

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROTARIX, Oral Süspansiyon için liyofilize toz içeren flakon  
Rotavirüs aşısı, Canlı

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Kullanıma hazırlandıktan sonra, 1 doz (1 mL) içeriği:

İnsan rotavirus RIX4414 suşu (canlı, atenüe)\*.....en az  $10^{6.0}$  CCID<sub>50</sub>

\*Vero hücrelerinde üretilmiştir.

#### Yardımcı maddeler:

Sükroz.....9 mg

Sorbitol.....13.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

#### Kalıntılar:

Porsin Sirkovirüs tip 1 (PCV-1) materyali ROTARIX aşısında tespit edilmiştir. PCV-1'in hayvanlarda hastalığa neden olmadığı ve insanlarda enfeksiyona veya hastalığa neden olmadığı bilinmektedir. PCV-1 varlığının güvenlik riski taşıdığına yönelik bir kanıt yoktur.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü.

Toz beyaz renktedir.

Çözücü, renksiz bir üstfaz ve yavaş çöken beyaz bir çökelti ile bulanık bir 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 iki dozdan oluşmaktadır.

İlk doz yenidoğanda 6. haftadan itibaren uygulanabilir. İki doz arasında en az 4 hafta ara verilmelidir. Aşılama tercihen 16.haftadan önce başlamalı, ancak 24. haftaya kadar mutlaka tamamlanmış olmalıdır.

ROTARIX, hamileliğin 27. haftasından itibaren olmak üzere erken doğan bebeklere aynı pozoloji ile uygulanır.

Klinik çalışmalarda, aşının nadiren tükürüldüğü ya da kusarak çıkarıldığı tespit edilmiştir. Bu tür durumlarda, yeni bir doz verilmemiştir. Fakat, eğer yenidoğanın aşı dozunun çoğunu tükürmesi ya da kusması gibi bir istenmeyen durum olursa, aynı aşı ziyaretinde tek yineleme dozu verilebilir.

ROTARIX'in ilk dozunu alan yenidoğanlarda, 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 güvenilirlik, immünojenisite veya etkililik verisi bulunmamaktadır.

#### **Uygulama yolu:**

ROTARIX sadece oral yolla kullanılır.

**ROTARIX hiçbir koşulda enjekte edilmemelidir.**

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Veri yoktur.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

ROTARIX 6 -24 haftalık arası bebeklerde kullanılabilir. Bunun dışında kullanılmamalıdır.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Çocuklarda kullanılması nedeniyle 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 enfeksiyon varlığı, 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 bağlı olarak tıbbi hikaye alınması gerekmektedir.

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

Latin Amerika ve Finlandiya'da yapılmış olan büyük ölçekli bir güvenlilik çalışmasında (63225 yenidoğanı içermektedir) intususepsiyon riski değerlendirilmiştir. Bu klinik çalışmada plaseboya kıyasla ROTARIX uygulamasını takiben intususepsiyon riskinde artış gözlenmemiştir.

Bununla birlikte, çoğunlukla 7 gün içinde olmak üzere ilk ROTARIX dozundan sonraki 31 günlük dönemde intususepsiyon riskindeki küçük bir artış, pazarlama sonrası güvenlilik verilerine bakıldığında dışlanamaz.

Bu nedenle önlem olarak sağlık çalışanları, intususepsiyonu gösteren herhangi bir semptomu izlemelidir (şiddetli karın ağrısı, uzun süreli kusma, kanlı dışkı, karında şişlik ve/veya yüksek ateş). Ebeveynler/bakıcılar bu tip semptomları derhal hekimlerine bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

İntususepsiyon eğilimi olan kişiler için kontrendikasyonlara bakınız.

Asemptomatik ve hafif semptomatik HIV enfeksiyonunun ROTARIX'in etkinlik veya güvenliliğini etkilemesi beklenmemektedir. Sınırlı sayıda asemptomatik ve hafif semptomatik HIV pozitif yenidoğanda yapılan bir klinik çalışma belli bir güvenlilik problemi olmadığını göstermektedir.

ROTARIX aşısı, bilinen veya şüpheli immün yetmezliği olan yenidoğanlarda olası risk ve yararları dikkate alınarak uygulanmalıdır.

Aşı virüsünün dışkı ile atılımının aşılama sonrası 7. gün civarında maksimum atılım ile gözlemlendiği bilinmektedir. İlk dozdan sonra ELISA ile dışkıda saptanan viral antijen partikülleri %50, ikinci dozdan sonra %4 bulunmuştur. Bu dışkıları canlı aşı suşu varlığı için test edildiğinde, sadece %17 pozitif sonuç elde edilmiştir. Atılan bu aşı virüsünün, aşılananların temas halinde olduğu seronegatif kişilere bulaştığı vakalar gözlenmiştir. Ancak herhangi bir klinik semptomu sebep olmamıştır.

Malın tümörlü, immün yetmezlikli ya da immünosupresif tedavi gören kişiler gibi immün yetmezliği olan kişiler ile yakın temasta bulunan bireylerde ROTARIX uygulaması dikkatle yapılmalıdır.

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

Çok erken doğan bebekler (gebeliğin 28. haftasından önce 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 yenidoğanlarda aşılanmanın yararı yüksek olduğundan, aşılanma alıkonmamalı ve ertelenmemelidir.

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

Klinik çalışmalarda sirküle eden rotavirüs suşları dışındaki suşlara karşı ROTARIX'in koruyucu etkinliği řu an bilinmemektedir. Etkinlik verilerinin elde edildiği klinik alışmalar Avrupa, Orta ve GÜney Amerika ve Afrika'da yapılmıştır (bakınız bölüm 5.1).

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

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

Aşı yardımcı madde olarak sükröz ve sorbitol içermektedir. Fruktöz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği gibi nadir kalıtsal problemleri olanlar bu aşıyı kullanmamalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim türleri**

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

ROTARIX ve oral polyo aşısının (OPV) birlikte uygulanması, polyo 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.

Yenidoğanların 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.

##### **Gebelik dönemi**

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

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Çocuklarda kullanılmakta olup, üreme yeteneği/fertiliteye dair veri mevcut değildir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi**

Çocuklarda kullanıldığı için geçerli değildir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar:

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

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

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

ROTARIX'in tek başına uygulandığı (rutin pediyatrik aşılarda uygulanması kademelendirilmiştir) üç plasebo kontrollü klinik çalışmada (Finlandiya, Hindistan ve Bangladeş), ROTARIX ve plasebo uygulanan grup arasında beklenen etkiler (aşılardan 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 aşılarda 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 (aşılardan 31 gün sonra toplanmıştır) tespit edilmiştir.

Sistem organ sınıfı ve sıklığa göre advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir :

Sıklıkları aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

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

##### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: İshal,  
Yaygın olmayan: Karın ağrısı, şişkinlik

##### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dermatit

##### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: İritabilite

İntususepsiyon riski 63225 kişinin katıldığı Latin Amerika ve Finlandiya'da yapılan büyük bir güvenilirlik çalışmasında değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi ROTARIX uygulanan hastalarda plasebo grubu ile karşılaştırıldığında intususepsiyon riskinde bir artış görülmemiştir.

Uygulama sonrası 31 gün içinde intususepsiyon :	Rotarix N=31673	Plasebo N=31552	Bağıl risk (%95 CI)
İlk doz	1	2	0.50 (0.07;3.80)
İkinci doz	5	5	0.99 (0.31;3.21)

CI: güven aralığı

#### Erken doğan bebeklerde güvenlilik

Bir klinik çalışmada gebelik süresinin 27. ila 36. haftaları arasında olmak üzere erken doğan 670 bebeğe Rotarix, 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 raporlanmamıştır.

#### İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ile enfekte yenidoğanlarda güvenlilik

Bir klinik çalışmada, HIV ile enfekte 100 yenidoğana Rotarix veya plasebo uygulanmıştır. Rotarix ve plasebo alanların güvenlilik profili benzerdir.

Pazarlama sonrası veriler:

#### Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

28 haftalıktan küçük yenidoğanlarda apne (bkz. Bölüm 4.4).

#### Gastrointestinal hastalıklar

İntususepsiyon (bakınız bölüm 4.4)

Hematokezya

Ciddi Kombine İmmün Yetmezlik (SCID) bozukluğu olan bebeklerde dışkı ile saçılma sonucu gastroenterit.

#### **4.9. Doz aşımı**

Doz aşımı vakası rapor edilmemiştir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Rotavirüs diyare aşıları

ATC kodu: J07BH01

#### Koruyucu etkinlik

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

Avrupa, Latin Amerika ve Afrika'da ROTARIX'in şiddetli rotavirüs gastroenteritine karşı koruyucu etkinliğini değerlendirmek için klinik çalışmalar yapılmıştır.

Gastroenteritin şiddeti, aşağıdaki iki farklı kritere 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 nokta skalasına göre

Veya

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

#### Avrupa’da koruyucu etkinlik

Avrupa’da yapılan bir klinik çalışmada, 4000 denekte farklı Avrupa programlarına göre (2., 3. aylar; 2.,4. aylar; 3.,4. aylar; 3.,5. aylar) verilen ROTARIX değerlendirilmiştir.

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

		<b>Yaşamın 1. yılında</b> ROTARIX N=2572(§); Plasebo N=1302 (§)		<b>Yaşamın 2. yılında</b> ROTARIX N=2554(§); Plasebo N=1294 (§)	
<b>Herhangi ve şiddetli rotavirus gastroenterite karşı aşı etkinliği (%)</b> [% 95 CI]					
<b>Genotip</b>	<b>Herhangi şiddette</b>	<b>Şiddetli †</b>	<b>Herhangi şiddette</b>	<b>Şiddetli †</b>	
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]	
<b>Tıbbi müdahale gerektiren rotavirus gastroenterite karşı aşı etkinliği (%)</b> [% 95 CI]					
Sirküle eden rotavirus suşları	91.8 [84;96.3]		76.2 [63.0;85.0]		
<b>Hastanede tedavi gerektiren rotavirus gastroenterite karşı aşı etkinliği (%)</b> [% 95 CI]					
Sirküle eden rotavirus suşları	100 [81.8;100]		92.2 [65.6;99.1]		

† Şiddetli gastroenterit Vesikari skalasında 11 ve üzeri puanlar olarak tanımlanmaktadır.

(§) etkinlik için ATP kohortu Güvenlik için ATP kohortundan ilgili etkinlik takibi periyoduna katılan tüm kişileri kapsamaktadır.

istatistiksek olarak anlamlı değildir (p≥0.05). Bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır.

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

### Latin Amerika'da koruyucu etkinlik

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

<b>Genotip</b>	<b>Şiddetli rotavirüs gastroenteriti<sup>†</sup> (yaşamın 1. yılında) ROTARIX N=9009(§); Plasebo N=8858(§)</b>	<b>Şiddetli rotavirüs gastroenteriti<sup>†</sup> (yaşamın 2. yılında) ROTARIX N=7175(§); Plasebo N=7062 (§)</b>
	<b>Etkinlik (%) [%95 CI]</b>	<b>Etkinlik (%) [%95 CI]</b>
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]

<sup>†</sup> Şiddetli gastroenterit hastaneye yatış ve /veya tıbbi bir tesiste rehidrasyon tedavisi gerektiren, kusma ile beraber veya kusma olmaksızın görülen bir diyare epizodu olarak tanımlanmaktadır (DSÖ kriteri).

(§)etkinlik için ATP kohortu Güvenlik için ATP kohortundan ilgili etkinlik izlem periyoduna katılan tüm kişileri kapsamaktadır.

\* istatistiksek olarak anlamlı değildir (p≥0.05). Bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır.

# G4P[8] 'e karşı etkinliğin değerlendirildiği vaka sayısı çok azdır. (ROTARIX grubunda 1 vaka, plasebo grubunda 2 vaka)

5 etkinlik çalışmasının\* havuzlanmış analizi, yaşamın ilk yılında G2P[4] tipi rotavirüsün sebep olduğu şiddetli rotavirüs gastroenteritine karşı (Vesikari skoru ≥11) %71.4 (%95 CI:20.1;91.1) etkinlik göstermiştir.

\* Bu çalışmalarda, nokta tahminleri ve güven aralıkları sırasıyla: %100 (%95 CI: -1858.0;100), %100 (%95 CI: 21.1;100), %45.4 (%95 CI: -81.5;86.6), 74.7 (%95 CI: -386.2;99.6). Diğer çalışmalar için nokta tahmini yoktur.

### Afrika'da koruyucu etkinlik

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) kişilere verilen Rotarix değerlendirilmiştir. Yaşamının ilk yılında şiddetli rotavirüs gastroenteritinde aşı etkinlik oranı %61,2 idi (%95 CI: 44.0;73.2). Normal veya şiddetli rotavirüs gastroenteritinde gözlemlenen koruyucu aşı etkinliği (birleştirilmiş doz) aşağıdaki tabloda sunulmaktadır:



Genotip	Rotavirüs gastroenteriti	Şiddetli rotavirüs gastroenteriti <sup>†</sup>
	Rotarix N=2974 (§)	Rotarix N=2974 (§)
	Plasebo N=1443 (§)	Plasebo N=1443 (§)
	Etkinlik (%)	Etkinlik (%)
	[%95 CI]	[%95 CI]
G1P[8]	68.3 [53.6;78.5]	56.6 [11.8;78.8]
G2P[4]	49.3 [4.6;73.0]	83.8 [9.6;98.4]
G3P[8]	43.4* [<0;83.7]	51.5* [<0;96.5]
G8P[4]	38.7* [<0;67.8]	63.6 [5.9;86.5]
G9P[8]	41.8* [<0;72.3]	56.9* [<0;85.5]
G12P[6]	48.0 [9.7;70.0]	55.5* [<0; 82.2]
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;81.3]
P[8] genotipli suşlar	61.0 [47.3;71.2]	59.1 [32.8;75.3]

<sup>†</sup> Şiddetli gastroenterit Vesikarı skalasında 11 ve üzeri puanlar olarak tanımlanmaktadır.

\* İstatistiksel olarak anlamlı değildir (p ≥ 0,05). Bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır.

(§) etkinlik için ATP kohortu. Güvenlik için ATP kohortundan ilgili etkinlik izlem periyoduna katılan tüm kişileri kapsamaktadır.

#### Asya çalışmasında 3 yaşına kadar sürekli etkinlik

Asya'da (Hong Kong, Singapur ve Tayvan) 10000'den fazla kişi ile yapılan bir klinik çalışmada, farklı programlara (2, 4 aylık; 3, 4 aylık) göre verilen Rotarix değerlendirilmiştir.

İki doz Rotarix verildikten sonra, 3 yaşına kadar gözlemlenen koruyucu aşı etkinliği aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

	2 yaşına kadar etkinlik Rotarix N= 5263(§) Plasebo N= 5256(§)	3 yaşına kadar etkinlik Rotarix N= 5263(§) Plasebo N= 5256(§)
Şiddetli rotavirüs gastroenteritinde aşı etkinlik oranı (%95 CI)		
Suş	Şiddeti <sup>†</sup>	Şiddeti <sup>†</sup>
G1P[8]	100.0 (80.8;100.0)	100.0 (84.8;100.0)
G2P[4]	100.0* (<0;100.0)	100.0* (<0;100.0)
G3P[8]	94.5 (64.9;99.9)	95.2 (70.4;99.9)
G9P[8]	91.7 (43.8;99.8)	91.7 (43.8;99.8)
P[8] genotipli suşlar	95.8 (83.8;99.5)	96.6 (87.0;99.6)
Sirküle rotavirüs suşları	96.1 (85.1;99.5)	96.9 (88.3;99.6)
Hastaneye yatmayı gerektiren veya bir tıbbi tesiste rehidratasyon tedavisi gerektiren şiddetli rotavirüs gastroenteritinde aşı etkinlik oranı [%95 CI]		
Sirküle rotavirüs suşları	94.2 (82.2;98.8)	95.5 (86.4;99.1)

<sup>†</sup> Şiddetli gastroenterit, Vesikarı ölçeğinde ≥11 skoru ile tanımlanmıştır.

(§) Etkinlik için ATP grubu. Bu, etkinlik için ATP grubunda ilgili etkinlik izlem periyoduna dahil edilen tüm kişileri içerir.

\* İstatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p \geq 0,05$ ). Bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır.

### İmmün yanıt

ROTARIX'in rotavirüs gastroenteritine karşı koruyucu immunolojik mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Rotavirüs aşılmasına 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  $\geq 20U/ml$  olan gönüllü yüzdesi (ELISA ile) gösterilmiştir.

Program	Çalışma merkezleri	Aşı		Plasebo	
		N	% $\geq 20U/ml$ [%95 CI]	N	% $\geq 20U/ml$ [%95 CI]
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 [79.6;90.2]	89	12.4 [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]

### Erken doğan bebeklerde immün cevabı

Hamileliğin en az 27. haftasından sonra doğmuş olan erken doğan bebeklerde gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, 147 gönüllüden oluşan bir alt kümede ROTARIX bağışıklığı elde edilmiş ve ROTARIX'in bu popülasyonda immünojenik olduğu gösterilmiştir; ikinci doz aşılamanın bir ay sonrasında serum anti-rotavirüs IgA antikor titreleri  $\geq 20U/ml$  (ELISA ile) olan gönüllü yüzdesi %85.7'dir (%95 CI: 79.0;90.9).

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Tekrarlanan doz toksisitesinin geleneksel çalışmaları baz alındığında, klinik dışı çalışmalarda insanlar için özel bir risk yoktur.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

#### Toz

Sükroz

Dekstran

Sorbitol

Aminoasitler

Dulbecco'nun modifiye eagle besiyeri (DMEM)

#### Çözücü

Kalsiyum karbonat

Ksantan zankı

Steril su

### 6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları olmadığından, bu ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

36 aydır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

#### Kullanıma hazırlanma sonrası:

Kullanıma hazırlandıktan sonra, aşı 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

Bütillastik tıpalı (tip I cam) cam flakonda 1 doz toz

Pistonlu tıpa ve koruyucu üst kapak ile 1 ml çözücü içeren oral aplikatör (tip I cam)

Kullanıma hazırlamak için transfer aparatı (1/doz)

Ambalaj boyutları:

- 1 cam flakonda toz ve 1 oral aplikatörde çözücü
- 5 cam flakonda toz ve 5 oral aplikatörde çözücü
- 10 cam flakonda toz ve 10 oral aplikatörde çözücü
- 25 cam flakonda toz ve 25 oral aplikatörde çözücü

Tüm ambalajlar pazara sunulmayabilir.

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

Çözücüyü içeren oral aplikatör saklandıktan sonra beyaz çökelti ve berrak üstfaz gözlenmiştir.

Çözücü herhangi bir yabancı partikül içerip içermediğini kontrol için ve kullanıma hazırlamadan önce anormal fiziksel görünüm için çalkalama öncesi ve sonrası görsel olarak incelenir.

Kullanıma hazırlanan aşı çözücüden biraz daha bulanık ve görünümü süt beyazıdır.

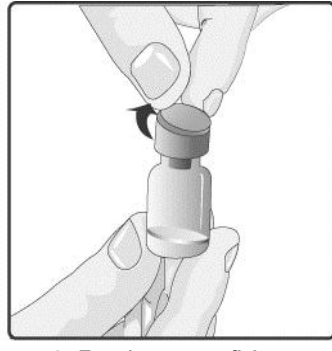
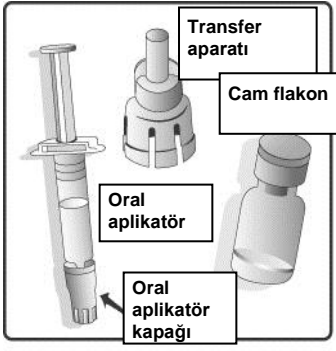
Kullanıma hazırlanan aşı aynı zamanda uygulama öncesi yabancı partiküller ve/veya anormal fiziksel görünüm için incelenmelidir. Gözlenmesi durumunda aşı kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

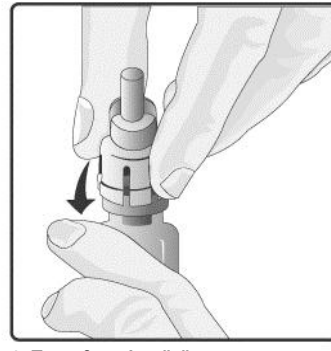
#### Kullanıma hazırlama ve aşının uygulanması :

1. Toz içeren cam flakonun plastik kapağı çıkarılır.
2. Transfer aparatı cam flakon üzerine yerleştirilir, uygun ve güvenli bir şekilde yerleşene kadar bastırılır.
3. Çözücüyü içeren oral aplikatör güçlü bir şekilde çalkalanır. Çalkalanan süspansiyon yavaş çöken beyaz çökelti ile bulanık bir sıvı görünümündedir.
4. Oral aplikatörün koruyucu kapağı çıkarılır.
5. Oral aplikatör ile transfer aparatı bu aletin üzerine geçirilerek bağlantı kurulur.
6. Oral aplikatörün tüm içeriği tozu içeren cam flakona nakledilir.
7. Oral aplikatör hala takılı iken, cam flakon çalkalanır ve tozun tamamen süspansiyona dönüşüp dönüşmediği incelenir. Kullanıma hazırlanan aşı tek çözücüden daha bulanık görülür. Bu görünüm normaldir.
8. Tüm karışım tekrar oral aplikatöre alınır.
9. Oral aplikatör transfer aparatından çıkarılır.
10. Bu aşı sadece oral uygulama içindir. Çocuk yaslanma pozisyonunda oturtulmalı ve oral aplikatör ile oral yolla uygulanmalıdır (oral aplikatörün tüm içeriği yanağın iç tarafına uygulanmalıdır)
11. **Enjekte etmeyiniz.**

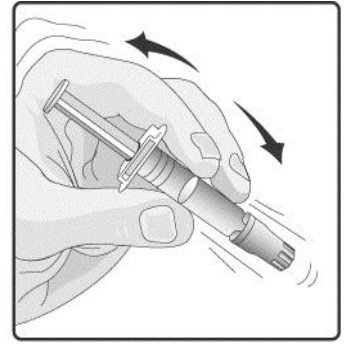
Kullanıma hazırlanan aşı uygulama öncesi geçici olarak saklanabilir, oral aplikatörün üzerindeki koruyucu kapağı çıkarılır. Kullanıma hazır aşığı içeren oral aplikatör, oral uygulama öncesi hafifçe çalkalanmalıdır. **Enjekte etmeyiniz.**



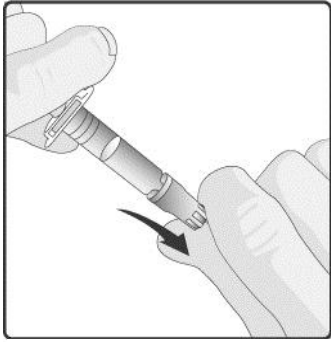
1. Tozu içeren cam flakonun plastik kapağı çıkarılır.



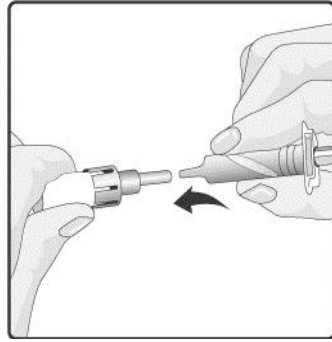
2. Transfer adaptörü cam flakonun üzerine yerleştirilir ve uygun ve güvenli bir şekilde yerleşene kadar bastırılır.



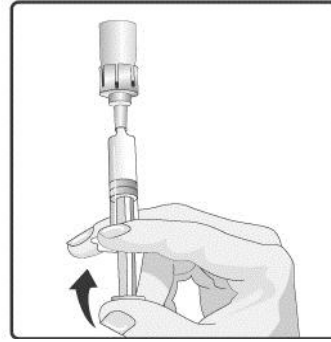
3. Çözücüyü içeren oral aplikatör şiddetli biçimde çalkalanır. Çalkalanan süspansiyon hafif çöken beyaz çökelti ile bulanık sıvı şeklinde görünür.



4. Oral aplikatörün koruyucu kapağı çıkarılır.



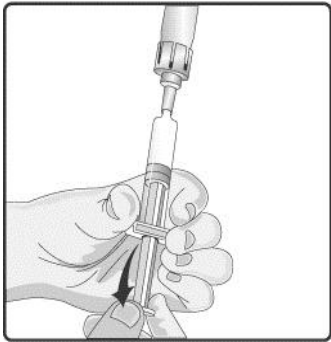
5. Oral aplikatör bastırılarak transfer aparatına bağlanır .



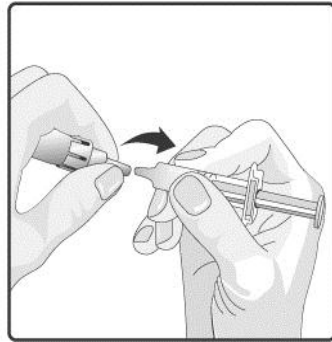
6. Oral aplikatörün tüm içeriği tozu içeren cam flakona nakledilir.



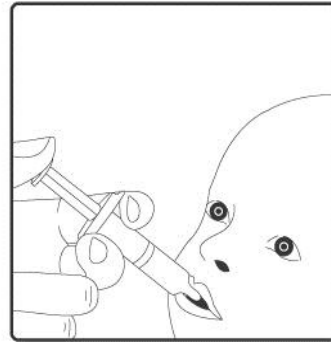
7. Oral aplikatör hala takılı iken, cam flakon çalkalanır ve tozun tamamen süspansiyona dönüşümü incelenir. Kullanıma hazırlanan aşı tek çözücünden daha bulanıktır. Bu görünüm normaldir.



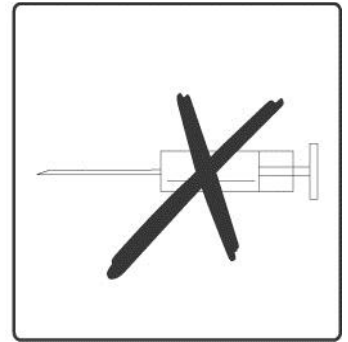
8. Tüm karışım tekrar oral aplikatöre nakledilir.



9. Oral aplikatör transfer adaptöründen ayrılır.



10. Bu aşı sadece oral uygulama içindir. Çocuk yaslanma pozisyonuna getirilir ve tüm içerik oral aplikatör ile yanak iç bölgesine uygulanır.



11. Enjekte etmeyiniz.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Büyükdere Cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok  
34394, 1.Levent / İSTANBUL  
Tel no: 0 212 339 44 00  
Faks no: 0 212 339 45 00

## **8. RUHSAT NUMARASI : 24.06.2010 - 36**

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: 13.12.2010**