liyofilize veya likit formülasyonu ile gerçekleştirilen klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır.

Toplam dört klinik çalışmada, yaklaşık 1900 bebeğe yaklaşık 3800 doz ROTARIX likit formülasyonu uygulanmıştır. Bu çalışmalar, likit formülasyonun güvenlilik profilinin liyofilize formülasyon ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

Toplam 23 klinik çalışmada, yaklaşık 51000 bebeğe yaklaşık 106000 doz ROTARIX (liyofilize veya likit formülasyon) uygulanmıştır.

ROTARIX'in tek başına uygulandığı (rutin pediyatrik aşıların uygulanması kademelendirilmiştir) üç plasebo kontrollü klinik çalışmada (Finlandiya, Hindistan ve Bangladeş), ROTARIX ve plasebo uygulanan grup arasında beklenen etkiler (aşılamadan 8 gün sonra toplanmıştır), ishal, kusma, iştah kaybı, ateş, iritabilite ve öksürük/burun akıntısı insidansı ve şiddetinde belirgin bir fark saptanmamıştır. İkinci dozda da bu etkilerin insidansı veya şiddetinde artış saptanmamıştır.

ROTARIX'in rutin pediyatrik aşılarla birlikte uygulandığı çalışmaların da dahil olduğu (bakınız bölüm 4.5) 17 plasebo kontrollü klinik çalışmanın havuzlanmış analizinde (Avrupa, Kuzey Amerika, Latin Amerika, Asya, Afrika) aşılama ile ilgili olabilecek aşağıdaki advers reaksiyonlar (aşılamadan 31 gün sonra toplanmıştır) tespit edilmiştir.

Sistem organ sınıfı ve sıklığa göre advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir:

Sıklıkları aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: İshal,
Yaygın olmayan: Karın ağrısı, şişkinlik
Çok seyrek: İntususepsiyon (bakınız bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Dermatit
Çok seyrek: Ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: İritabilite

Pazarlama sonrası veriler:

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Bilinmiyor: 28 haftalık ve daha küçük prematüre bebeklerde apne (bkz. Bölüm 4.4).

Gastrointestinal hastalıklar
Bilinmiyor: Hematokezya, Ciddi Kombine İmmün Yetmezlik (SCID) bozukluğu olan bebeklerde dışkı ile saçılma sonucu gastroenterit.

İntususepsiyon
Çeşitli ülkelerde gerçekleştirilen gözlemsel güvenlilik çalışmalarından elde edilen veriler rotavirüs aşılarının, çoğunlukla aşılamadan sonraki 7 gün içinde olmak üzere daha yüksek bir intususepsiyon riski taşıdığını göstermektedir. Bu ülkelerde yılda sırasıyla 25 ila 101/100.000 bebek (1 yaş altı) arka plan insidansı karşısında 100.000 bebekte 6'ya kadar ek olgu gözlenmiştir.
İkinci dozdan sonra daha düşük bir risk artışı yönünde sınırlı kanıt bulunmaktadır.
Daha uzun süreli takibe dayalı olarak rotavirüs aşılarının genel intususepsiyon insidansını etkileyip etkilemediği henüz bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Diğer özel popülasyonlar

Preterm bebeklerde güvenlilik
Bir klinik çalışmada gebelik süresinin 27. ila 36. haftaları arasında olmak üzere 670 preterm bebeğe ROTARIX liyofilize formülasyon, 339 bebeğe ise plasebo uygulanmıştır. İlk doz doğumdan 6 hafta sonra uygulanmıştır. ROTARIX uygulananların %5.1'inde, plasebo alanların ise % 6.8'inde ciddi yan etkiler gözlenmiştir. Diğer yan etkiler ROTARIX ve plasebo alanlarda benzer oranlarda gözlenmiştir. Herhangi bir intususepsiyon vakası bildirilmemiştir.

İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ile enfekte bebeklerde güvenlilik
Bir klinik çalışmada, HIV ile enfekte 100 bebeğe ROTARIX liyofilize formülasyon veya plasebo uygulanmıştır. ROTARIX ve plasebo alanların güvenlilik profili benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr;
e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Bazı doz aşımı olguları bildirilmiştir. Genel olarak bu olgularda bildirilen advers olay profili, önerilen ROTARIX dozunun uygulanmasından sonra gözlenen ile benzer olmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Viral aşılar
ATC kodu: J07BH01

Etki mekanizması
ROTARIX'in rotavirüs gastroenteritine karşı koruyucu immünolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. ROTARIX aşılamasına karşı antikor cevapları ve rotavirüs gastroenteritine karşı koruma arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır.

Liyofilize formülasyon için koruyucu etkililik

Klinik çalışmalarda, rotavirüsün en yaygın genotipleri olan G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] ve G9P[8]'in sebep olduğu gastroenterite karşı etkililik gösterilmiştir. Ayrıca, yaygın olmayan rotavirüs genotipleri G8P[4]'e (şiddetli gastroenterit) ve G12P[6]'e (herhangi bir gastroenterit) karşı etkililik gösterilmiştir. Bu suşlar tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır.

Avrupa, Latin Amerika ve Afrika'da ROTARIX'in herhangi bir veya şiddetli rotavirüs gastroenteritine (RVGE) karşı koruyucu etkililiğini değerlendirmek için klinik çalışmalar yapılmıştır.

Gastroenteritin şiddeti, aşağıdaki iki farklı krittere göre tanımlanır:
- ishal ve kusmanın şiddeti ve süresi, ateşin ve dehidratasyonun şiddeti ve tedavi gerekliliği göz önünde bulundurularak rotavirüs gastroenteritinin tam klinik tablosunu değerlendiren Vesikari 20 puan skalasına göre

Veya
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriteri doğrultusunda klinik vaka tanımına göre

Klinik koruma, ilgili etkililik takibi periyoduna giren ATP güvenlilik kohortundaki tüm gönüllüleri içeren ATP etkililik kohortunda değerlendirilmiştir.

Avrupa'da koruyucu etkililik

Avrupa'da yapılan bir klinik çalışmada, 4000 bebekte farklı Avrupa aşı takvimlerine göre (2., 3. aylar; 2.,4. aylar; 3.,4. aylar; 3.,5. aylar) ROTARIX değerlendirilmiştir.

İki doz ROTARIX sonrası, yaşamın birinci ve ikinci yılında gözlenen koruyucu aşı etkililiği aşağıdaki tabloda sunulmaktadır:

	Yaşamın 1. yılında ROTARIX N=2572; Plasebo N=1302		**Yaşamın 2. yılında** ROTARIX N=2554; Plasebo N=1294	
Herhangi bir şiddette ve şiddetli rotavirüs gastroenteritine karşı aşı etkililiği (%) [% 95 GA]				
Genotip	**Herhangi şiddette**	**Şiddetli †**	**Herhangi şiddette**	**Şiddetli †**
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]
P[8] genotipli suşlar	88.2 [80.8;93.0]	96.5 [90.6;99.1]	75.7 [65.0;83.4]	87.5 [77.8;93.4]
Sirküle eden rotavirus suşları	87.1 [79.6;92.1]	95.8 [89.6;98.7]	71.9 [61.2;79.8]	85.6 [75.8;91.9]

Tıbbi müdahale gerektiren rotavirüs gastroenteritine karşı aşı etkililiği (%) [% 95 GA]		
Sirküle eden rotavirus suşları	91.8 [84;96.3]	76.2 [63.0;85.0]
Hastanede tedavi gerektiren rotavirüs gastroenteritine karşı aşı etkililiği (%) [% 95 GA]		
Sirküle eden rotavirus suşları	100 [81.8;100]	92.2 [65.6;99.1]

† Şiddetli gastroenterit Vesikari skalasında 11 ve üzeri puanlar olarak tanımlanmaktadır.
* İstatistiksel olarak anlamlı değildir (p≥0.05). Bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır.

Yaşamın ilk yılındaki aşının etkililiği hastalık şiddeti arttıkça dereceli olarak artmış, ≥17, Vesikari skoru olanlar için %100 (% 95 GA: 84.7;100)'e ulaşmıştır.

Latin Amerika'da koruyucu etkililik

Latin Amerika'da yapılan bir klinik çalışmada ROTARIX 20.000'den fazla bebekte değerlendirilmiştir. Gastroenterit şiddeti DSÖ kriterine göre tanımlanmıştır. Hastanede yatış tedavi ve/veya tıbbi bir merkezde rehidrasyon tedavisi gerektiren şiddetli rotavirüs gastroenteritine karşı koruyucu aşı etkililiği ve iki doz ROTARIX sonrası tip spesifik aşı etkililiği aşağıdaki tabloda verilmiştir:

Genotip	**Şiddetli rotavirüs gastroenteriti† (yaşamın 1. yılında) ROTARIX N=9009; Plasebo N=8858**	**Şiddetli rotavirüs gastroenteriti† (yaşamın 2. yılında) ROTARIX N=7175; Plasebo N=7062**
	Etkililik (%) [%95 GA]	Etkililik (%) [%95 GA]
Tüm Rotavirüs Gastroenteritleri (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]
P[8] genotipi suşları	90.9 [79.2;96.8]	79.5 [67.0;87.9]

† Şiddetli gastroenterit hastaneye yatış ve /veya tıbbi bir merkezde rehidratasyon tedavisi gerektiren, kusma ile beraber veya kusma olmaksızın görülen bir diyare epizodu olarak tanımlanmaktadır (DSÖ kriteri).
* İstatistiksel olarak anlamlı değildir (p≥0.05). Bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır.
# G4P[8] 'e karşı etkililiğin değerlendirildiği vaka sayısı çok azdır. (ROTARIX grubunda 1 vaka, plasebo grubunda 2 vaka)

Beş etkililik çalışmasının* havuzlanmış analizi, yaşamın ilk yılında G2P[4] tipi rotavirüsün sebep olduğu şiddetli rotavirüs gastroenteritine karşı (Vesikari skoru ≥11) %71.4 (%95 GA:20.1;91.1) etkililik göstermiştir.
* Bu çalışmalarda, nokta tahminleri ve güven aralıkları sırasıyla: %100 (%95 GA: -1858.0;100), %100 (%95 GA: 21.1;100), %45.4 (%95 GA: -81.5;86.6), 74.7 (%95 GA: -386.2;99.6). Diğer çalışmalar için nokta tahmini yoktur.

Afrika'da koruyucu etkililik

Afrika'da gerçekleştirilen bir klinik çalışmada (ROTARIX: N = 2,974; plasebo: N = 1,443), yaklaşık 10 ve 14 hafta (2 doz) veya 6, 10 ve 14 haftalık (3 doz) bebeklere verilen ROTARIX değerlendirilmiştir. Yaşamının ilk yılında şiddetli rotavirüs gastroenteritinde aşı etkililik oranı %61,2 idi (%95 GA: 44.0;73.2). Herhangi bir veya şiddetli rotavirüs gastroenteritinde gözlemlenen koruyucu aşı etkililiği (birleştirilmiş doz) aşağıdaki tabloda sunulmaktadır:

Genotip	**Herhangi bir rotavirüs gastroenteriti ROTARIX N=2974 Plasebo N=1443**	**Şiddetli rotavirüs gastroenteriti[†] ROTARIX N=2974 Plasebo N=1443**
	Etkililik (%) [%95 GA]	**Etkililik (%) [%95 GA]**
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* [<0.0;67.8]	63.6 [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]
P[4] genotipli suşlar	39.3 [7.7;59.9]	70.9 [37.5;87.0]
P[6] genotipli suşlar	46.6 [9.4;68.4]	55.2* [<0.0;81.3]
P[8] genotipli suşlar	61.0 [47.3;71.2]	59.1 [32.8;75.3]

[†] Şiddetli gastroenterit Vesikari skalasında 11 ve üzeri puanlar olarak tanımlanmaktadır.
* İstatistiksel olarak anlamlı değildir ($p \geq 0,05$). Bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır.

Asya çalışmasında 3 yaşına kadar sürekli etkililik

Asya'da (Hong Kong, Singapur ve Tayvan) 10000'den fazla bebek ile yapılan bir klinik çalışmada (Toplam aşılanan kohort :Rotarix: N = 5,359; plasebo: N = 5,349), farklı programlara (2, 4 aylık; 3, 4 aylık) göre uygulanan ROTARIX değerlendirilmiştir.

İlk yıl sırasında 2. dozdan 2 hafta sonra başlayıp 1 yaşına kadar olan sürede, plasebo grubuna kıyasla ROTARIX grubunda anlamlı olarak daha az gönüllü dolaşımdaki yabani tip rotavirüse bağlı şiddetli rotavirüs gastroenteriti bildirmiş olup (%0.3'e karşı %0.0), aşı etkililiği %100'dür (%95 GA: 72.2; 100).

İki doz ROTARIX verildikten sonra, 2 yaşına kadar gözlemlenen koruyucu aşı etkililiği aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

	2 yaşına kadar etkililik ROTARIX N= 5263 Plasebo N= 5256
Şiddetli rotavirüs gastroenteritinde aşı etkililik oranı (%95 GA)	
Suş	Şiddeti†
G1P[8]	100. (80.8;100.)
G2P[4]	100. * (<0.0;100.0)
G3P[8]	94.5 (64.9;99.9)
G9P[8]	91.7 (43.8;99.8)
P[8] genotipli suşlar	95.8 (83.8;99.5)
Sirküle rotavirüs suşları	96.1 (85.1;99.5)
Hastaneye yatışı gerektiren veya bir tıbbi merkezde rehidratasyon tedavisi gerektiren şiddetli rotavirüs gastroenteritinde aşı etkililik oranı [%95 GA]	
Sirküle rotavirüs suşları	94.2 (82.2;98.8)

† Şiddetli gastroenterit, Vesikari ölçeğinde ≥11 skoru ile tanımlanmıştır.
* İstatistiksel olarak anlamlı değildir (p ≥ 0,05). Bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır.

Yaşamın üçüncü yılı sırasında plasebo grubunda (N=4,185) 13 (%0.3) şiddetli rotavirüs gastroenterit vakası gözlenirken, buna karşılık ROTARIX grubunda hiçbir vaka gözlenmemiştir (N=4,222). Aşı etkililiği %100.'dır (%95 GA: 67.5; 100.). Şiddetli rotavirüs gastroenterit vakaları rotavirüs suşları G1P[8], G2P[4], G3P[8] ve G9P[8]'den kaynaklanmıştır. Tek tek genotiplerle ilişkili şiddetli rotavirüs gastroenterit insidansı etkililik hesabına izin vermeyecek kadar küçüktür. Hastaneye yatırış gerektiren şiddetli rotavirüs gastroenterite karşı etkililik %100'dür (%95: 72.4; 100.).

ROTARIX sıvı formülasyonun koruyucu etkililiği

2 doz ROTARIX sıvı formülasyon uygulaması sonrası gözlenen immün cevap 2 doz ROTARIX liyofilize formülasyon uygulaması sonrası gözlenen immün cevap ile benzerdir. Liyofilize formülasyon ile gözlenen aşı etkililiği düzeyi sıvı formülasyona da uyarlanabilir.

İmmün yanıt

ROTARIX'in rotavirüs gastroenteritine karşı koruyucu immünolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Rotarix aşılamasına karşı antikor cevapları ve rotavirüs gastroenteritine karşı koruma arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır.

Aşağıdaki tabloda, Rotarix liyofilize formülasyonu ile yürütülen farklı çalışmalarda, ikinci doz aşı veya plasebodan 1 ila 2 ay sonrası gözlenen serum anti-rotavirüs IgA antikor titreleri ≥ 20U/ml olan gönüllü yüzdesi (ELISA ile) gösterilmiştir.

Program	**Çalışma merkezleri**	**Aşı**		**Plasebo**	
		N	**% ≥ 20U/ml [%95 GA]**	**N**	**% ≥ 20U/ml [%95 GA]**
2. , 3. ay	Fransa, Almanya	239	82.8 [77.5;87.4]	127	8.7 [4.4;15.0]
2. , 4. ay	İspanya	186	85.5	89	12.4

			[79.6;90.2]		[6.3;21.0]
3. , 5. ay	Finlandiya, İtalya	180	94.4 [90.0;97.3]	114	3.5 [1.0;8.7]
3. , 4. ay	Çek Cumhuriyeti	182	84.6 [78.5;89.5]	90	2.2 [0.3;7.8]
2. , 3. ay ila 4. ay	Latin Amerika; 11 ülke	393	77.9% [73.8;81.6]	341	15.1% [11.7;19.0]
10., 14. haftalar ve 6., 10., 14. haftalar (havuzlanmış)	Güney Afrika, Malavi	221	58.4 [51.6;64.9]	111	22.5 [15.1;31.4]

Üç karşılaştırmalı kontrollü çalışmada, ROTARIX sıvı formülasyonla edinilen immun yanıt ROTARIX liyofilize formulasyon ile edinilen immun yanıta benzerdir.

Preterm bebeklerde immün cevap

Hamileliğin en az 27. gebelik haftasından sonra doğmuş olan preterm bebeklerde gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, Rotarix'in immünojenisitesi 147 gönüllüden oluşan bir altkümede değerlendirilmiş ve Rotarix'in bu popülasyonda immünojenik olduğu gösterilmiştir; ikinci doz aşılamanın bir ay sonrasında serum anti-rotavirüs IgA antikor titreleri ≥ 20U/ml (ELISA ile) olan gönüllü yüzdesi %85.7'dir (%95 GA: 79.0;90.9).

Etkililik

Gözlemsel çalışmalarda, hastaneye yatışa yol açan şiddetli gastroenterite neden olan rotavirüsün en yaygın genotipleri G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] ve G9P[8] ve yaygın olmayan rotavirüs genotipleri G9P[4] ve G9P[6]'e karşı aşı etkinliği gösterilmiştir. Bu suşlar tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır.

Hastaneye yatışa yol açan şiddetli rotavirüs gastroenteritine karşı 2 doz sonrası ROTARIX'in etkililiği

Ülkeler Periyod	Yaş aralığı	N (1) (vaka/kontrol)	Suşlar	Etkililik % [95% GA]	
Yüksek gelirli ülkeler					
Belçika 2008-2010 (2)	< 4 yaş3-11 ay	160/198	Hepsi	90 [81; 95] 91 [75; 97]	
	< 4 yaş	41/53	G1P[8]	95 [78; 99]	
	< 4 yaş 3-11 ay	80/103	G2P[4]	85 [64; 94] 83 [22; 96](3)	
	< 4 yaş	12/13	G3P[8]	87* [<0;98](3)	
	< 4 yaş	16/17	G4P[8]	90 [19;99] (3)	
Singapur 2008-2010(2)	< 5 yaş	136/272	Hepsi	84 [32;96]	
		89/89	G1P[8]	91[30;99]	
Tayvan	< 3 yaş				

2009-2011		184/1,623[4]	Hepsi G1P[8]	92 [75;98] 95 [69;100]	
ABD 2010-2011	< 2 yaş	85/1,062[5]	Hepsi G1P[8] G2P[4]	85 [73;92] 88 [68;95] 88 [68;95]	
	8-11 ay		Hepsi	89 [48;98]	
ABD 2009-2011	< 5 yaş	74/255[4]	Hepsi	68 [34;85]	
Orta gelirli ülkeler					
Bolivya 2010-2011	< 3 yaş 6-11 ay	300/974	Hepsi	77 [65;84][6]	
				77 [51;89]	
	< 3 yaş 6-11 ay		G9P[8]	85 [69;93]	
				90 [65;97]	
	< 3 yaş		G3P[8]	93 [70;98]	
			G2P[4]	69 [14;89]	
			G9P[6]	87 [19;98]	
Brezilya 2008-2011	< 2 yaş	115/1,481	Hepsi	72 [44;85][6]	
			G1P[8]	89 [78;95]	
			G2P[4]	76 [64;84]	
Brezilya 2008-2009 [2]	< 3 yaş 3-11 ay	249/249 [5]	Hepsi	76 [58; 86] 96 [68; 99]	
	< 3 yaş 3-11 ay	222/222 [5]	G2P[4]	75 [57; 86] 95 [66; 99] [3]	
El Salvador 2007-2009	< 2 yaş 6-11 ay	251/770 [5]	Hepsi	76 [64; 84] [6] 83 [68; 91]	
Guatemala 2012-2013	< 4 yaş	NA[7]	Hepsi	63 [23;82]	
Meksika 2010	< 2 yaş	9/17[5]	G9P[4]	94 [16;100]	
Düşük Gelirli Ülkeler					
Malavi 2012-2014	< 2 yaş	81/286[5]	Hepsi	63 [23;83]	

***** İstatistiksel olarak anlamlı değildir ($P \geq 0.05$). Bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır.

[1]Tam olarak (2 doz) aşılanan ve aşılanmayan vakalar ve kontrollerin sayıları verilmektedir.

[2] GSK sponsorluğunda yürütülen çalışmalar

[3] Post-hoc analiz verileri

[4] Aşı etkililiği rotavirüs-negatif hastane kontrol katılımcıları kullanılarak hesaplanmıştır. Tayvan verileri rotavirüs-negatif hastane kontrol ve ishal olmayan hastane kontrol katılımcılarının kombinasyonu kullanılarak hesaplanmıştır.

[5] Aşı etkililiği yakın kontrollerin kullanımı ile hesaplanmıştır.

[6] Tam doz aşılanmayan kişilerde tek doz aşıdan sonraki etkililik %51 (95% CI: 26;67) , El Salvador) ila %60 (95% CI: 37;75, Brezilya)'dir.

[7] NA: mevcut değil Aşı etkililik tahminleri tamamiyle 41 aşı vakası ve 171 aşı kontrollerine dayanmaktadır.

Mortalite üzerindeki etki[§]
Panama, Brezilya ve Meksika'da ROTARIX ile yürütülen etki çalışmaları aşının uygulanmasından sonraki 2 ila 4 yıl içinde 5 yaşından küçük çocuklarda ishale bağlı tüm ölümlerde %17 ila %73 arasında değişen bir azalmayı göstermiştir.

Hastaneye yatış üzerindeki etki[§]
Belçika'da 5 yaşındaki ve daha küçük çocuklarda yürütülen retrospektif veritabanı çalışmasında, ROTARIX aşısının rotavirüs ile ilişkili hastaneye yatırılma üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkisi aşının uygulanmasından iki yıl sonra %64 (%95 GA: 49;76) ila %80 (%95 GA: 77;83) arasında değişmiştir. Ermenistan, Avustralya, Brezilya, Kanada ,El Salvador ve Zambiya'da yürütülen benzer çalışmalar aşının uygulanmasından sonraki 2 ila 4 yılda %45 ila %93 azalma göstermiştir.

Ayrıca, Afrika ve Latin Amerika'da yürütülen tüm nedenlerden diyare ile hastaneye yatırılmaya ilişkin 9 etki çalışması aşının uygulanmasından sonraki 2 ila 5 yılda % 14 ila %57'lik bir azalmayı göstermiştir.

[§]NOT: Etki çalışmaları, hastalık ve aşılama arasında nedensel değil zamansal bir ilişki belirlemeyi amaçlamaktadır. Gözlenen zamansal etkiye hastalığın insidansındaki doğal dalgalanmalar da etki edebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Tekrarlanan doz toksisitesine yönelik geleneksel çalışmaları baz alındığında, klinik dışı çalışmalarda insanlar için özel bir risk yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sükroz
Di-sodyum adipat
Dulbecco Modifiye Eagle Besiyeri(DMEM) (fenilalanin, sodyum, glikoz ve diğer maddeleri içerir)
Steril su

6.2. Geçimsizlikler
Geçimlilik çalışmalarının olmaması durumunda, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
Aşı açıldıktan sonra hemen uygulanmalıdır.

Buzdolabında saklanmalıdır (2°C – 8°C).
Dondurulmamalıdır. Aşı donmuş ise çözüp kullanmayınız.

Işıktan korumak için kendi ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kapak (polipropilen) ve ağzı delinebilir zarla kapalı sıkıştırılabilir tüpte (polietilen) 1, 10 ve 25'lik ambalajlarda 1,5 mL **oral** süspansiyon

Tüm ambalajlar piyasaya sunulmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Aşı oral uygulanım içindir, berrak ve renksizdir, gözle görünür partikül içermez.

Aşı kullanıma hazırdır (kullanıma hazırlama veya seyreltme gerektirmez).
Aşı **oral yolla**, başka bir aşı veya çözelti ile karıştırılmadan uygulanmalıdır.

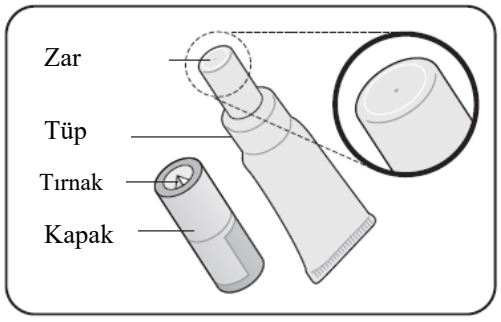
Aşı herhangi bir yabancı partikül içerip içermediğini kontrol için ve anormal fiziksel görünüm için görsel olarak incelenir. Eğer gözlenirse, aşı kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

<u>Aşının uygulanmasına dair talimatlar:</u>

A Rotarix'i vermeden önce yapmanız gerekenler

- Son kullanma tarihini kontrol edin.
- Tüpün hasar görmediğinden ve açık olmadığından emin olun.
- Sıvının berrak ve renksiz olduğundan ve hiçbir partikül içermediğinden emin olun.



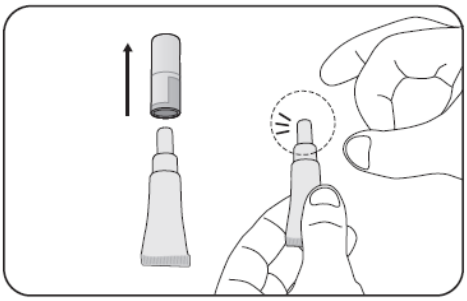
Anormal bir şey fark ederseniz aşıyı kullanmayın.

- Bu aşı oral yolla – doğrudan tüpten verilir.
- Kullanıma hazırdır – başka bir şeyle karıştırmanız gerekmez.

B Tüpü hazırlayın

1. Kapağı çıkarın

- *Kapağı saklayın – zarı delmek için bu kapağa ihtiyacınız olacak.*
- *Tüpü dik tutun*.

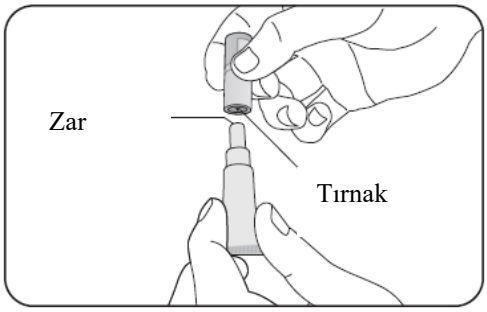


2. Tüpün üst kısmına sıvı tamamen uzaklaşana kadar hafifçe birkaç kez vurun.

- Zarın hemen altından hafifçe vurarak tüpün en ince kısmından tüm sıvıyı uzaklaştırın.

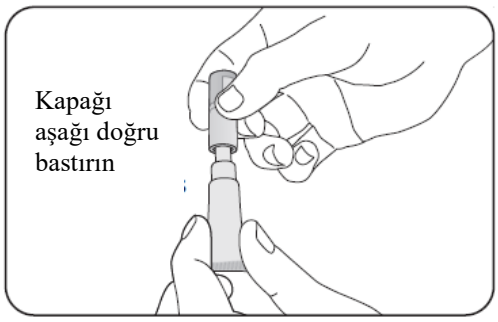
3. Tüpü açmak üzere kapağı yerleştirin

- Tüpü dik tutun.
- Tüpü yanlarından tutun
- Kapağın üst kısmının içinde, ortada küçük, sivri bir çıkıntı bulunmaktadır.
- Kapağı başaşağı çevirin (180°).



4. Tüpü açmak için

- Bükmenize gerek yoktur. Kapağı aşağı doğru bastırarak zarı delin.
- Ardından kapağı kaldırın.



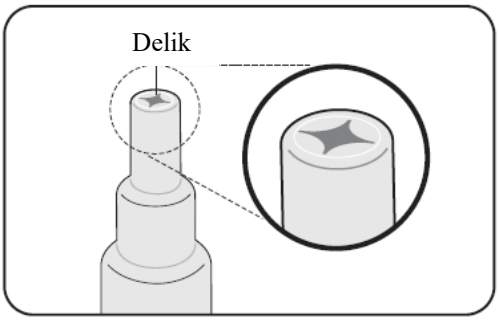
C Tüpün gerektiği gibi açılıp açılmadığını kontrol edin.

1. Zarın delinip delinmediğini kontrol edin.

- Tüpün üst kısmında bir delik olmalıdır.

2. Zar delinmemişse yapmanız gerekenler

- Zar delinmemişse bölüm B'ye dönün ve 2, 3 ve 4. basamakları tekrarlayın.



D Aşıyı verin

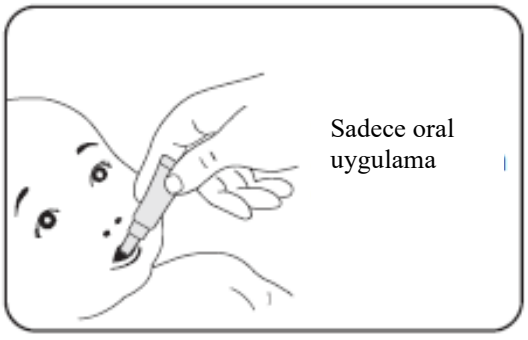
- Tüp açıldıktan sonra sıvının berrak olduğundan ve hiçbir partikül içermediğinden emin olun. Anormal bir şey fark ederseniz, aşıyı kullanmayın.
- Aşıyı beklemeden verin.

1. Aşıyı uygulamak üzere çocuğu yerleştirin

- Çocuğu hafifçe arkasına yaslanacak şekilde oturtun.

2. Aşırı uygulayın

- Sıvıyı çocuğun ağzının yan tarafına – yanağının iç kısmına doğru nazikçe sıkın.
- Aşının tümünün çıkması için tüpü birkaç kez sıkmanız gerekebilir – tüpün ucunda bir damla kalması normaldir.



Boş tüpü ve kapağı yerel düzenlemelere göre onaylı biyolojik atık kaplarına atın.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

52

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.02.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ