Қазақстан Республикасы

Денсаулық сақтау министрлігі

Фармация комитеті Төрағасының

201\_ жылғы “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

№ \_\_\_\_\_ бұйрығымен

БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану**

**жөніндегі нұсқаулық**

**Ротарикс®**

**(Ротавирусты инфекцияның профилактикасына арналған адамның моновалентті аттенуирленген сұйық тірі вакцинасы)**

**Саудалық атауы**

Ротарикс®

(Ротавирусты инфекцияның профилактикасына арналған адамның моновалентті аттенуирленген сұйық тірі вакцинасы)

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Жоқ

**Дәрілік түрі**

Ішуге арналған суспензия, 1.5 мл/1 доза полиэтилен сықпада

**Құрамы**

1.5 мл (1 доза) құрамында

*белсенді зат -* кем дегенде 106 ЦПД50 RIX4414 ротавирусы адамның аттенуирленген тірі штаммы (цитопатогендік әсері – 50%),

*қосымша заттар:* сахароза, динатрий адипаты, Дульбекко модификацияланған (DMEM) 1 Игл ортасы, инъекцияға арналған су.

1 Дульбекко модификацияланған (DMEM) 1 Игл ортасының құрамы:

натрий хлориді, калий хлориді, магний сульфаты гептагидраты, темір нитраты нонагидраты, натрий фосфаты дигидраты, натрий пируваты, D-глюкоза, дәрумендердің концентрацияланған ерітіндісі (фолий қышқылы, кальций пантотенаты, холин хлориді, инозитол, никотинамид, пиридоксин хлоргидраты, тиамин хлоргидраты, рибофлавин), L-цистин, L-тирозин, аминқышқылы ерітіндісі (L-аргинин, глицин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизин, L-метионин, L-фенилаланин, L-треонин, L-триптофан, L-серин, L-валин), L-глутамин кальций хлориді дигидраты, натрий гидрокарбонаты, фенолды қызыл, инъекцияға арналған су.

**Сипаттамасы**

Көзге көрінетін қоспалары жоқ, мөлдір, түссіз сұйық суспензия.

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүйелі қолдануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Вакциналар. Вирустық  вакциналар. Ротавирусты диареяға қарсы вакциналар. Вирус, ротавирусты диарея қоздырғышы - тірі әлсіретілген.

АТX коды J07BH01

**Фармакологиялық қасиеттері**

***Фармакокинетикасы***

Вакциналарға фармакокинетикалық зерттеулер жүргізу қажет емес. ***Фармакодинамикасы***

*Лиофилизацияланған түрдегі вакцинаның қорғану тиімділігі*

Клиникалық зерттеулерде ротавируспен шартталған кеңірек таралған G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] және G9P[8] генотиптерінің гастроэнтеритке қатысты тиімділігі көрсетілді. Бұдан басқа, ротавирустың кең таралмаған G8P[4] (ауыр гастроэнтерит) және G12P[6] (кез келген гастроэнтерит) генотиптеріне қатысты тиімділігі көрсетілді. Бұл штаммдар дүние жүзіне таралған.

Еуропаның, Латын Америкасы, Африка және Азияда кез келген және ауыр ротавирусты гастроэнтеритке қатысты вакцинаның профилактикалық тиімділігін бағалау бойынша клиникалық зерттеулер жүргізілген.

Гастроэнтериттің ауырлығы әртүрлі екі критерийге сәйкес анықталды:

* диареяның және құсудың ауырлығы және ұзақтығын, қызбаның және сусызданудың ауырлығын, сондай-ақ емделу қажеттілігін ескере отырып, ротавирусты гастроэнтериттің толық клиникалық бейнесін бағалауға мүмкіндік беретін 20-баллдық Весикари шкаласы,

немесе

* Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) критерийлері негізінде клиникалық жағдайды анықтау

Клиникалық қорғаныс қауіпсіздігін бағалау үшін ХС когортадағы барлық балалар кіретін тиімділігін бағалауға арналған хаттамаға сәйкес (ХС) когортада бағаланды, олар бақылау кезеңінде тиімділігіне қатысты қосылған.

Еуропадағы профилактикалық тиімділігі

4000  адам қатыстырылған Еуропада жүргізілген зерттеулерде Ротарикс® вакцинасының тиімділігі қолданудың Еуропада расталған әртүрлі вакцинациялау сызбаларына (2, 3 ай; 2, 4 ай; 3, 4 ай; 3, 5 айлар) сәйкес бағаланды.

Өмірінің бірінші және екінші жылында бақыланған Ротарикс® вакцинасының екі дозасын енгізгеннен кейінгі профилактикалық тиімділігі бойынша деректер келесі кестеде берілген:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Өмірінің 1-ші жылы**  Ротарикс® N=2572  Плацебо N=1302 | | | **Өмірінің 2-ші жылы**  Ротарикс® N=2554  Плацебо N=1294 | | |
| **Кез келген және ауыр ротавирусты**  **гастроэнтеритке қатысты вакцинаның тиімділігі (%)**  **[95% СА]** | | | | | | |
| **Генотип** | **Әртүрлі ауырлық дәрежесі** | | **Ауыр** † | **Кез келген ауырлық дәрежесі** | | **Ауыр**† |
| 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]генотипті штаммдар | 88,2  [80,8; 93,0] | | 96,5  [90,6; 99,1] | 75,7  [65,0; 83,4] | | 87,5  [77,8; 93,4] |
| Айналымдағы ротавирусты штаммдар | 87,1  [79,6; 92,1] | | 95,8  [89,6; 98,7] | 71,9  [61,2; 79,8] | | 85,6  [75,8; 91,9] |
| **Медициналық көмекті талап ететін ротавирусты гастроэнтеритке қатысты [95 % СА] вакцинаның тиімділігі (%)** | | | | | | |
| Айналымдағы ротавирусты штаммдар | | 91,8  [84; 96,3] | | | 76,2  [63,0; 85,0] | |
| **Ротавирусты гастроэнтеритке байланысты ауруханаға жатқызылуға қатысты [95 % СА] вакцинаның тиімділігі (%)** | | | | | | |
| Айналымдағы ротавирусты штаммдар | | 100  [81,8; 100] | | | 92,2  [65,6; 99,1] | |

**†** Ауыр гастроэнтерит Весикари шкаласы бойынша ≥11 балл көрсеткіші бар гастроэнтерит ретінде анықталған

\*Статистикалық тұрғыда елеусіз (р > 0,05) көрсеткіш. Бұл деректерді интерпретациялау сақтықпен жасалуы тиіс.

Өмірінің бірінші жылындағы вакцина тиімділігі ауру ауырлығы артуымен Весикари шкаласының ≥ 17 балл көрсеткішінде (95 % СА: 84,7;100) 100 %-ға жете отырып, біртіндеп ұлғайды.

Латын Америкасындағы қорғану тиімділігі

Латын Америкасында жүргізілген клиникалық зерттеулердеРотарикс®

вакцинасының тиімділігі 20000-нан астам адамдардағы зерттеулерде бағаланды. Гастроэнтериттің ауырлығы ДДҰ критерийлеріне сәйкес анықталды. Төмендегі кестеде ауруханаға жатқызылуын және/немесе медициналық мекемеде регидратациялық ем жүргізуді талап ететін ауыр ротавирусты (РВ) гастроэнтеритке қатысты вакцинаның профилактикалық тиімділігі бойынша деректер, және Ротарикс®вакцинасының екі дозасын енгізгеннен кейінгі вакцинаның генотипке қатысты тиімділігі бойынша арнайы деректері келтірілген:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Генотип** | **Ауыр ротавирусты гастроэнтерит† (өмірінің 1-ші жылы)**  **Ротарикс® N=9009**  **Плацебо N=8858** | **Ауыр ротавирусты гастроэнтерит† (өмірінің 2- ші жылы)**  **Ротарикс® N=7175**  **Плацебо N=7062** |
| **Тиімділігі (%)**  **[95** **% СА ]** | **Тиімділігі (%)**  **[95** **% СА ]** |
| РВ Гастроэнтериттің барлық жағдайында | 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] генотипі бар штаммдар | 90,9  [79,2; 96,8] | 79,5  [67,0; 87,9] |

† Ауыр ротавирустық гастроэнтерит ауруханаға жатқызылуы және/немесе медициналық мекемеде регидратациялық ем жүргізуді (ДДҰ критерийі) талап ететін құсумен немесе онсыз диарея көріністері ретінде анықталады.

\* Статистикалық тұрғыда елеусіз көрсеткіш (p ≥ 0,05). Бұл деректерді интерпретациялау сақтықпен жасалуы тиіс.

# G4P[8] генотипіне қатысты тиімділігін бағалауға негізделген жағдайлар саны өте аз болды (Ротарикс® вакцинасы тобында 1 жағдай және плацебо тобында 2 жағдай)

Өмірінің бірінші жылындағы тиімділігіне жүргізілген бес зерттеудегі жинақталған талдау деректері\* ротавирустың G2P[4] генотипінен туындаған ауыр ротавирусты (Весикари шкаласы бойынша көрсеткіш ≥11 балл) гастроэнтеритке қатысты 71,4% (95 % СА 20,1; 91,1) тиімділікті көрсетті.

\*Бұл зерттеулерде нүктелік бағалау және сенім аралығы тиісінше мынаны құрады: 100 % (95 % СА: -1858,0; 100), 100 % (95 % СА: 21,1; 100), 45,4 % (95 % СА: -81,5; 86,6), 74,7 (95 % СА: -386,2; 99,6). Қалған зерттеулер үшін нүктелік бағалау көрсетілмеген.

Африкадағы профилактикалық тиімділігі

Африкада жүргізілген клиникалық зерттеулерде (Ротарикс®: N=2974; плацебо: N=1443) Ротарикс® вакцинасының тиімділігі шамамен өмірінің 10 және 14 апталық (2 доза) немесе 6, 10 және 14 апталық (3 доза) жасында қолданғанда бағаланды. Өмірінің бірінші жылында ауыр ротавирусты гастроэнтеритке қатысты вакцина тиімділігі 61,2 % (95% СА: 44,0; 73,2) құрады. Кез келген және ауыр ротавирусты гастроэнтеритке қатысты профилактикалық тиімділігі бойынша деректер (жиынтық доза) келесі кестеде берілген:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Генотипі** | **Кез келген ротавирусты гастроэнтерит**  **Ротарикс® N=2974**  **Плацебо N=1443** | **Ауыр ротавирусты гастроэнтерит†**  **Ротарикс® N=2974**  **Плацебо N=1 443** |
| **Тиімділігі (%)**  **[95** **% СА]** | **Тиімділігі (%)**  **[95** **% СА]** |
| 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] генотипті штаммдар | 39,3  [7,7; 59,9] | 70,9  [37,5; 87,0] |
| P[6] генотипті штаммдар | 46,6  [9,4; 68,4] | 55,2\*  [< 0; 81,3] |
| P[8] генотипті штаммдар | 61,0  [47,3; 71,2] | 59,1  [32,8; 75,3] |

**†** Ауыр гастроэнтерит Весикари шкаласы бойынша көрсеткіші ≥11 балл гастроэнтерит ретінде анықталған

\*Статистикалық тұрғыда елеусіз (р > 0,05) көрсеткіш. Бұл деректерді интерпретациялау сақтықпен жасалуы тиіс.

Азияда 3 жасқа дейінгі жаста тиімділігін сақтау

Азияда жүргізілген клиникалық зерттеулерде (Гонконг, Сингапур және Тайвань), (вакцинация жүргізілгендердің жалпы когортасы: Ротарикс®: N=5359; плацебо: N=5349) әртүрлі сызбаларға сәйкес (2, 4 айлық жаста; өмірінің 3, 4 айлығында) қолданғанда Ротарикс® вакцинасының тиімділігі бағаланды.

Өмірінің бірінші жылында Ротарикс® вакцинасы тобында, бір жылға дейінгі жаста (0,0 % және 0,3 %) 2-ші дозаны енгізгеннен кейін 2-ші аптадан басталған кезеңдегі плацебо тобымен салыстырғанда, айналымдағы жабайы типті ротавирустан туындаған ауыр ротавирусты гастроэнтерит жағдайының елеулі азырақ саны анықталды, вакцина тиімділігі 100 % (95 % СА: 72,2; 100) құрады.

2 жасқа дейінгі кезеңдегі Ротарикс® вакцинасының екі дозасын енгізуден кейінгі ауыр ротавирусты гастроэнтеритке қатысты профилактикалық тиімділігі туралы деректер келесі сызбада берілген:

|  |  |
| --- | --- |
|  | 2 жасқа дейінгі кезеңдегі тиімділігі  Ротарикс® N=5263  Плацебо N=5256 |
| Ауыр ротавирусты гастроэнтеритке қатысты (95 % СА) вакцинаның тиімділігі (%) | |
| Генотипі | Ауыр† |
| G1P[8] | 100,0 (80,8; 100,0) |
| G2P[4] | 100,0\* (< 0; 100,0) |
| G3P[8] | 94,5 (64,9; 99,9) |
| G9P[8] | 91,7 (43,8; 99,8) |
| P[8] генотипі бар штаммдар | 95,8 (83,8; 99,5) |
| Айналымдағы ротавирусты штаммдар | 96,1 (85,1; 99,5) |
| Ауруханаға жатқызылуын және/немесе медициналық мекемеде регидратациялық ем жүргізуді талап ететін ротавирусты гастроэнтеритке қатысты вакцина тиімділігі (%) [95 % СА] | |
| Айналымдағы ротавирусты штаммдар | 94,2 (82,2; 98,8) |

† Ауыр гастроэнтерит Весикари шкаласы бойынша көрсеткіш ≥11 балл гастроэнтерит ретінде анықталған

\*Статистикалық тұрғыда елеусіз (р > 0,05) көрсеткіш. Бұл деректерді интерпретациялау сақтықпен жасалуы тиіс.

Өмірінің үшінші жылында Ротарикс® вакцинасы тобында ауыр РВ гастроэнтерит (N=4222) жағдайы анықталмады, ал плацебо тобында 13 (0,3 %) жағдайы анықталды (N=4185). Вакцина тиімділігі 100,0 % құрады (95 % СА: 67,5; 100,0). Ауыр РВ гастроэнтерит жағдайлары РВ G1P[8], G2P[4], G3P[8] және G9P[8] штаммдарымен байланысты болды. Жеке генотиптерге байланысты тиімділігін есептеу үшін ауыр РВ гастроэнтерит аурулары өте аз болды. Ауруханаға жатқызылуын талап еткен ауыр РВ гастроэнтеритке қатысты вакцина тиімділігі 100 % құрады (95 % СА: 72,4; 100,0).

*Сұйық түрдегі вакцинаның профилактикалық тиімділігі*

Сұйық түрдегі Ротарикс® вакцинасының 2 дозасын енгізгеннен кейін анықталған имундық жауап лиофилизацияланған Ротарикс® вакцинасының 2 дозасын енгізгеннен кейін анықталған иммундық жауаппен салыстырарлық болғандықтан вакцинаны лиофилизацияланған түрде қолданудағы тиімділік көрсеткіштері сұйық түрде қолданғанмен экстраполяциялануы мүмкін**.**

*Иммундық жауабы*

Ротарикс® вакцинасының ротавирусты гастроэнтериттен қорғайтын иммунологиялық механизмі аяғына дейін зерттелмеген. Ротавирусты гастроэнтериттен қорғанудың вакцинацияға иммундық жауапқа қатысы анықталмаған.

Келесі кестеде лиофилизацияланған түрде Ротарикс® вакцинасы қолданылған әртүрлі зерттеу деректеріне сәйкес ротавирусқа қатысты бастапқыдан серонегативті тұлғалардың (IgA антиденелер титрі < 20 ӘБ/мл) (ИФА әдісі), вакцинаның екінші дозасын немесе плацебо енгізгеннен кейінгі бір-екі айдан соң ротавирусқа сарысулық IgA антиденелерінің титрі ≥ 20 ӘБ/мл болатын үлесі көрсетілген.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Сызбасы** | **Зерттеу жүргізілген ел** | **Вакцина** | | **Плацебо** | |
| **N** | **% ≥ 20 ӘБ/мл**  **[95** **% СА]** | **N** | **% ≥ 20 ӘБ /мл**  **[95** **% СА]** |
| **2, 3 ай** | Франция, Германия | 239 | 82,8  [77,5; 87,4] | 127 | 8,7  [4,4; 15,0] |
| **2, 4 ай** | Испания | 186 | 85,5  [79,6; 90,2] | 89 | 12,4  [6,3; 21,0] |
| **3, 5 ай** | Финляндия, Италия | 180 | 94,4  [90,0; 97,3] | 114 | 3,5  [1,0; 8,7] |
| **3, 4 ай** | Чех Республикасы | 182 | 84,6  [78,5; 89,5] | 90 | 2,2  [0,3; 7,8] |
| **2, 3-4 ай** | Латын Америкасы, 11 ел | 393 | 77,9 %  [73,8; 81,6] | 341 | 15,1 %  [11,7; 19,0] |
| **10, 14 апта және 6, 10, 14**  **апта (барлығын қоса алғанда)** | Оңтүстік Африка, Малави | 221 | 58,4  [51,6; 64,9] | 111 | 22,5  [15,1; 31,4] |

Үш бақыланатын салыстыру зерттеулеріндегі Ротарикс® вакцинасын сұйық түрде енгізгенде алынған иммундық жауап, лиофилизацияланған түрдегі Ротарикс® вакцинасын енгізгенде алған жауаппен салыстырарлық болды.

*Шала туған балалардағы иммундық жауабы*

Жүктіліктің 27 апталық мерзімінен кейін шала туған балалар қатыстырылуымен жүргізілген клиникалық зерттеулерде, 147 адам бар қосалқы топқа Ротарикс® вакцинасына иммуногенділігіне бағалау жүргізілді, және Ротарикс® бұл популяцияда иммуногенді болып табылатыны көрсетілді; балалардың 85,7 %-да (95 СА: 79,0; 90,9) вакцинаның екінші дозасын енгізгеннен кейін бір айдан соң ротавирусқа IgA сарысулық антидене титрі ≥ 20 ӘБ/мл (ИФА әдісі) қол жетті.

*Ауруханаға жатқызылуын қажет еткен РВ гастроэнтериттің профилактикасына қатысты 2 доза енгізгеннен кейінгі вакцина тиімділігі*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Ел  Кезең  (Жасы) | Штаммдар  Жасының диапазоны | N$  (жағдай/бақылау) | Тиімділігі % [95 % СА] | Бақылау ұзақтығы |
| ГСК компаниясы демеген зерттеулер | | | | |
| Бельгия  2008–2010  < 4 жас | Барлығы  3–11 ай  ≥ 12 ай | 160/198 | 90 [81; 95]  91 [75; 97]  90 [76; 96] | 2,4 жыл |
| G1P[8] | 41/53 | 95 [78; 99] |  |
| G2P[4]  3–11 ай  ≥ 12 ай | 80/103 | 85 [64; 94]  83 [11; 96]‡  86 [58; 95]‡ |  |
| Бразилия (Белен)  2008–2009  <3 жас | Барлығы  3–11 ай  ≥ 12 ай | 249/249£ | 76 [58; 86]  96 [68; 99]  65 [37; 81] | 1 жыл |
| G2P[4]  3–11 ай  ≥ 12 мес | 222/222£ | 75 [57; 86]  95 [66; 99]‡  64 [34; 81]‡ |  |
| Бразилия (Ресифи)  2006–2008  <5 жас | Барлығы  6–11 ай  ≥ 12 ай | Б/З§ | Б/З  81 [47; 93]  5 [< 0; 69]\* | 2,5 жыл |
| G2P[4]  6–11 ай  ≥ 12 ай | 61/424§ | Б/З  85 [54; 95]  5 [< 0; 69]\* |  |
| Все  6–11 ай  ≥ 12 ай | Б/З† | Б/З  80 [48; 92]  41 [< 0; 81]\* |  |
| G2P[4]  6–11 ай  ≥ 12 ай | 61/371† | Б/З  83 [51; 94]  41 [< 0; 81]\* |  |
| Сингапур  2008–2010  < 5 жас | Барлығы | 136/272 | 84 [32; 96] | 2 жыл |
| G1P[8] | 89/89 | 91 [30; 99] |  |
| Басқа да зерттеулер | | | | |
| Сальвадор  2007–2009  < 2 жас | Барлығы  6–11 ай  ≥ 12 ай | 251/770£ | 76 [64; 84]\*\*  83 [68; 91]  59 [27; 77] | 2,5 жыл |

ай: айлар

Б/З: белгісіз

$ Толық вакцинация жүргізілген (2 доза) және вакцинация жүргізілмеген, сондай-ақ бақылау жағдайлары саны келтірілген.

£ Вакцина тиімділігі жуырдағы бақылау қолданылуына есептелген.

§ Вакцина тиімділігі ротавирусты инфекциясы жоқ ауруханаға жатқызылған бақылау тобының зерттеуіне қатысушыларының деректерін қолданумен есептелген

† Вакцина тиімділігі тыныс алу жолдарының жедел инфекциясы бар ауруханаға жатқызылған бақылау тобының зерттеуіне қатысушыларының деректерін қолданумен есептелген

\*Статистикалық тұрғыда елеусіз (р > 0,05) көрсеткіш. Бұл деректерді интерпретациялау сақтықпен жасалуы тиіс.

\*\* Вакцинацияның толық курсын алмаған адамдардағы бір доза енгізгеннен кейінгі тиімділігі 51% (95% СА: 26; 67) құрады

‡ Ретроспективті талдау деректері

*Өлім жағдайына әсері §*

Панама, Бразилия және Мексикада Ротарикс® вакцинасын қолданумен жүргізілген зерттеулердегі әсерінде вакцина енгізгеннен кейін 2-3 жыл ішінде 5 жастан кіші жастағы балаларда 22–56% диапазонда кез келген себептен туындаған диареядағы өлім жағдайының азаюы көрсетілген.

*Ауруханаға жатуына әсері§*

Бельгияда 5 жас және одан кіші жастағы балаларда жүргізілген ретроспективті талдау деректер базасында, Ротарикс® вакцинациясының ротавирусты инфекциясымен байланысты ауруханаға жатуына тікелей және тікелей емес әсері, вакцина енгізген соң екі жылдан кейін 64 %-дан (95 % СА: 49; 76) 80 %-ға дейін (95 % СА: 77; 83) ауытқыды. Осыған ұқсас Бразилияда, Австралияда және Сальвадорда жүргізілген зерттеулерде тиісінше 59%, 75% және 81%-ға төмендегені көрсетілген. Бұдан басқа, кез келген себептен туындаған диареяда ауруханаға жатқызуға ықпалы вакцина енгізген соң екі жылдан кейін ауруханаға жатуының 29–37%-ға азаюы Латын Америкасында жүргізілген үш зерттеуде көрсетілген.

*§ЕСКЕРТУ: Әсерінің зерттеулері ауру мен вакцинацияның арасындағы себеп-салдарлық байланысты емес, уақытша әсерін анықтауға арналған. Сондай-ақ ауырудың табиғи ауытқулары бақыланған уақыттық әсерге ықпалы болуы мүмкін.*

**Қолданылуы**

- балаларда өмірінің 6 апталығынан бастап 24 апталыққа дейін ротавирусты гастроэнтериттің немесе ротавирусты инфекциялардың профилактикасы үшін белсенді иммунизация

**Қолдану тәсілі және дозалары**

*Дозалау режимі*

Вакцинация курсы екі дозадан тұрады. Бірінші дозаны 6 апталық уақыттан бастап енгізуге болады. Доза енгізу аралығы 4 аптадан кем болмауы тиіс. Дұрысы вакцинация курсын 16 апталық кезіне дейін жүргізу керек, бірақ 24 апталық кезіне дейін аяқтау керек.

Ротарикс® вакцинасын жүктіліктің 27 апталық мерзімінен кейін шала туылған балаларға да сол режимде енгізуге болады.

Клиникалық зерттеулерде сирек жағдайларда нәрестенің вакцинаны түкіріп немесе құсып тастағаны байқалды, мұндайда вакцинаның қосымша дозасы енгізілген жоқ. Сонда да, егер нәресте вакцина дозасының көп бөлігін түкіріп немесе құсып тастаса, нәрестеге вакцинация жүргізудің сол кезінде дереу вакцинаның қосымша дозасын беруге болады.

Ротарикс® вакцинасының бірінші дозасын алған емшек жасындағы балалар үшін Ротарикс® вакцинациясын екі дозалы режимде аяқтау ұсынылады. Ротарикс® вакцинасын бірінші доза ретінде, ал ротавирусты инфекцияның профилактикасы үшін басқа вакцинаны екінші доза ретінде немесе керісінше енгізгенде қауіпсіздігі, иммуногенділігі немесе тиімділігі бойынша деректер жоқ.

*Балалар*

Ротарикс® вакцинасын 24 аптадан асқан сәбилерде қолдануға болмайды.

*Қолдану әдісі*

Ротарикс® вакцинасы тек **ішуге ғана арналған.**

**Ротарикс® вакцинасын** **қандай жағдайда болмасын инъекциялық жолмен енгізуге болмайды!**

*Пайдаланылуы жөніндегі нұсқаулық*

Вакцина **пероральді** қабылдауға арналған, көзге көрінетін бөлшектері жоқ, мөлдір, түссіз сұйықтық түрінде берілген. Кез келген бөгде қатты зат және/немесе аномальді физикалық күйі анықталған жағдайда вакцинаны қолданудан бас тартыңыз.

Вакцина пайдалануға дайын (қалпына келтіру немесе сұйылту қажет емес).

Вакцина қандай да бір басқа вакциналармен немесе ерітінділермен араластырылмауы тиіс.

Пайдаланылмаған вакцина және/немесе пайдаланылған сықпа және қалпақша биологиялық материалдарға арналған жергілікті талаптарға сай утилизациялануы тиіс.

*Пероральді аппликатордан вакцина енгізу бойынша нұсқаулық:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Описание: Описание: #°  Пероральді аппликатордың  қорғаныш  қалпақшасы | Описание: Описание: ° | Описание: Описание: ° |
| 1. Пероральді  аппликатордан қорғағыш қалпағын алып тастаңыз. | 2. Бұл вакцина тек ішуге арналған. Нәрестені жартылай күйде жатқызып отырғызған жөн. Пероральді  аппликатордың ішіндегісінің бәрін ішке (нәрестенің аузына ұрттың ішкі жағына бағыттап) енгізіңіз. | 3. Инъекциялық жолмен енгізуге болмайды. |

*Вакцинаны сықпадан енгізу бойынша нұсқаулық:*

|  |  |
| --- | --- |
| **А. Ротарикc® вакцинасын қолданғанға дейін Сіз не білуіңіз керек** | Туба |
| * Жарамдылық мерзімін тексеріңіз. | Жарғақша  Сықпа  Қалпақша  Жүзі |
| * Сықпаның бүлінбегендігіне немесе осыған дейін ашылмағандығына көз жеткізіңіз. |
| * Сұйықтықтың мөлдір және түссіз, қандай да бір көрінетін бөлшектерсіз болуына көз жеткізіңіз. |
| Егер сіз қандай да бір ауытқуларды байқасаңыз, вакцинаны пайдаланбаңыз. |
| * Бұл вакцинаны сықпадан тікелей ішке қабылдайды. |
| * Вакцина қолдануға дайын – оны қандай да бір затпен араластыру қажет емес. |

|  |  |
| --- | --- |
| **В. Сықпаны дайындау** |  |
| **1. Қалпақшаны шешу** |  |
| * Қалпақшаны сақтаңыз – ол сізге жарғақшаны тесу үшін керек болады. |
| * Сықпаны тіке күйінде ұстаңыз. |
| **2. Ішіндегі сұйықтықты шығару үшін сықпаның жоғарғы бөлігін саусақпен бірнеше рет шертіңіз.** |
| * Саусақпен жарғақшадан сәл төмен шерте отырып, сықпаның ең жұқа жерінен сұйықтықты шығарыңыз. |
| **3. Қалпақшаның сықпаны ашуға арналған қалпы** | Жүзі  Жарғақша |
| * Сықпаны тіке күйінде ұстаңыз. |
| * Сықпаны жақтауларынан ұстаңыз. |
| * Қалпақшаның төбесіндегі ортасында кішкентай жүзі бар. |
| * Қалпақшаны төңкеріңіз (180º-ға). |
| **4. Сықпаны ашу** | Қалпақшаны төмен қарай басу |
| * Қалпақшаны жан-жаққа бұрмаңыз. * Жарғақшаны тесу үшін қалпақшаны төмен қарай басу керек. |
| * Содан соң қалпақшаны көтеріңіз. |

|  |  |
| --- | --- |
| **С. Сықпаның дұрыс ашылуын тексеру** |  |
| **1. Жарғақшаның тесілуін тексеріңіз** | Саңылауы |
| * Сықпаның жоғарғы бөлігінде саңылау болуы тиіс. |
| **2. Егер жарғақша тесілмесе не істеу керек** |
| * Егер жарғақша тесілмесе, В бөліміне оралыңыз және 2, 3 және 4 сатыларын қайталаңыз. |

|  |  |
| --- | --- |
| **D. Вакцинаны қолдану** |  |
| * Сықпаны ашқаннан кейін сұйықтықтың мөлдірлігіне және құрамында көрінетін бөлшектер жоғына көз жеткізіңіз.   Егер сіз қандай да бір ауытқуларды байқасаңыз, вакцинаны пайдаланбаңыз. | **Тек ішке қабылдауға арналған** |
| * Вакцинаны дереу қолдану керек. |
| 1. **Вакцина қабылдау кезіндегі баланың қалпы** |
| * Бала сәл шалқайып отырған күйде болуы тиіс. |
| 1. **Вакцина енгізу** |
| * Баланың ауыз қуысына - ұртының ішкі бетіне қарай сұйықтықты мұқият сығыңыз. |
| * Вакцинаны түгел шығару үшін Сізден сықпаны бірнеше рет басу талап етілуі мүмкін – сықпа ұшында сұйықтықтың тамшысы қалуы мүмкін — бұл қалыпты жағдай. |

**Жағымсыз әсерлері**

***Қауіпсіздік бейініне қысқаша шолу***

Төменде келтірілген қауіпсіздік бейіні Ротарикс® вакцинасын сұйық және лиофилизацияланған түрінде қолданғанда жүргізілген клиникалық зерттеулер деректеріне негізделген.

Негізінен, төрт клиникалық зерттеулерде Ротарикс® вакцинасының шамамен 3800 дозасын сұйық түрінде емшек жасындағы 1900-ге жуық балаға енгізілді. Бұл зерттеулерде сұйық түрдегіні қолданғандағы қауіпсіздік бейіні вакцинаны лиофилизацияланған түрде қолданудағы осындаймен салыстырарлық болғаны көрсетілді.

Негізінен жиырма үш клиникалық зерттеулерде шамамен Ротарикс® вакцинасының 106 000 дозасы (сұйық немесе лиофилизацияланған түрінде) емшек жасындағы шамамен 51 000 балаға енгізілді.

Ротарикс® вакцинасы жеке дара қолданылатын (басқа стандартты балалар вакцинасын енгізу кейінге қалдырылды) үш плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеулерде (Финляндияда, Үндістанда және Бангладеште жүргізілген) Ротарикс® тобындағы балаларда плацебо тобымен салыстырғанда диарея, құсу, тәбеттің жойылуы, қызба, ашушаңдық, жөтел/тұмау сияқты сұралған (деректер вакцинациядан кейін 8 күн ішінде жиналған) жағымсыз құбылыстардың кездесу жиілігі және ауырлығында елеулі айырмашылық болған жоқ. Екінші дозаны енгізгенде бұл құбылыстардың кездесу жиілігі немесе ауырлығы артқаны анықталмады.

Ротарикс® вакцинасын стандартты балалар вакциналарымен бір мезгілде енгізген зерттеулерді қоса, он жеті плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеулердің (Еуропада, Солтүстік Америкада, Латын Америкасында, Азия, Африкада жүргізілген) жиынтық талдауының деректерінде келесі жағымсыз реакциялар (деректерді вакцинациядан кейін 31 күн ішінде жинаған) мүмкіндігінше вакцинациямен байланысты деп бағаланған.

***Кесте түріндегі жағымсыз реакциялар тізімі***

Тіркелген жағымсыз реакциялар келесі кездесу жиілігіне сәйкес берілген:

Кездесу жиілігі келесі түрде тіркелген:

Өте жиі (≥ 1/10)

Жиі (≥ 1/100, < 1/10)

Жиі емес (≥ 1/1000, < 1/100)

Сирек (≥ 1/10000, < 1/1000)

Өте сирек: (< 1/10000)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ағзалар жүйесінің класы** | **Кездесу жиілігі** | **Жағымсыз реакциялар** |
| Асқазан-ішек жолдары тарапынан бұзылулар | Жиі | Диарея |
| Жиі емес | Іштің ауыруы, метеоризм |
| Өте сирек | Инвагинация |
| Жиілігі белгісіз \* | Гематохезия |
| Жиілігі белгісіз \* | Ауыр біріктірілген иммун тапшылығы бар (АБИТ) бар балалардағы вакцина вирусы бөлінетін гастроэнтерит |
| Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар | Жиі емес | Дерматит |
| Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар | Жиі | Ашушаңдық |
| Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар | Жиілігі белгісіз \* | Күні жетпей тым ерте туылған нәрестелердегі апноэ (жүктіліктің 28 аптасында және одан ерте туылған) |

\*Мәлімдеулердің өздігінен болу сипатына байланысты олардың кездесу жиілігін нақты бағалау мүмкін емес.

**Жеке дара жағымсыз реакциялардың сипаттамасы**

Инвагинация Бірнеше елде жүргізілген қауіпсіздік зерттеулерінің бақылау деректері ішек инвагинациясының жоғары қаупі, негізінен вакцинациядан кейінгі 7 күн ішінде, ротавирусты инфекцияның профилактикасына арналған вакцинамен байланыстылығын айғақтайды,.

Жылына 100 000 балаға (бір жасқа дейінгі жастағы) тиісінше 33–101  жағдайды құрайтын кездесудің фондық жиілігімен салыстырғанда АҚШ және Австралияда емшек жасындағы 100 000 балаға қосымша 6-ға дейінгі жағдай анықталды.

Екінші доза енгізуден кейін қауіптің аз артуының шектеулі дәлелі бар.

Ұзағырақ бақылау кезеңі негізінде ротавирусты инфекцияның профилактикасына арналған вакциналар ішек инвагинациясы кездесуінің жалпы жиілігіне әсер ететін-етпейтіні түсініксіз қалып отыр.

**Пациенттердің басқа да ерекше топтары**

Шала туылған балалардағы қауіпсіздігі

Жүктіліктің 27–36 аптасында туылған 670 шала туған балалар клиникалық зерттеулерде Ротарикс®вакцинасын лиофилизацияланған түрде және

339 бала плацебо алған. Бірінші дозасы туғаннан кейін 6 аптадан соң енгізілді. Плацебо алған 6,8 % балалармен салыстырғанда күрделі жағымсыз құбылыстар Ротарикс® вакцинасын алған 5,1 % балаларда анықталды. Басқа да жағымсыз құбылыстардың осылай даму жиілігі Ротарикс® және плацебо алған балаларда анықталды. Ішек инвагинациясы жағдайы анықталмады.

АИТВ-инфекциясы бар емшек жасындағы балалардағы қауіпсіздігі (адам иммун тапшылығы вирусы)

АИТВ-инфекциясы бар 100 бала клиникалық зерттеулерде Ротарикс® вакцинасын лиофилизацияланған түрде немесе плацебо қабылдаған. Ротарикс® және плацебо қабылдаған балалардағы қауіпсіздік бейіні бірдей болды.

**Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- вакцинаның кез келген компонентіне немесе белсенді затына аса жоғары сезімталдық

- ротавирусты инфекция профилактикасына арналған вакцинасын бұдан бұрын қолданғаннан кейінгі кездегі белгілі аса жоғары сезімталдық

- анамнездегі ішектің инвагинациясы (ішек бітелісі)

- асқазан-ішек жолының операция жасалмаған, іштен туа болған кемістігі (мықын ішегінің дивертикулы), ол оның бітелісін тудыруы мүмкін

- біріктірілген иммун тапшылық синдромы айқын балалар

- фруктоза жағымсыздығы, глюкоза және галактоза мальабсорбциясы немесе сахараза-изомальтаза жеткіліксіздігінің сирек тұқым қуалайтын бұзылулары бар пациенттер.   
Ротарикс® вакцинациясын қызбамен қатар жүретін жедел ауыр аурулары бар пациенттерде кейінге қалдыру керек. Елеусіз инфекция болуы иммунизация үшін қарсы көрсетілім емес.

Диареясы немесе құсуы бар пациенттерде Ротарикс® вакцинациясын кейінге қалдыру керек.

**Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Ротарикс® вакцинасын кез келген келесі бір валентті немесе біріктірілген вакциналармен [алтывалентті вакцинаны қоса (DTPa-HBV-IPV/Hib)] бір мезгілде енгізуге болады: күл, сіреспе және көкжөтел (тұтасжасушалы) (DTPw) профилактикасына арналған вакцина, күл, сіреспе және көкжөтел (ацеллюлярлық) (DTPa) профилактикасына арналған вакцина, b типті (Hib) Haemophilus influenzaе туындайтын инфекцияның профилактикасына арналған вакцина, полиомиелит профилактикасына арналған белсенділігі жойылған (IPV) вакцина, гепатит В (HBV) профилактикасына арналған вакцина, пневмококк инфекциясының профилактикасына арналған конъюгацияланған вакцина және C серотобының *Neisseria meningitidis* туындағанменингококк инфекциясының профилактикасына арналған конъюгацияланған вакцина. Клиникалық зерттеулерде енгізілген вакцинаның иммундық жауабы және қауіпсіздік бейіні өзгермегені көрсетілді.

Ротарикс® вакцинасын және ішке қабылдауға арналған полиомиелит профилактикасына арналған вакцинаны (OPV) бір мезгілде қолдану полиомиелит вирусы антигенінің иммундық жауабына әсер етпейді. OPV бір мезгілде қолдану ротавирусты инфекция профилактикасына арналған вакцинаға иммундық жауапты аздап төмендетуі мүмкіндігі болса да, бір мезгілде Ротарикс® вакцинасын және OPV алған 4200-ден астам адам қатыстырылған клиникалық зерттеулерде ауыр ротавирусты гастроэнтериттен клиникалық қорғану сақталатындығы көрсетілді. Вакцинацияға дейін де, одан кейін де баланың тамақ ішуімен немесе сұйық қабылдауына байланысты шектеулер жоқ.

**Айрықша нұсқаулар**

Тиісті клиникалық практикаға, әсіресе қолдануға болмайтын жағдайларға қатысты, вакцинация алдында анамнез жинау және клиникалық зерттеулер жүргізу кіреді.

Асқазан-ішек жолдары аурулары бар немесе өсуінің іркілуі бар емшек жасындағы балаларда Ротарикс® вакцинасының тиімділігі және қауіпсіздігі бойынша деректер жоқ. Дәрігер пікірі бойынша, вакцинацияны кейінге қалдыру жоғары қауіпке әкелуі мүмкін емшек жасындағы балаларда Ротарикс® вакцинациясын сақтықпен жүргізу керек,.

Қауіпсіздік зерттеулерін бақылау деректері, әсіресе ротавирусты инфекция профилактикасына арналған вакцинациядан кейін 7 күн бойы инвагинация қаупі жоғарылығын айғақтайтындықтан, сақтық шаралары ретінде, медицина қызметкерлері инвагинация симптомдары (іштің қатты ауыруы, қоймастан құсу, қанды нәжіс, іштің кебуі және/немесе дене температурасының жоғарылығы) болуы белгілеріне тексеру өтуі тиіс («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

Ата-аналар/қамқоршылар бұндай симптомдар туралы өзінің емдеуші дәрігеріне дереу хабарлау қажеттігі туралы хабардар болуы тиіс.

Инвагинацияға бейімі бар балалардағы деректерді «Қолдануға болмайтын жағдайлар» бөлімінен қараңыз.

Симптомдары жоқ немесе жеңіл дәрежедегі симптомдармен жүретін АИТВ-инфекциясының Ротарикс® вакцинациясының тиімділігі немесе қауіпсіздігіне әсер етуі күтілмейді. Симптомдары жоқ немесе жеңіл дәрежедегі симптомдармен жүретін АИТВ-оң емшек жасындағы сәбилердің шектеулі саны қатыстырылған клиникалық зерттеулерде қауіпсіздігіне байланысты анық мәселелер жоқтығы көрсетілді («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

Белгілі немесе күдік болған иммун тапшылығы бар балаларда Ротарикс® вакцинасын қолдану болжамды пайдасын және қаупін мұқият бағалауға негізделуі тиіс.

Вакцинациядан кейін вакциналық вирустың нәжіспен бөлінуі жүретіні белгілі, ең жоғары бөлінуі шамамен жетінші күнге дәл келеді. ИФА көмегімен анықталатын вирустық антиген бөлшектері бірінші доза енгізілгеннен кейін нәжіс үлгілерінің шамамен 50%-да және екінші доза енгізілгеннен кейін үлгілердің 4%-да анықталды. Бұл үлгілерді тірі вакциндық штаммдар болуына талдағанда үлгілердің тек 17% -ы ғана оң нәтиже берді. Екі салыстырмалы бақыланатын зерттеулерде сұйық түрдегі Ротарикс® вакцинациясынан кейін вакциналық вирус бөлінуі лиофилизацияланған түрдегі Ротарикс® вакцинациясынан кейін анықталған осындаймен салыстырарлық болды.

Вакцинация жүргізілгендермен қарым-қатынаста болған серонегативті адамдарға қандай да бір клиникалық симптомдарынсыз бөлінген вакциналық вирус берілу жағдайлары анықталды.

Ротарикс® препаратын қатерлі жаңа түзілімдері немесе иммунитет бұзылуының басқа түрлері, иммун тапшылығы бар, немесе иммуносупрессиялық емдеу қабылдап жүрген адамдармен тығыз қарым-қатынастағы балаларда сақтықпен қолдану керек.

Жуырда вакцинация жүргізілгендермен қарым-қатынаста болған адамдар жеке гигиенаны сақтауы тиіс (мысалы, нәрестенің жаялықтарын ауыстырған соң қолды жуу).

Апноэ дамуының потенциалды қаупін ескеру керек және күні жетпей тым ерте туылған (жүктіліктің 28 аптасында және одан ерте туылған), әсіресе анамнезінде тыныс алу жүйесінің жетілмеуі бар нәрестелерде алғашқы иммунизация курсын жүргізуде 48-72 сағат ішінде тыныс алуға мониторинг жүргізілуі қажет.

Балалардың бұл тобында вакцинация пайдасы жоғары болғандықтан вакцинацияны тоқтатуға немесе кейінге қалдыруға болмайды.

Қорғаныш иммундық жауап вакцинация жүргізілген балалардың бәрінде дамымауы мүмкін («Фармакодинамикасы» бөлімін қараңыз).

Ротарикс® вакцинасының клиникалық зерттеулерде тексерілмеген, ротавирустың басқа штаммдарына қатысты қамтамасыз етуі мүмкін қорғаныш дәрежесі қазіргі уақытта белгісіз. Тиімділігі бойынша деректер алынған клиникалық зерттеулер Еуропада, Орталық және Оңтүстік Америкада, Африка және Азияда жүргізілген («Фармакодинамикасы» бөлімін қараңыз).

Ротарикс® ротавирустан айырмашылығы бар басқа патогендік микроорганизмдерден туындаған гастроэнтериттен қорғай алмайды.

Вирус әсерінен кейін профилактикаға арналған Ротарикс® вакцинасын қолдану бойынша деректер жоқ.

**Ротарикс® вакцинасын** **қандай жағдайда болмасын инъекциялық жолмен енгізуге болмайды.**

Вакцина құрамында қосымша зат ретіндегі сахароза бар. Сирек тұқым қуалайтын фруктоза жағымсыздығының бұзылулары, глюкоза және галактозаның мальабсорбциясы немесе сахараза-изомальтазды жеткіліксіздігі бар пациенттерге бұл вакцинаны қолдануға болмайды.

*Жүктілік және лактация кезеңі*

Ротарикс® вакцинасы ересектерге қолдануға арналмаған. Жүктілік уақытында және емшек емізу кезеңінде Ротарикс® вакцинасын қолдану бойынша деректер жоқ.

Клиникалық зерттеулерде алынған деректер негізінде емшек емізу Ротарикс® вакцинасымен қамтамасыз етілетін ротавирусты гастроэнтериттен қорғанысты төмендетпейді. Демек, емшекпен емізуді вакцинацияның барлық курсы бойына жалғастыруға болады.

*Көлік құралдарын және басқа да қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Вакцинация жасалатын адамдар санатына қатысы жоқ.

**Артық дозалануы**

Артық дозалануының бірнеше жағдайлары жөнінде хабарланған. Негізінен бұл жағдайларда сипатталған жағымсыз әсерлер бейіні Ротарикс® препаратының ұсынылған дозасын қолданудан кейінгі осындаймен ұқсас болды.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

Ішуге арналған суспензия. 1.5 мл (1 доза) препараттан сыйымдылығы 3 мл қорғаныш жарғақшасы бар қысылатын полиэтилен сықпаға құйылады.

1 немесе 10 сықпадан медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

**Сақтау шарттары**

+2 ºС-ден +8 ºС-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды!

Жарықтан қорғау үшін түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

+2 ºС-ден + 8ºС-ге дейінгі температурада тасымалдау керек.

+37 ºС температурада 7 күннен асырмай немесе +25 ºС температурада бір айдан асырмай тасымалдауға рұқсат етіледі.

**Сақтау мерзімі**

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы (тек мамандандырылған мекемеде қолдану үшін)

**Өндіруші**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия

(Rue de l'Institut, 89, B-1330 Rixensart, Belgium)

**Тіркеу куәлігінің иесі**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгия

(Rue de l'Institut, 89, B-1330 Rixensart, Belgium)

*Ротарикс «ГлаксоСмитКляйн» компаниясы тобының тіркелген тауарлық белгісі болып табылады*

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері***

«ГСК Қазақстан» ЖШС

050059, Алматы қ., Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы, 273

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды пошта: ru.safety@gsk.com

|  |
| --- |
| Медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулықты  www.ndda.kz сайтынан да қараңыз |