

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rotarix **перорална** суспензия в предварително напълнен апликатор за **перорално** приложение
Rotarix **перорална** суспензия в туба
Rotarix **перорална** суспензия в едnodозови туби, свързани с лента (5 единични дози)

Ваксина срещу ротавирус, жива
(Rotavirus vaccine, live)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (1,5 ml) съдържа:

Човешки ротавирус щам RIX4414 (жив, атенюиран)

(*Human rotavirus RIX4414 strain (live, attenuated)*)* не по-малко от $10^{6.0}$ CCID₅₀

*произведен на Vero клетки

Помощно вещество с известно действие:

Този продукт съдържа 1 073 mg захароза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия.

Rotarix е прозрачна и безцветна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rotarix е показан за активна имунизация на деца на възраст от 6 до 24 седмици за профилактика на гастроентерит, дължащ се на ротавирусна инфекция (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Прилагането на Rotarix трябва да се основава на официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Курсът на ваксинация се състои от две дози. Първата доза може да се приложи след навършване на шестседмична възраст. Между дозите трябва да има не по-малко от 4 седмици. За предпочитане е курсът на ваксинация да бъде проведен преди навършване на 16 седмици, но задължително трябва да бъде завършен до 24-седмична възраст.

Същата дозировка на Rotarix може да се прилага при бебета, родени преждевременно след най-малко 27-та гестационна седмица (вж. точки 4.8 и 5.1).

По време на клиничните изпитвания рядко са наблюдавани изплюване или повръщане на ваксината, като в такива случаи не е давана заместителна доза. Въпреки това, ако детето

изпълне или повърне по-голямата част от дозата ваксина, което е малко вероятно, по време на същото посещение при лекаря може да се даде единична заместителна доза.

Препоръчително е децата, които са приели първата доза Rotarix, да завършат двудозовата схема на ваксинация с Rotarix. Няма данни относно безопасността, имуногенността или ефикасността при прилагане на Rotarix като първа доза и друга ротавирусна ваксина като втора доза или обратното.

Педиатрична популация

Rotarix не трябва да се използва при деца на възраст над 24 седмици.

Начин на приложение

Rotarix е само за **перорална** употреба.

При никакви обстоятелства Rotarix не трябва да се инжектира.

За указания за приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност след предшестващо приложение на ротавирусна ваксина.

Анамнеза за инвагинация.

Деца с некоригирана вродена малформация на гастроинтестиналния тракт, която може да предразполага към развитие на инвагинация.

Деца с тежка комбинирана имунна недостатъчност (SCID) (вж. точка 4.8).

Приложението на Rotarix трябва да бъде отложено при лица с остро тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция не е противопоказание.

Приложението на Rotarix трябва да бъде отложено при лица с диария или повръщане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Според принципите на добрата клинична практика, ваксинацията трябва да бъде предшествена от снемане на анамнеза особено по отношение на противопоказанията, и от клиничен преглед.

Няма данни за безопасността и ефикасността на Rotarix при деца с гастро-интестинални заболявания или забавяне на растежа. При тези деца приложението на Rotarix може да се обсъди внимателно, когато по мнението на лекаря, неприлагането на ваксината носи по-голям риск.

Като предпазна мярка медицинските специалисти трябва да проследяват за симптоми, показателни за инвагинация (тежка коремна болка, постоянно повтарящо се повръщане, кървави изпражнения, подуване на корема и/или повишена температура), тъй като данните от наблюдационни проучвания за безопасност показват повишен риск от инвагинация, в повечето случаи в рамките на 7 дни след ваксинация срещу ротавирус (вж. точка 4.8).

Родителите/настойниците трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно на техния медицински специалист за такива симптоми.

За лица с предиспозиция за инвагинация вижте точка 4.3.

Не се очаква асимптоматични HIV инфекции и такива с леко изразени симптоми да повлияят върху безопасността и ефикасността на Rotarix. В клинично проучване при ограничен брой HIV-позитивни бебета без симптоми или с леки симптоми, не са установени видими проблеми, свързани с безопасността (вж. точка 4.8).

Прилагането на Rotarix на кърмачета с известна или предполагаема имунна недостатъчност, включително *in utero* експозиция на имуносупресорно лечение, трябва да се основава на внимателна преценка на потенциалните ползи и рискове.

Известно е, че след ваксинация ваксиналният вирус се отделя с изпражненията, като пиковата екскреция е около 7-мия ден. След прилагане на първата доза лиофилизирана форма на Rotarix чрез ELISA са установени вирусни антигенни частици в 50% от изпражненията, а след прилагане на втората доза в 4% от изпражненията. При изследване на изпражненията за наличие на жив ваксинален щам само 17% са били положителни. В две сравнителни контролирани изпитвания отделянето на ваксината след ваксинация с Rotarix течна форма е било сравнимо с наблюдаваното след ваксинирането с лиофилизираната форма на Rotarix.

Наблюдавани са случаи на предаване на екскретирания ваксинален вирус на серонегативни контактни на ваксинираните, без това да води до поява на клинична симптоматика.

Rotarix трябва да се прилага с внимание на лица, които са в близък контакт с лица с имунен дефицит, например лица със злокачествени заболявания, имунокомпрометирани или лица на имуносупресивна терапия.

Лицата, които са контактни с наскоро ваксинираните, трябва да спазват лична хигиена (напр. да си мият ръцете след смяна на детските пелени).

При прилагането на първична имунизация при недоносени бебета (родени ≤ 28 гестационна седмица) и особено при тези с предишна анамнеза за недоразвитие на дихателната система, трябва да се има предвид потенциалният риск от апнея и необходимостта от проследяване на дишането за 48-72 часа.

Тъй като ползата от ваксинирането при тази група новородени е голяма, то ваксинирането трябва да се направи без отлагане.

Защитен имунен отговор може да не бъде постигнат при всички ваксинирани (вж. точка 5.1).

Понастоящем не е установена степента на защита, която Rotarix може да осигури срещу други ротавирусни щамове, които не са били разпространени по време на клиничните изпитвания. Клиничните изпитвания, при които са получени данните за ефикасност, са проведени в Европа, Централна и Южна Америка, Африка и Азия (вж. точка 5.1).

Rotarix не предпазва от гастроентерит, причинен от патогени, различни от ротавирус.

Няма данни за приложението на Rotarix като профилактика след контакт.

При никакви обстоятелства Rotarix не трябва да се инжектира.

Ваксината съдържа захароза като помощно вещество. Пациентите с редки наследствени заблявания като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат тази ваксина.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Rotarix може да се прилага едновременно с всяка от следните моновалентни или комбинирани ваксини [включително шествалентни ваксини (DTPa-HBV-IPV/Hib)]: ваксина срещу дифтерия, тетанус и коклюш (цялоклетъчна) (DTPw), ваксина срещу дифтерия, тетанус и коклюш (безклетъчна) (DTPa), ваксина срещу *Haemophilus influenzae* тип b (Hib), инактивирана ваксина срещу полиомиелит (IPV), ваксина срещу хепатит В (HBV), пневмококова конюгатна ваксина и менингококова серогрупа С конюгатна ваксина. Клиничните изпитвания са показали, че имунните отговори и профилите на безопасност на приложените ваксини не се повлияват.

Едновременното приложение на Rotarix с перорална ваксина срещу полиомиелит (OPV) не повлиява имунния отговор към полио антигените. Въпреки че, едновременният прием на OPV може леко да намали имунния отговор към ротавирусната ваксина, в клинично изпитване при повече от 4 200 лица, които са приемали Rotarix едновременно с OPV е установено, че клиничната защита срещу тежък ротавирусен гастроентерит се запазва.

Няма ограничения по отношение приема на храна и течности от децата преди или след ваксинацията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Rotarix не е предназначена за приложение при възрастни. Няма данни за приложението на Rotarix по време на бременност и кърмене.

Въз основа на данните от клиничните изпитвания, кърменето не намалява защитата срещу гастроентерит, причинен от ротавируси, която се осигурява от Rotarix. Поради това, кърменето може да продължи по време на прилагане на курса на ваксинация.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност, представен по-долу, се основава на данните от клиничните проучвания, проведени с лиофилизираната или с течната форма на Rotarix. Общо в четири клинични изпитвания, приблизително 3 800 дози от течната форма на Rotarix са приложени на приблизително 1 900 кърмачета. В тези проучвания е установено, че профилът на безопасност на течната форма е сравним с този на лиофилизираната форма.

В общо двадесет и три клинични изпитвания са приложени приблизително 106 000 дози Rotarix (лиофилизирана или течна форма) на приблизително 51 000 кърмачета.

В три плацебо контролирани клинични изпитвания (Финландия, Индия и Бангладеш), Rotarix е прилаган самостоятелно (без да съвпада с приложението на рутинните педиатрични ваксини), като честотата и тежестта на очакваните събития (получени 8 дни след ваксинацията), диария, повръщане, загуба на апетит, повишена температура, раздразнителност и кашлица/хрема не се различават значително в групата, приемаща Rotarix, в сравнение с групата, приемаща плацебо. Не е наблюдавано повишение на честотата или тежестта на тези събития след прием на втората доза.

В сборен анализ от седемнадесет плацебо контролирани клинични проучвания (Европа, Северна Америка, Латинска Америка, Азия, Африка), включително проучвания, при които Rotarix е прилаган едновременно с рутинните педиатрични ваксини (вж. точка 4.5), следните нежелани реакции (получени 31 дни след ваксинацията) се считат за възможно свързани с ваксинацията.

Табличен списък на нежеланите реакции

Съобщените нежелани реакции са изброени съгласно следната честота:

Честотите са съобщавани както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

Системно-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
	Нечести	Коремна болка, флатуленция
	Много редки	Инвагинация (вж. точка 4.4)
	С неизвестна честота*	Хематохезия
	С неизвестна честота*	Гастроентерит с отделяне на ваксинални вируси при кърмачета с тежко комбинирано имунодефицитно нарушение (SCID)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Дерматит
	Много редки	Уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Раздразнителност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота*	Апнея при недоносени кърмачета (≤ 28 гестационна седмица) (вж. точка 4.4)

*Тъй като тези нежелани реакции са съобщени спонтанно, не е възможно да се изчисли достоверно тяхната честота.

Описание на избрани нежелани реакции

Инвагинация

Данни от обсервационни проучвания за безопасност, проведени в няколко страни, показват, че ваксините срещу ротавирус водят до повишен риск от инвагинация, в повечето случаи в рамките на 7 дни след ваксинацията. В тези страни са наблюдавани до 6 допълнителни случая на 100 000 кърмачета спрямо основна честота съответно 25 до 101 на 100 000 кърмачета (на възраст под 1 година) на година.

Има ограничени данни за по-малко повишен риск след приложение на втората доза.

Остава неясно дали ваксините срещу ротавирус повлияват на общата честота на инвагинация въз основа на по-дълги периоди на проследяване (вж. Точка 4.4).

Други специални популации

Безопасност при преждевременно родени бебета

В едно клинично проучване на 670 преждевременно родени бебета на гестационна възраст от 27 до 36 седмици е приложена лиофилизирана форма на Rotarix, а на 339 е приложено плацебо. Първата доза е приложена 6 седмици след раждането. Сериозни нежелани събития са наблюдавани при 5,1% от получилите Rotarix, сравнени с 6,8% от получилите плацебо. При получилите Rotarix и плацебо са наблюдавани подобни проценти на други нежелани събития. Не са съобщавани случаи на инвагинация.

Безопасност при бебета с инфекция с вируса на човешкия имуноен дефицит (HIV)

В едно клинично проучване, на 100 бебета с HIV инфекция са приложени лиофилизирана форма на Rotarix или плацебо. Профилът на безопасност е подобен при получилите Rotarix и плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщавани са няколко случая на предозиране. Като цяло, профилът на нежеланите събития, съобщавани в тези случаи е подобен на наблюдаваните след прилагането на препоръчителната доза Rotarix.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини срещу диария, причинена от ротавирус, АТС код: J07BN01

Защитна ефикасност на лиофилизираната форма

В клинични изпитвания е доказана ефикасността срещу гастроентерит, причинен от ротавирус от най-честите генотипове G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] и G9P[8]. В допълнение е доказана ефикасността срещу нечести ротавирусни генотипове G8P[4] (тежък гастроентерит) и G12P[6] (всякакъв гастроентерит). Тези щамове са разпространени навсякъде по света.

За да се оцени ефикасността на Rotarix срещу всякакви и тежки ротавирусни гастроентерити в Европа, Латинска Америка, Африка и Азия са проведени клинични изпитвания.

Тежестта на гастроентерита е определена по два различни критерия:

- 20-точковата скала на Vesikari, която оценява пълната клинична картина на ротавирусния гастроентерит, като взема под внимание тежестта и продължителността на диарията и повръщането, тежестта на температурата и дехидратацията, както и необходимостта от лечение

или

- определението на клиничния случай, основаващо се на критериите на Световната здравна организация (СЗО)

Клиничната защита е оценена в АТР кохортата за ефикасност, която включва всички участници от АТР кохортата за безопасност, които са преминали в периода на проследяване, отнасящ се до ефикасността.

Защитна ефикасност в Европа

В едно клинично изпитване, проведено в Европа е оценяван Rotarix, прилаган съгласно различни европейски схеми (2, 3 месеци; 2, 4 месеци; 3, 4 месеци; 3, 5 месеци) при 4 000 участници.

След прилагане на двете дози Rotarix наблюдаваната защитна ефикасност на ваксината по време на първата и втората година след раждането е представена в следната таблица:

	1^{ва} година от живота Rotarix N=2 572 Плацебо N=1 302		2^{ра} година от живота Rotarix N=2 554 Плацебо N=1 294	
Ефикасност на ваксината (%) срещу всякакъв и срещу тежък ротавирусен гастроентерит [95% CI]				
Генотип	Всякаква степен на тежест	Тежък[†]	Всякаква степен на тежест	Тежък[†]
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]
Щамове с P[8] генотип	88,2 [80,8;93,0]	96,5 [90,6;99,1]	75,7 [65,0;83,4]	87,5 [77,8;93,4]
Циркулиращи ротавирусни	87,1 [79,6;92,1]	95,8 [89,6;98,7]	71,9 [61,2;79,8]	85,6 [75,8;91,9]

щамове		
Ефикасност на ваксината (%) срещу ротавирусен гастроентерит, изискващ медицинска помощ [95% CI]		
Циркулиращи ротавирусни щамове	91,8 [84,96,3]	76,2 [63,0;85,0]
Ефикасност на ваксината (%) срещу ротавирусен гастроентерит, довел до хоспитализация [95% CI]		
Циркулиращи ротавирусни щамове	100 [81,8;100]	92,2 [65,6;99,1]

† Тежкият гастроентерит е определена като скор по скалата на Vesikari ≥ 11

* Не е статистически значимо ($p \geq 0,05$). Тези данни трябва да се тълкуват предпазливо.

Ефикасността на ваксината по време на първата година от живота прогресивно нараства с увеличаване на тежестта на болестта, достигайки 100% (95% CI: 84,7;100) за скор ≥ 17 по скалата на Vesikari.

Защитна ефикасност в Латинска Америка

В едно клинично изпитване, проведено в Латинска Америка при повече от 20 000 лица е оценяван Rotarix. Тежестта на гастроентерита (GE) е определена съгласно критериите на СЗО. Защитната ефикасност на ваксината срещу тежък ротавирусен (RV) гастроентерит, налагащ хоспитализация и/или рехидратация в медицинско заведение и генотиповоспецифичната ефикасност на ваксината след приложение на две дози Rotarix са представени на таблицата по-долу:

Генотип	Тежък ротавирусен гастроентерит† (1 ^{-ва} година от живота) Rotarix N=9 009 Плацебо N=8 858	Тежък ротавирусен гастроентерит† (2 ^{-ра} година от живота) Rotarix N=7 175 Плацебо N=7 062
	Ефикасност (%) [95% CI]	Ефикасност (%) [95% CI]
Всички 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]
Щамове с P[8] генотип	90,9 [79,2;96,8]	79,5 [67,0;87,9]

† Тежкият гастроентерит е определен като епизод на диария със или без повръщане, който налага хоспитализация и/или рехидратираща терапия в болнично заведение (критерии на СЗО)

* Не е статистически значимо ($p \geq 0,05$). Тези данни трябва да се тълкуват предпазливо

Броят на случаите, на които се базират изчисленията за ефикасността срещу G4P[8], е бил много малък (1 случай в групата на Rotarix и 2 случая в групата на плацебо)

Сборен анализ от пет изпитвания за ефикасност* е показал 71,4% (95% CI: 20,1;91,1) ефикасност срещу тежък ротавирусен гастроентерит (резултат по скалата на Vesikari ≥ 11), причинен от ротавирус генотип G2P[4], през първата година от живота.

* В тези изпитвания оценките на базата на извадка и интервалите на достоверност са били съответно: 100% (95% CI: -1 858,0;100), 100% (95% CI: 21,1;100), 45,4% (95% CI: -81,5;86,6), 74,7 (95% CI :-386,2;99,6). Не е била налична оценка на базата на извадка (point estimate) за останалото проучване.

Защитна ефикасност в Африка

Клинично проучване, проведено в Африка (Rotarix: N = 2 974; плацебо: N = 1 443) оценява Rotarix, приложен на приблизително 10 и 14 седмична възраст (2 дози) или на 6, 10 и 14 седмична възраст (3 дози). Ефикасността на ваксината срещу тежък ротавирусен гастроентерит по време на първата година от живота е 61,2% (95% CI: 44,0; 73,2). Наблюдаваната защитна ефикасност на ваксината (сборни дози) срещу всякакъв и тежък ротавирусен гастроентерит е представена в таблицата по-долу:

Генотип	Всякакъв ротавирусен гастроентерит Rotarix N=2 974 Плацебо N=1 443	Тежък ротавирусен гастроентерит† Rotarix N=2 974 Плацебо N=1 443
	Ефикасност (%) [95% CI]	Ефикасност (%) [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* [<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]
Щамове с генотип P[4]	39,3 [7,7;59,9]	70,9 [37,5;87,0]
Щамове с генотип P[6]	46,6 [9,4;68,4]	55,2* [<0,0;81,3]
Щамове с генотип P[8]	61,0 [47,3;71,2]	59,1 [32,8;75,3]

† Тежкят гастроентерит е определена като скор по скалата на Vesikari ≥ 11

* Не е статистически значимо ($p \geq 0,05$). Тези данни трябва да се тълкуват предпазливо

Продължителна ефикасност до 3-годишна възраст в Азия

Едно клинично проучване, проведено в Азия (Хонг Конг, Сингапур и Тайван) (Обща ваксинирана кохорта: Rotarix: N = 5,359; плацебо: N = 5,349) оценява Rotarix, прилаган по различни схеми (на възраст 2, 4 месеца; на възраст 3, 4 месеца).

По време на първата година значително по-малко участници в групата на Rotarix съобщават за тежък ротавирусен гастроентерит, причинен от циркулиращ див тип RV в сравнение с плацебо

групата, от 2-та седмица след Доза 2 до навършване на една година (0,0% срещу 0,3%), с ефикасност на ваксината от 100% (95% CI: 72,2; 100).

Защитната ефикасност на ваксината след две дози Rotarix, срещу тежък ротавирусен гастроентерит, наблюдавана до навършване на 2 години, е представена в следващата таблица:

Ефикасност до 2-годишна възраст Rotarix N= 5 263 Плацебо N= 5 256	
Ефикасност на ваксината (%) срещу тежък ротавирусен гастроентерит [95% CI]	
Генотип	Тежък†
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]
Щамове с P[8] генотип	95,8 [83,8;99,5]
Циркулиращи ротавирусни щамове	96,1 [85,1;99,5]
Ефикасност на ваксината (%) срещу ротавирусен гастроентерит, налагащ хоспитализация и/или рехидратираща терапия в болнично заведение [95% CI]	
Циркулиращи ротавирусни щамове	94,2 [82,2;98,8]

† Тежкият гастроентерит е определен като скор по скалата на Vesikari ≥ 11

* Не е статистически значимо ($p \geq 0,05$). Тези данни трябва да се тълкуват предпазливо.

По време на третата година от живота, няма случаи на тежък RV гастроентерит в групата на Rotarix (N=4 222) срещу 13 (0,3%) в плацебо групата (N=4 185). Ефикасността на ваксината е 100% (95% CI: 67,5; 100). Случаите на тежък RV гастроентерит са се дължали на RV щамове G1P[8], G2P[4], G3P[8] и G9P[8]. Честотата на тежък RV гастроентерит, свързан с отделните генотипове, е била твърде малка, за да позволи изчисляване на ефикасността. Ефикасността срещу тежък RV гастроентерит, налагащ хоспитализация, е 100% (95% CI: 72,4; 100).

Защитна ефикасност на течната форма

Тъй като имунният отговор, наблюдаван след приложението на 2 дози Rotarix течна форма, е сравним с имунния отговор, наблюдаван след приложението на 2 дози Rotarix лиофилизирана форма, нивата на ефикасност на ваксината за лиофилизираната форма могат да се екстраполират за течната форма.

Имунен отговор

Имунологичният механизъм, по който Rotarix предпазва от ротавирусен гастроентерит, не е напълно изяснен. Не е установена връзка между антитяло отговора към ротавирусната ваксинация и предпазването от ротавирусен гастроентерит.

Следващата таблица посочва процента участници, първоначално серонегативни срещу ротавирус (IgA титри на антитела < 20 U/ml) (чрез ELISA) с титри на серумните антиротавирусни IgA антитела ≥ 20 U/ml един до два месеца след прилагане на втората доза ваксина или на плацебо според наблюдаваното в различни изпитвания с лиофилизираната форма на Rotarix.

Схема	Изпитвания, проведени в	Ваксина		Плацебо	
		N	% ≥ 20U/ml [95% CI]	N	% ≥ 20U/ml [95% CI]
2, 3 месеци	Франция, Германия	239	82,8 [77,5;87,4]	127	8,7 [4,4;15,0]
2, 4 месеци	Испания	186	85,5 [79,6;90,2]	89	12,4 [6,3;21,0]
3, 5 месеци	Финландия, Италия	180	94,4 [90,0;97,3]	114	3,5 [1,0;8,7]
3, 4 месеци	Чехия	182	84,6 [78,5;89,5]	90	2,2 [0,3;7,8]
2, 3 до 4 месеци	Латинска Америка; 11 страни	393	77,9% [73,8;81,6]	341	15,1% [11,7;19,0]
10, 14 седмици и 6, 10, 14 седмици (Сборно)	Южна Африка, Малави	221	58,4 [51,6;64,9]	111	22,5 [15,1;31,4]

В три сравнителни контролирани изпитвания имунният отговор, предизвикан от Rotarix течна форма, е сравним с имунния отговор, предизвикан от лиофилизираната форма на Rotarix.

Имунен отговор при преждевременно родени бебета

В едно клинично проучване, проведено при бебета, родени преждевременно след най-малко 27-та гестационна седмица, имуногенността на Rotarix е оценена в група от 147 участници и е установено, че Rotarix е имуногенен в тази популация; 85,7% (95% CI: 79,0;90,9) от участниците достигат титри на серумните анти-ротавирусни IgA антитела ≥ 20 U/ml (чрез ELISA) един месец след втората доза ваксина.

Ефективност

В обсервационни проучвания е доказана ефективността на ваксината срещу тежък гастроентерит, водещ до хоспитализация, причинена от ротавирус от обичайните генотипове G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] и G9P[8], както и от по-малко разпространените ротавирусни генотипове G9P[4] и G9P[6]. Всеки от тези щамове циркулира по целия свят.

Ефективност след 2 дози за предотвратяване на ротавирусен гастроентерит (RVGE), водещ до хоспитализация

Държави Период	Възрастов обхват	N ⁽¹⁾ (случаи/контроли)	Щамове	Ефективност % [95% CI]
Страни с висок доход				
Белгия 2008-2010 ⁽²⁾	< 4 год 3-11 м	160/198	Всички	90 [81;95] 91 [75;97]
	< 4 год	41/53	G1P[8]	95 [78;99]
	< 4 год 3-11 м	80/103	G2P[4]	85 [64;94] 83 [11;96] ⁽³⁾

	< 4 год	12/13	G3P[8]	87* [<0;98] ⁽³⁾
	< 4 год	16/17	G4P[8]	90 [19;99] ⁽³⁾
Сингапур 2008-2010 ⁽²⁾	< 5 год	136/272	Всички	84 [32;96]
		89/89	G1P[8]	91 [30;99]
Тайван 2009-2011	< 3 год	275/1 623 ⁽⁴⁾	Всички	92 [75;98]
			G1P[8]	95 [69;100]
САЩ 2010-2011	< 2 год	85/1 062 ⁽⁵⁾	Всички	85 [73;92]
			G1P[8]	88 [68;95]
			G2P[4]	88 [68;95]
	8-11 м		Всички	89 [48;98]
САЩ 2009-2011	< 5 год	74/255 ⁽⁴⁾	G3P[8]	68 [34;85]
Страни със среден доход				
Боливия 2010-2011	< 3 год 6-11 м	300/974	Всички	77 [65;84] ⁽⁶⁾
				77 [51;89]
	< 3 год 6-11 м		G9P[8]	85 [69;93]
				90 [65;97]
	< 3 год		G3P[8]	93 [70;98]
			G2P[4]	69 [14;89]
	G9P[6]	87 [19;98]		
Бразилия 2008-2011	< 2 год	115/1 481	Всички	72 [44;85] ⁽⁶⁾
			G1P[8]	89 [78;95]
			G2P[4]	76 [64;84]
Бразилия 2008-2009 ⁽²⁾	< 3 год 3-11 м	249/249 ⁽⁵⁾	Всички	76 [58;86]
				96 [68;99]
	< 3 год 3-11 м		222/222 ⁽⁵⁾	G2P[4]
Ел Салвадор 2007-2009	< 2 год 6-11 м	251/770 ⁽⁵⁾	Всички	76 [64;84] ⁽⁶⁾ 83 [68;91]
Гватемала 2012-2013	< 4 год	NA ⁽⁷⁾	Всички	63 [23;82]
Мексико 2010	< 2 год	9/17 ⁽⁵⁾	G9P[4]	94 [16;100]
Страни с нисък доход				
Малави 2012-2014	< 2 год	81/234 ⁽⁵⁾	Всички	63 [23;83]

м: месеци

год: години

* Не е статистически значимо ($P \geq 0,05$). Тези данни трябва да се тълкуват предпазливо.

(1) Даден е броят на напълно ваксинираните (2 дози) и неваксинираните случаи и контроли.

(2) Проучвания, спонсорирани от GSK

(3) Данни от *post-hoc* анализ

(4) Ефективността на ваксината е изчислена като са използвани участници, болнични контроли, негативни за ротавирус (изчисленията от Тайван са пресметнати като са използвани комбинирани участници - болнични контроли, негативни за ротавирус и болнични контроли без диария).

(5) Ефективността на ваксината е изчислена като са използвани съседски контроли.

(6) При лица, които не са получили пълния ваксинационен курс, ефективността на ваксината след една доза варира от 51% (95% CI: 26;67 Ел Салвадор) до 60% (95% CI: 37;75, Бразилия).

(7) NA: Не е налично. Оценката на ефективността на ваксината се основава на 41 напълно ваксинирани случаи и 175 напълно ваксинирани контроли.

Въздействие върху смъртността[§]

Изпитвания за въздействие с Rotarix, проведени в Панама, Бразилия и Мексико, показват намаляване на смъртността от диария вследствие на всички причини, вариращо от 17% до 73% при деца на възраст под 5 години, в рамките на 2 до 4 години след въвеждането на ваксината.

Въздействие върху хоспитализирането[§]

В едно ретроспективно база данни проучване в Белгия, проведено при деца на възраст на и под 5 години, прякото и непрякото въздействие на ваксинацията с Rotarix върху хоспитализациите, свързани с ротавирусна инфекция, варира от 64% (95% CI: 49;76) до 80% (95% CI: 77;83), две години след въвеждането на ваксината. Подобни проучвания в Армения, Австралия, Бразилия, Канада, Ел Салвадор и Замбия показват намаляване с 45% до 93% между 2 и 4 години след въвеждането на ваксината.

Освен това, девет изпитвания за въздействие върху хоспитализациите вследствие на диария по всяка причина, проведени в Африка и Латинска Америка, показват намаляване с 14% до 57%, между 2 и 5 години след въвеждането на ваксината.

[§]ЗАБЕЛЕЖКА: Проучванията на въздействието имат за цел да установят връзката във времето, но не и причинно-следствената връзка между заболяване и ваксинация. Естествените флукутации в честотата на заболяването също може да повлияят ефекта, наблюдаван във времето.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Динатриев адипат
Модифицирана Игъл среда на Дюлбеко (DMEM)
Стерилна вода

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

- Предварително напълнен апликатор за перорално приложение: 3 години
- Туба с мембрана и капачка на тубата: 3 години

- Еднодозови туби, свързани с лента (5 единични дози): 2 години

Ваксината трябва да се използва незабавно след отварянето.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнен апликатор за перорално приложение

1,5 ml **перорална** суспензия в предварително напълнен апликатор за **перорално** приложение (стъкло тип I) с глава на буталото (бутилова гума) и защитна капачка на върха (бутилова гума) в опаковки по 1, 5, 10 или 25.

Изстискаща се туба

1,5 ml **перорална** суспензия в изстискаща се туба (полиетилен) с мембрана и капачка на тубата (полипропилен) в опаковки по 1, 10 или 50.

Еднодозови изстискащи се туби, свързани с лента (5 единични дози)

1,5 ml **перорална** суспензия в изстискаща се туба (полиетилен) в еднодозови изстискащи се туби, свързани с лента (5 единични дози), в опаковка по 50 туби.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ваксината представлява прозрачна безцветна течност, без видими частици, за **перорално** приложение.

Ваксината е готова за приложение (не се налага приготвяне или разреждане).

Ваксината трябва да се прилага **перорално** без да се смесва с други ваксини или разтвори.

Ваксина трябва да се прегледа визуално за чужди частици и/или промени във външния вид. В случай че се наблюдават такива, ваксината трябва да се изхвърли.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

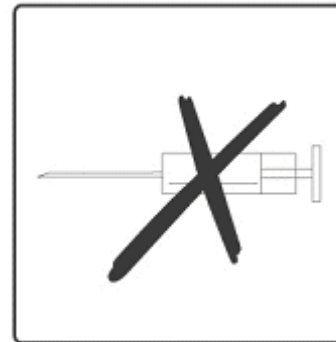
Указания за приложение на ваксината в предварително напълнен апликатор за перорално приложение:



1. Отстранете защитното капаче на върха от апликатора за перорално приложение.



2. Тази ваксина е **само за перорално приложение**. Детето трябва да се е облегло. Приложете цялото съдържание на пероралния апликатор перорално (т.е. в устата на детето върху вътрешната страна на бузата).



3. **Да не се инжектира.**

Изхвърлете празния апликатор за перорално приложение и капачето на върха в контейнери за биологични отпадъци, одобрени в съответствие с местните изисквания.

Указания за приложение на ваксината в туба:

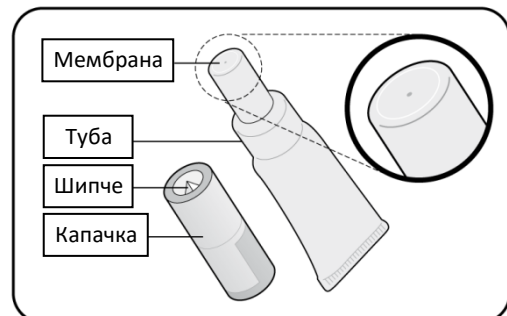
Моля, прочетете указанията за употреба докрай преди да започнете да прилагате ваксината.

А. Какво трябва да направите преди приложение на Rotarix

- Проверете срока на годност.
- Проверете дали тубата не е повредена или вече отворена.
- Проверете дали течността е прозрачна и безцветна, без никакви частици в нея.

Ако забележите нещо необичайно, не използвайте ваксината.

- Тази ваксина се прилага перорално – директно от тубата.
- Тя е готова за употреба – не е необходимо да я смесвате с нещо друго.



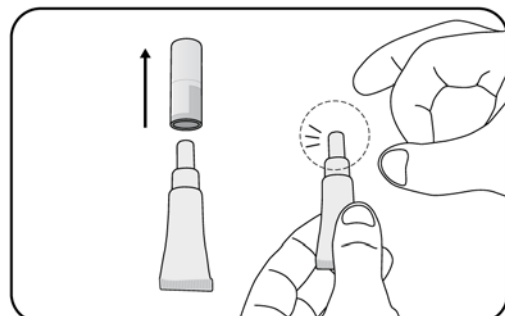
Б. Пригответе тубата

1. Свалете капачката

- Запазете капачката – тя ви е необходима, за да пробие мембраната.
- Дръжте тубата в изправено положение.

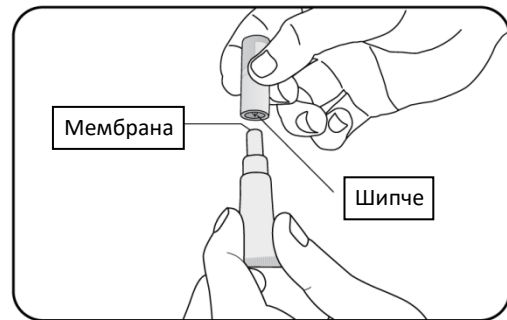
2. Леко почуквайте неколккратно върха на тубата, докато изгоните течността

- Чрез леко почукване точно под мембраната изгонете течността от най-тясната част на тубата.



3. Поставете капачката, за да отворите тубата

- Задръжте тубата в изправено положение.
- Дръжте тубата от страни.
- Във вътрешността на връхчето на капачката има малко шипче – в центъра.
- Обърнете капачката обратно (180°).



4. За да отворите тубата

- Няма нужда от завъртане. Натиснете капачката надолу, за да пробие мембраната.
- След това махнете капачката.



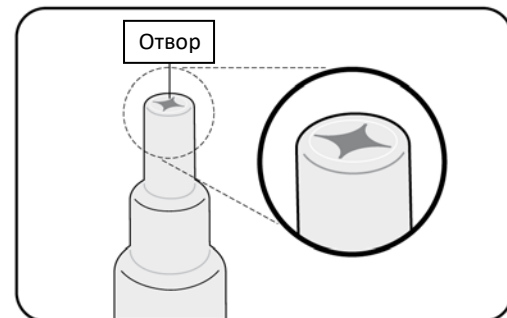
В. Проверете дали тубата е отворена правилно

1. Проверете дали мембраната е пробита

- На върха на тубата трябва да има отвор.

2. Какво да направите, ако мембраната не е пробита

- Ако мембраната не е пробита, върнете се на точка Б и повторете стъпки 2, 3 и 4.



Г. Приложение на ваксината

- След като тубата е отворена, проверете дали течността е прозрачна и без никакви частици в нея. Ако забележите нещо необичайно, не използвайте ваксината.
- Приложете ваксината веднага.

1. Поставете детето в положение за даване на ваксината

- Сложете детето в седнало положение, леко наклонено назад.

2. Приложете ваксината

- Изстискайте внимателно течността в едната страна на устата на детето – към вътрешната страна на бузата.
- Може да се наложи да стискате тубата няколко пъти, за да излезе цялото количество ваксина – нормално е във върха на тубата да остане капка.



Изхвърлете празната туба и капачката в контейнер за биологични отпадъци, в съответствие с местните изисквания.

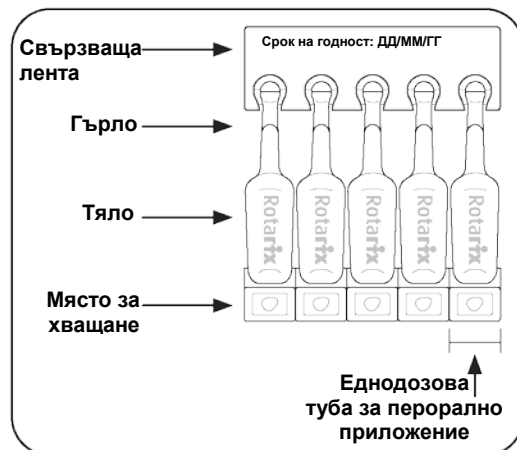
Указания за приложение на ваксината в опаковка от едnodозови туби, свързани с лента (5 единични дози):

Моля, прочетете указанията за употреба докрай преди да започнете да прилагате ваксината.

- Тази ваксина се прилага перорално директно от единичната туба.
- Една туба за перорално приложение доставя една доза ваксина.
- Тази ваксина е готова за употреба - не я смесвайте с нещо друго.

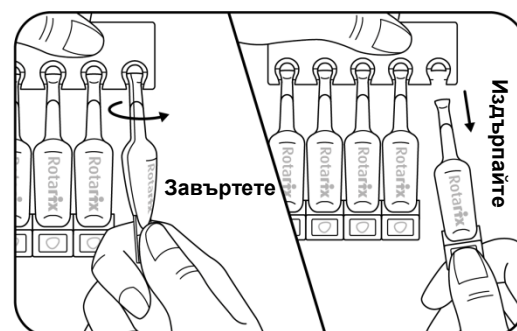
А. Какво трябва да направите преди приложение на Rotarix

1. Проверете срока на годност върху свързващата лента.
2. Проверете дали течността в тубата за перорално приложение е прозрачна, безцветна и без видими частици в нея.
 - Ако забележите нещо необичайно, не използвайте нито една от тубите за перорално приложение от свързващата лента.
3. Проверете дали всяка отделна туба за перорално приложение не е повредена и е все още запечатана.
 - Ако забележите нещо необичайно, не използвайте засегнатата туба за перорално приложение.



Б. Пригответе тубата за перорално приложение

1. За да отделите една туба за перорално приложение от другите, започнете от единия край:
 - а) Хванете на определеното място една от крайните туби за перорално приложение, за да я отделите от другите.
 - б) С другата си ръка хванете за мястото съседната туба за перорално приложение.
 - в) Издърпайте и го откъснете от съседната туба за перорално приложение.
2. За да отворите отделената туба за перорално приложение:
 - а) Задръжте в изправено положение отделената туба за перорално приложение.
 - б) Хванете отделената туба за перорално приложение на определеното място с едната си ръка и свързващата лента с другата ръка. **Не хващайте тялото на тубата за перорално приложение, може да изстискате част от ваксината.**
 - в) Завъртете отделената туба за перорално приложение.
 - г) Издърпайте я от свързващата лента.



В. Приложете ваксината перорално веднага след отваряне

1. За да поставите детето в положение за даване на ваксината:
 - Сложете детето в седнало положение, леко наклонено назад.
2. За да приложите ваксината перорално:
 - Изстискайте внимателно течността в едната страна на устата на детето към вътрешната страна на бузата.
 - Може да се наложи да стиснете тубата за перорално приложение няколко пъти, за да излезе цялото количество ваксина – нормално е във върха на тубата да остане капка.



Г. Незабавно върнете останалите дози в хладилника

След употреба на тубата за перорално приложение, неизползваните туби, които все още са прикрепени към свързващата лента трябва незабавно да се поставят обратно в хладилника. Това е необходимо, за да могат неизползваните туби за перорално приложение да бъдат използвани за следващата ваксинация.



Изхвърлете използваните туби за перорално приложение в контейнер за биологични отпадъци, в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Предварително напълнен апликатор за перорално приложение

EU/1/05/330/005

EU/1/05/330/006

EU/1/05/330/007

EU/1/05/330/008

Туба

EU/1/05/330/009

EU/1/05/330/010

EU/1/05/330/011

Едnodозови туби, свързани с лента (5 единични дози)

EU/1/05/330/012

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 февруари 2006 г.

Дата на последно подновяване: 14 януари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

13/02/2020

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.