

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROTATEQ oral kullanım için çözelti

Rotavirüs aşısı, canlı

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Her bir 2 mL doz;

Rotavirüs tip\* G1.....minimum  $2,2 \times 10^6$  IU<sup>1,2</sup>

Rotavirüs tip\* G2.....minimum  $2,8 \times 10^6$  IU<sup>1,2</sup>

Rotavirüs tip\* G3.....minimum  $2,2 \times 10^6$  IU<sup>1,2</sup>

Rotavirüs tip\* G4.....minimum  $2,0 \times 10^6$  IU<sup>1,2</sup>

Rotavirüs tip\* P1A(8) ...minimum  $2,3 \times 10^6$  IU<sup>1,2</sup>

\* Vero hücrelerinde üretilmiş, canlı, tekrar çeşitlendirilmiş insan-sığır rotavirüsü

<sup>1</sup> Enfeksiyöz üniteler

<sup>2</sup> En düşük güvenilirlik limiti olarak (p=0.95)

#### Yardımcı maddeler:

Sukroz .....1080 mg

Sodyum sitrat ..... 127 mg

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat .... 29.8 mg

Sodyum hidroksit ..... 2.75 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Soluk sarı, hafif bir pembelik içerebilen, berrak bir çözeltilidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ROTATEQ, 6-32 haftalık bebeklerde ve çocuklarda G1, G2, G3, G4 serotiplerinin sebep olduğu rotavirüs gastroenteritinin önlenmesinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

##### Doğumdan 6. haftaya kadar

ROTATEQ, pediyatrik popülasyonun bu alt grubunda endike değildir.

ROTATEQ'in doğumdan 6. haftaya kadar olan bireylerde güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

##### 6. haftadan 32 haftaya

Aşılama programı üç dozdan oluşmaktadır.

İlk doz 6 haftalıktan sonra ve 12 haftadan geç olmamak kaydıyla uygulanabilir.

ROTATEQ gebeliğin en az 25. haftasında doğan prematüre bebeklere uygulanabilir. Bu bebekler ROTATEQ ilk dozunu doğumdan en az 6 hafta sonra almalıdır (Bakınız bölüm 4.4 ve 5.1).

Dozlar arasında en az 4 hafta aralık olmalıdır.

Tercihen üç dozluk aşılama programının 20-22 haftaya hadar tamamlanması gerekir. Eğer gerekirse, üçüncü (son) doz 32 haftaya kadar verilebilir (bakınız bölüm 5.1).

ROTATEQ'in diğer rotavirüs aşılarıyla değiştirilebilirliğine dair herhangi bir çalışma mevcut olmadığından, rotavirüse karşı ilk immünizasyon için ROTATEQ alan bebeklerde bir sonraki dozlar için de aynı aşı kullanılmalıdır.

Eksik doz uygulandığı gözlenirse veya bundan ciddi olarak şüphelenilirse (örn. bebek aşırı tükürürse veya çıkarırsa), aynı aşı vizitinde tek replasman dozu verilebilir, ancak bu durum klinik çalışmalarda incelenmemiştir. Sorun tekrarlanırsa ek replasman dozları verilmemelidir.

3 dozluk aşılama programının tamamlanmasını takiben daha fazla doz uygulanması önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1 korumanın sürekliliği ile ilgili mevcut bilgiler).

### 33 haftadan 18 yaşa

ROTATEQ, pediatrik popülasyonun bu alt grubunda endike değildir.

### **Uygulama şekli**

ROTATEQ yalnızca **oral** uygulama içindir.

ROTATEQ HİÇ BİR KOŞULDA ENJEKTE EDİLMEMELİDİR.

ROTATEQ, yiyecek, içecek veya anne sütünden bağımsız olarak verilebilir.

Uygulama ile ilgili açıklama için bkz. bölüm 6.6.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Bir önceki rotavirüs aşı uygulamasında oluşan aşırı duyarlılık
- Geçmişte intususepsiyon (barsak düğümlenmesi) hikayesinin varlığı
- Gastrointestinal sistemde intususepsiyona yatkınlığı artıran konjenital malformasyon varlığı
- Bilinen veya şüphelenilen immün yetmezliği olan bebeklerde kontrendikedir (bakınız bölüm 4.4 ve 4.8). Akut şiddetli febril hastalığı bulunan bebeklerde ROTATEQ uygulaması ertelenmelidir. Minör bir enfeksiyonun varlığı immünizasyon için kontrendikasyon oluşturmaz.
- Eğer bebek akut kusma veya ishal geçirmekte ise ROTATEQ uygulaması ertelenmelidir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Tüm aşılarla olduğu gibi aşı uygulamasından sonra ortaya çıkabilecek anafilaktik reaksiyonlar için uygun tıbbi tedavi her zaman hazır bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

İmmün sistemi baskılanmış, HIV ile enfekte olmuş veya aşı dozundan önce 42 gün içinde kan transfüzyonu veya immün globulin almış olan bebeklerde ROTATEQ uygulamasının güvenliliği ve etkililiğine dair klinik çalışmalardan alınmış herhangi bir bilgi mevcut değildir. Asemptomatik HIV enfeksiyonunun ROTATEQ'in güvenliliğini veya etkililiğini etkilemesi beklenmez. Ancak yeterli bilgi mevcut olmadığından asemptomatik HIV'li bebeklerde ROTATEQ uygulaması önerilmez.

Pazarlama sonrasında, şiddetli kombine immün yetmezliği (SCID, bakınız bölüm 4.3) olan bebeklerde aşı virüsüyle ilişkili gastroenterit vakaları rapor edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda ROTATEQ aşı, uygulanan bebeklerin %8.9'unda hemen hemen 1.dozdan sonraki haftada ve sadece bir bebekte (%0.3) 3.dozdan sonra dışkılarında saptanmıştır. Doz uygulamasından sonra 7 gün içinde atılım doruğa ulaşmıştır. Pazarlama sonrasında, aşı virüs süşunun aşılınmayan kişilere bulaştığı görülmüştür. ROTATEQ immün yetmezliği olan (maligniteleri olan hastalar, immün sistemi baskılanmış ve immün sistemi baskılayıcı tedavi alan hastalar) kişilerle yakın temasta olanlara uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Aynı zamanda yeni aşı olmuş bebeklerin bakımını yapan kişiler özellikle dışkı temizlenirken hijyene çok dikkat etmelidir.

Yapılan bir klinik çalışmada ROTATEQ 25-36 haftalık gebelik periyodunda doğmuş olan yaklaşık 1000 bebeğe uygulanmıştır. İlk doz doğumdan 6 hafta sonra uygulanmıştır. ROTATEQ'in güvenilirliği ve etkililiği bu gruptaki bebeklerde ve zamanında doğan bebeklerde karşılaştırılabilir olmuştur. Ancak yaklaşık 1000 bebeğin 19'u 25-28 haftalık iken doğmuş, 55 bebek 29-31 haftalık doğmuş ve geri kalan bebekler 32-36 haftalık iken doğmuşlardır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.1).

Klinik çalışmalarda ROTATEQ uygulamasının ardından plaseboya kıyasla intususepsiyon riskinde artış gözlenmemiştir. Ancak, 31 günlük dönemde, özellikle de ilk ROTATEQ dozunun uygulanmasından sonraki 7 gün içinde, intususepsiyon riskinde küçük bir artış göz ardı edilemez. Bu nedenle, doktorlar önlem olarak intususepsiyona işaret eden tüm semptomları takip etmelidirler (şiddetli karın ağrısı, sürekli kusma, kanlı dışkı, abdominal şişkinlik ve/veya yüksek ateş). Ebeveynlere/vasilere bu tür semptomları derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Büyüme geriliği veya (kronik diyare dahil) aktif gastrointestinal hastalığı olan bebeklerde güvenilirlik ve etkililik verileri mevcut değildir. Doktorun görüşüne göre aşının yapılmaması daha büyük bir risk almayı gerektiriyorsa ROTATEQ bu bebeklerde dikkat göstererek uygulanabilir.

ROTATEQ'in koruyucu etki seviyesi her üç dozun da tamamlanmasıyla elde edilir. Diğer tüm aşılarda olduğu gibi ROTATEQ'te tüm bebeklerde tamamen koruma sağlamayabilir. ROTATEQ gastroenterit vakalarında rotavirüs haricindeki diğer patojenlere karşı koruma sağlamaz.

Avrupa, ABD, Latin Amerika ve Asya'da rotavirüs gastroenteritine karşı klinik etkililik çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sırasında en yaygın olarak sirküle olan genotip G1P[8] iken, G2P[4], G3P[8], G4P[8], ve G9P[8] daha seyrek olarak tanımlanmıştır. Diğer popülasyonlarda başka genotiplere karşı ROTATEQ'in koruma kapsamı bilinmemektedir.

Sonradan maruziyet halinde ROTATEQ'in profilaksisi ile ilgili klinik veri mevcut değildir.

ROTATEQ 1080 mg sukroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu aşığı kullanmamaları gerekir. Bakınız bölüm 2.

ROTATEQ ayrıca sodyum içermektedir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

Çok erken doğmuş prematüre bebeklere (gebeliğin  $\leq$ 28. haftasında doğmuş) ilk immünizasyon serisi uygulanırken, potansiyel apne riski ve 48-72 saat boyunca solunum izlemesi gerekliliği dikkate alınmalıdır. Bu bebek grubunda aşılamanın faydası büyük olduğundan, aşılama geciktirilmemeli veya ertelenmemelidir.

**ROTATEQ HİÇ BİR KOŞULDA ENJEKTE EDİLMEMELİDİR.**

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

2, 4 ve 6 aylık bebeklerde aşağıdaki antijenlerden bir veya birkaçını içeren aşılarda ROTATEQ'in uygulanması, aşılamanın immün yanıt ve güvenilirlik profilleri etkilenmemiştir.

- Difteri-tetanoz-aselüler boğmaca aşısı (DTaB)

- *Haemophilus influenzae* tip b aşısı (Hib)
- İnaktif poliomyelit aşısı (IPV)
- Hepatit B aşısı (HBV)
- Konjüge pnömokok aşısı (KPA)

ROTATEQ ile birlikte DaBT-IPV-HBV-Hib aşısı (difteri, tetanoz, boğmaca, hepatit b, çocuk felci, *Haemophilus influenzae* tip b'nin neden olduğu hastalıklara karşı aşı) yaklaşık 2, 3 veya 4 aylık bebeklere uygulandığında, birlikte uygulanan aşuların immün yanıtlarının ve güvenlik profillerinin, ayrı uygulamalara kıyasla etkilenmediği kanıtlanmıştır.

ROTATEQ ile birlikte bir C grubu konjüge meningokok aşısı (MenCC, incelenen aşı tetanoz toksoid konjugatıdır) 3 ve 5 aylık bebeklere uygulandığında (çoğunlukla DaBT-IPV-Hib aşısıyla aynı zamanda) ve ardından üçüncü ROTATEQ dozu yaklaşık 6 aylık bebeklere uygulandığında, ROTATEQ ve MenCC'ye verilen immün yanıtların etkilenmediği kanıtlanmıştır. Birlikte uygulama, kabul edilebilir bir güvenlik profiliyle sonuçlanmıştır.

ROTATEQ ve oral poliomyelit aşısı (OPV) birlikte uygulandıklarında polio antijenlerine karşı oluşan immün yanıt etkilenmemektedir. Eş zamanlı uygulandıklarında OPV, rotavirüs aşısına karşı oluşacak immün yanıt hafifçe azaltmasına rağmen şiddetli rotavirüs gastroenteritine karşı klinik korumanın etkilendiğine dair veri yoktur. OPV ile ROTATEQ uygulaması arasında 2 hafta ara olduğundan ROTATEQ'e karşı oluşan immün yanıt etkilenmez.

Dolayısıyla ROTATEQ, monovalan veya şu antijenlerden birini veya daha fazlasını içeren kombine bebek aşularıyla eşzamanlı olarak verilebilir: DaBT, Hib, IPV veya OPV, HBV, PCV ve MenCC.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Bebeklerde kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

##### **Gebelik dönemi**

Bebeklerde kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

##### **Laktasyon dönemi**

Bebeklerde kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

##### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Bebeklerde kullanılması nedeniyle geçerli değildir. Hayvan fertilitesi veya üremesi hakkında herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bebeklerde kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### **a. Güvenlilik profili özeti**

Bir grup bebekte yapılan 3 plasebo kontrollü klinik çalışmada (n=6130, ROTATEQ verilen bebekler ve 5560 plasebo verilen bebekler) aşılama sonrasında 42 gün içerisinde diğer pediyatrik aşularla veya tek başına kullanımında ROTATEQ'in tüm yan etkileri değerlendirilmiştir. Toplamda ROTATEQ uygulanan bebeklerin % 47'sinde advers etkiler görülürken plasebo alan bebeklerin % 45.8'inde advers etkiler gözlenmiştir. En sık rapor edilen ve plasebodan daha çok aşıda görülen advers reaksiyon ateş (% 20.9), diyare (% 17.6) ve kusma (%10.1)'dir.

Üç klinik çalışmadaki tüm katılımcılarda (36,150 ROTATEQ alan bebek ve 35,536 plasebo alan bebek) her dozdan sonra 42 güne kadar görülen ciddi advers reaksiyonlar değerlendirilmiştir. Bu ciddi advers reaksiyonların genel sıklığı, ROTATEQ alan bebeklerde %0.1 ve plasebo alan bebeklerde %0.2'dir.

#### b. Advers reaksiyonların tablolanmış özeti

Klinik çalışmalarda aşılama grupta gözlenen daha yaygın advers reaksiyonlar sistem organ sınıf ve sıklıklarına göre aşağıda listelenmektedir. 6130 bebeğin ROTATEQ aldığı ve 5560 bebeğin plasebo aldığı üç klinik çalışmanın havuzlanmış verilerindeki advers reaksiyonlarda ROTATEQ alanlar plasebo ile karşılaştırıldığında %0.2 ve %2.5 aralığında artmış insidanda olduğu görülmüştür.

Pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers olaylar (spontan raporlar dahil) italik yazıyla eklenmiştir.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde rapor edilmiştir:

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

Klinik çalışmalarda ROTATEQ uygulamasının ardından görülen advers reaksiyonlar ve pazarlama sonrasında bildirilen advers olaylar		
Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyon/Olay
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu
	Yaygın olmayan	Nazofarenjit, otitis media
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Anafilaktik reaksiyon <sup>±</sup>
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Seyrek	Bronkospazm
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	İshal, kusma
	Yaygın olmayan	<i>Hematokezi<sup>†</sup>, Üst karında ağrı</i>
	Seyrek	<i>İntususepsiyon<sup>†,*</sup></i>
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın olmayan	Döküntü
	Seyrek	<i>Ürtiker<sup>†</sup></i>
	Bilinmiyor	<i>Anjiyoödem<sup>±</sup></i>
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yüksek ateş

<sup>†</sup> Bu advers reaksiyon, pazarlama sonrası gözetim ile belirlenmiştir. Sıklık kategorisi, ilgili klinik araştırmalara dayanılarak hesaplanmıştır.

\* Bkz. bölüm 4.4.

<sup>±</sup> Pazarlama sonrası advers olaylar (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### c. Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

Kawasaki hastalığı, 36.150 aşı alan bebeğin 5'inde ( $< 0.1$ ) ve 35.536 plasebo alan bebeğin 1'inde ( $< 0.1$ ) 4.9'luk bağıl risk (RR) ile rapor edilmiştir [%95 GA, 0.6 – 239.1] (istatistiksel olarak

anlamalı değildir). Büyük bir pazarlama sonrası gözlemsel güvenilirlik gözetim çalışmasında ROTATEQ alan bebeklerde Kawasaki hastalığı riskinde artış gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

#### İntususepsiyon

İntususepsiyon riski plasebo kontrollü bir çalışmada bebeklerde değerlendirilmiştir. 42 günlük periyot süresince, her dozu takiben 34,837 ROTATEQ alanların 6'sında ve 34,788 plasebo alanların 5'inde intususepsiyon vakası tespit edilmiştir. Relatif risk için %95 GA 0.4, 6.4 olmuştur. Aşı uygulanan bireylerde herhangi bir dozdan sonra herhangi bir zaman diliminde olgu yığılması olmamıştır.

Pazarlama sonrası büyük bir gözleme dayalı, güvenlik izleme çalışmasında, ROTATEQ alan bebeklerde intususepsiyon riskinde artış gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

#### d. Diğer özel popülasyonlar

Çok erken doğmuş premature bebeklerde ( $\leq 28$  hafta) apne (bkz. bölüm 4.4)

Pazarlama sonrasında, şiddetli kombine immün yetmezliği (SCID) olan bebeklerde aşı virüsü kaynaklı gastroenterit rapor edilmiştir.

#### 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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Önerilen ROTATEQ dozlarından daha yüksek dozda uygulamalar rapor edilmiştir.

Genel olarak, aşırı dozla bildirilen yan etki profili, önerilen ROTATEQ dozlarıyla gözlenen yan etki profili ile karşılaştırılabilir niteliktedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: **Aşılar**, Viral Aşı, Rotavirüs, diyare aşıları  
ATC Kodu: J07BH02

#### Etkililik:

Gastroenterite karşı rotavirüs G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], ve G9P[8] genotiplerinden dolayı etkinlik, klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır.

ROTATEQ'in koruyucu etkililiği plasebo kontrollü rotavirüs etkililik ve güvenilirlik çalışmasında (REST) iki yoldan değerlendirilmiştir.

1. Aşılamadan sonra ilk tam rotavirüs sezonu boyunca, üçüncü dozun yapılmasından en az 14 gün sonra aşı G genotipleri G1 ve G4'ün sebep olduğu rotavirüs (RV) gastroenteritinin insidansında azalma şeklinde koruyucu etkililik, 5,673 aşılanmış bebekte (2,384 aşı grubu) ölçülmüştür.

2. Üçüncü doz aşı verildikten sonra 14. günden itibaren RV gastroenteriti ile ilgili olarak hastane ve acile gidiş insidansında azalma şeklinde koruyucu etkililik 68,038 aşı bebekte (34,035 aşı grubunda) ölçülmüştür.

Bu analizlerin sonuçları aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Bir sezon boyunca aşılama sonrası RV gastroenteritinin insidansında azalma (ROTATEQ n=2,834) (% [%95 GA])						
		Serotip				
Şiddetli hastalık* (G1-G4)	Herhangi bir şiddette (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G9
%98.0 [88.3, 100.0] <sup>§</sup>	%74.0 [66.8, 79.9] <sup>§</sup>	%74.9 [67.3, 80.9] <sup>§</sup>	%63.4 [2.6, 88.2] <sup>§</sup>	%82.7 [<0, 99.6] <sup>§</sup>	%48.1 [<0, 91.6]	%65.4 [<0, 99.3]
Aşılama 2 yıl sonrasına kadar RV gastroenteritinde hastane/acile başvuruda azalma (ROTATEQ n=34,035) (% [%95 GA])						
G1-G4	G1	G2	G3	G4	G9	
% 94.5 [91.2, 96.6] <sup>§</sup>	%95.1 [91.6, 97.1] <sup>§</sup>	%87.6 [<0, 98.5]	%93.4 [49.4, 99.1] <sup>§</sup>	%89.1 [52.0, 97.5] <sup>§</sup>	%100 [69.6, 100] <sup>§</sup>	

\* Şiddet; bir skor olarak tanımlanmış olup >16/24 valide edilmiş klinik skor sisteminde semptomların (ateş, kusma, ishal ve davranış değişiklikleri) yoğunluğu ve uzunluğu temel alınır.

<sup>§</sup> İstatistiksel olarak anlamlı

Aşılama sonrası ikinci rotavirüs sezonu boyunca G1-G4 genotiplerinin sebep olduğu RV gastroenterit insidansında azalma, şiddetli hastalıklarda % 88.0 [%95 GA 49.4, 98.7] ve herhangi bir şiddette hastalık için %62.6 [%95 GA 44.3, 75.4]'dir.

G2P[4], G3P[8], G4P[8] ve G9P[8] rota virüslere karşı etkililik G1'e göre daha az vakayı temel alır. G2P[4]'e karşı görülen etkililik büyük ihtimalle aşının G2 bileşeninden kaynaklanmaktadır.

REST ve başka bir faz III çalışmanın kombine post-hoc analizinde, G1-, G2-, G3- ve G4- serotip RVG vakalarına karşı (herhangi şiddette) aşı etkinliği, 3 doz alan >26 ila ≤32 haftalık bebeklerde % 61.5 [%95 GA: 14.2; 84.2] olmuştur.

REST çalışmasının uzatması yalnızca Finlandiya'da yapılmıştır. Finlandiya Uzatma Çalışması (FES)'e daha önceden REST'e dahil olan 20.736 kişi katılmıştır. FES çalışmasında bebekler aşılama sonrası 3 yıla kadar takip edilmişlerdir.

REST çalışmasında her bir protokol popülasyonu için G1-G4 ve G9 RV gastroenterit ile ilişkili 403 vaka ile karşılaşılmıştır (aşı grubunda 20 adet ve plasebo grubunda 383 adet). FES çalışmasında bu rakam toplamda 9 aşı grubunda ve 127 plasebo grubunda olmak üzere 136 artmıştır. Sonuç olarak FES çalışması sırasında ardışık gruplarda %31 ve %25 vaka ile karşılaşılmıştır.

REST ve FES çalışmasının kombine verilerine dayanarak aşılama 3 yıl sonrasına kadar RV gastroenteriti için hastaneye gitme ve acil bölümünü ziyaret etme oranındaki azalma, 94.4% (95% GA: 91.6, 96.2) genotip G1-G4 için, 95.5% (95% GA: 92.8, 97.2) genotip G1 için, 81.9% (95% GA: 16.1, 98.0) genotip G2 için, 89.0% (95% GA: 53.3, 98.7) genotip G3 için, 83.4% (95% GA: 51.2, 95.8) genotip G4 için, ve 94.2% (95% GA: 62.2, 99.9) genotip G9 içindir. 3 yıl boyunca aşı grubunda RV gastroenterit için sağlıklı ilgili konularda iletişime geçme (n=3,112) görülmezken plasebo (n=3,126) grubunda 1'dir (sınıflandırılmamaktadır).

Klinik çalışmalarda rotavirüs gastroenteritine karşı koruma seviyesi sağlanması için her üç doz ROTATEQ aşısının uygulanması gerektiği bulunmuştur (bkz. bölüm 4.2). Ancak sonraki geçici

analizlerde ROTATEQ'in her üç dozu tamamlanmadan da (örneğin ilk dozun uygulanmasından itibaren yaklaşık 14 gün sonrasında) hastaneye yatırılmayı veya acile gitmeyi gerektiren rotavirüs gastroenteriti vaka sayısının azaldığı görülmüştür.

**Prematüre bebeklerde etkinlik:**

REST çalışmasında gebeliğin 25-36 haftalarında doğmuş olan yaklaşık 1000 bebeğe ROTATEQ uygulanmıştır. ROTATEQ'in etkinliği zamanında doğan ve prematüre doğan bebekler arasında benzer bulunmuştur.

#### Pazarlama sonrası büyük bir gözleme dayalı güvenlik izleme çalışması

Büyük bir prospektif pazarlama sonrası gözlemsel çalışmada, bir veya daha fazla ROTATEQ dozu alan 85.150 bebekte intususepsiyon ve Kawasaki hastalığı riski analiz edilmiştir (17.433 kişi yılı takip).

Aşılardan sonraki 0-30 günlük takip döneminde, beklenen normal popülasyondaki oranlara kıyasla, intususepsiyon veya Kawasaki hastalığı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Ayrıca, DaBT alan ancak ROTATEQ almayan eşzamanlı bir bebek kontrol grubuna kıyasla (n=62.617, 12.339 kişi yılı takip), 0-30 günlük takip döneminde bu advers olaylara ilişkin riskte istatistiksel olarak anlamlı bir artış yoktur. İntususepsiyonla ilgili olarak, DaBT ile aşılardan eşzamanlı kontrollerde 5 vakaya kıyasla, ROTATEQ ile aşılardan bebeklerde 6 doğrulanmış vaka kaydedilmiştir (bağlı risk = 0.8, %95 GA: 0.22-3.52). Kawasaki hastalığıyla ilgili olarak, eşzamanlı DaBT kontrollerinde dosyayla doğrulanmış bir vakaya kıyasla, ROTATEQ ile aşılardan bebeklerde de dosyayla doğrulanmış bir vaka kaydedilmiştir (bağlı risk = 0.7, %95 GA: 0.01-55.56). Genel güvenlilik analizlerinde özel bir güvenlilik sorunu belirlenmemiştir.

#### Etkililik çalışması verileri

ABD'de yürütülen bir pazarlama sonrası gözlem çalışmasında, RV gastroenterit nedeniyle hastaneye yatırılma, acil servise gitme ve ayakta hasta bakım ziyaretlerinin önlenmesi açısından ROTATEQ'in etkililiği, kapsamlı bir ulusal veritabanı kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, çocuklar için aktif kayıt veya takip işlemleri yapılmadan sağlık sigortası talepleri değerlendirilmiştir; ebeveynlerden veya bebeklerden doğrudan veri toplanmamıştır. RV gastroenterit vakaları, rotavirüs için özel bir tanı kodu kullanılarak belirlenmiştir. 3 doz ROTATEQ ile aşılardan 33.140 bebek ve DaBT alan ancak ROTATEQ almayan eşzamanlı bir bebek kontrol grubunda ise 26.167 bebek vardır. Takip izlemesi 2 rotavirüs sezonunda gerçekleştirilmiş, her iki grupta üçüncü dozun alınmasından veya her sezonun başlangıcından 14 gün sonra (hangisi daha sonraysa) başlatılmış ve planlı takip her sezonun sonuna kadar devam etmiştir. RV gastroenterite karşı aşının etkililiği, hastaneye yatırılma ve acil servise gitme açısından %100 [%95 GA: 87, 100] ve ayakta hasta bakım ziyaretleri açısından %96'dır [%95 GA: 76, 100]. Tüm nedenlere bağlı gastroenterite (rotavirüs ve diğer tüm nedenler) karşı aşı etkililiği (hastaneye yatırılma ve acil servise gitme açısından) %59'dur [%95 GA: 47, 68].

Kuzeybatı Fransa'da yürütülen ve 2 yaş altı çocuklara odaklanılan bir gözlem çalışmasında, toplamda 4.684 çocuk en az bir doz ROTATEQ almış ve üç dozlu tam küre aşı kapsamı %47.1'e ulaşmıştır. Gastroenterit göstergesi olan semptomlarla bölgesel sağlık merkezine başvuran tüm çocuklar dahil edilmiş ve rotavirüs tanınması için dışkı toplanmıştır. 2.102 yaş açısından uygun çocuk arasından doğrulanmış RV gastroenterit için hastaneye yatırılan 47 aşılardan çocuğa kıyasla, tam rejimle aşılardan 1.895 çocuk arasından bir çocuk doğrulanmış RV gastroenterit için hastaneye yatırılmıştır. 2 yaş altı çocuklarda RV gastroenterit için hastaneye yatırılmayı önleme açısından ROTATEQ etkililiğine ilişkin ayarlanmamış tahmin %98'dir [%95 GA: 83, 100].

#### İmmünojenite

ROTATEQ'in rotavirüs gastroenteritine karşı korumasının immünolojik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Rotavirüs aşısının koruma ile immünolojik ilişkisi henüz tanımlanabilmiş değildir. Yapılan faz III çalışmasında üç dozlu ROTATEQ rejimi tamamlandıktan sonra alıcıların % 92.5 ve %100'ünde serum anti rotavirüs IgA'larında anlamlı bir artış görülmüştür. Aşı



çeşitlendirilmiş beş insan rotavirüsüne (G1, G2, G3, G4 ve P[8]) karşı immün yanıt (örn. serum nötralize edici antijenin görülmesi) meydana getirir.

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

Geçerli değildir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farelerde yapılan tek doz ve tekrarlı doz oral toksisite çalışmaları insanlarda herhangi bir spesifik tehlike oluşmadığını göstermektedir. Farelere uygulanan doz yaklaşık  $2.79 \times 10^8$  enfeksiyöz ünitesi/kg (bebeklere verilmesi planlanan dozun yaklaşık 14 katı).

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sukroz

Sodyum sitrat

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Sodyum hidroksit

Polisorbat 80

Kültür ortamı (inorganik tuzlar, aminoasitler ve vitaminler içerir)

Saf su

### 6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından, bu aşı diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

ROTATEQ buzdolabından çıkarıldıktan sonra hemen uygulanmalıdır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2°C-8°C'de (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.


Aşırı ışıktan korumak için kendi karton ambalajı içerisinde saklayınız.





### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kullanıma hazır 2 mL çözelti içeren sıkılabilir (LDPE) dozajlı tüp ve çevirilerek açılan kapaklı (HDPE) ve koruyucu ambalaj içerisinde 1 veya 10'luk paketlerde bulunur. Tüm ambalaj boyutları piyasada bulunmayabilir.

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

Aşı diğer aşı veya çözeltiler ile karıştırılmadan, oral yolla uygulanır. Seyreltilmemelidir.

Aşının uygulanması:	
	Poşeti yırtarak açın ve dozaj tüpünü çıkarın.

	Tüpü dik tutarak ve kapağa vurarak dağıtıcı uçtaki sıvıyı uzaklaştırın.
	Dozaj tüpünü 2 basit hareketle açın: 1.Kapağı sıkışınca kadar <i>saat yönünde</i> çevirerek dağıtıcı ucu delin.
	2. <i>Saatin ters yönünde</i> çevirerek kapağı çıkarın.
	Sıvıyı çocuğun ağızına yanağın iç tarafına doğru tüpü yavaşça sıkarak ve tüp tam boşalınca kadar uygulayın (Tüpün dibinde bir damla kalabilir).

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

#### 7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.  
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.  
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13  
Levent 34394 İstanbul  
Tel: (0212) 336 10 00  
Fax: (0212) 355 02 02

#### 8. RUHSAT NUMARASI: 17

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

İlk ruhsat tarihi: 30/06/2009  
Ruhsat yenileme tarihi:

#### 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

12.06.2014