

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ambirix injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Hepatit A- (inaktiverat) och hepatit B- (rDNA) vaccin (adsorberat).

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (1 ml innehåller)

Hepatit A-virus (inaktiverat) ^{1,2}	720 ELISA-enheter
Hepatit B-ytantigen (rDNA) ^{3,4}	20 mikrogram

¹Producerat i humana diploidceller (MRC-5)

² Adsorberat på hydratiserad aluminiumhydroxid	0,05 milligram Al ³⁺
---	---------------------------------

³Producerat i jästceller (*Saccharomyces cerevisiae*) med rekombinant DNA-teknologi

⁴ Adsorberat på aluminiumfosfat	0,4 milligram Al ³⁺
--	--------------------------------

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension

Ambirix är en mjölkaktig vit suspension.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ambirix är avsett till icke immuna barn och ungdomar från 1 till och med 15 års ålder för skydd mot hepatit A- och hepatit B-infektion.

Skydd mot hepatit B-infektion kan inte alltid påräknas förrän efter andra dosen (se avsnitt 5.1)

Därför:

- bör Ambirix endast användas då relativt låg risk för hepatit B-infektion föreligger under pågående grundvaccination
- rekommenderas att Ambirix ska ges under förhållanden där man kan försäkra sig om att 2-dos schemat kommer att fullföljas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En dos på 1 ml rekommenderas till personer från 1 års ålder upp till och med 15 års ålder.

- Schema för primärvaccinering

Standardschema för primärvaccinering består av två doser, den första administreras vid ett bestämt datum och den andra mellan 6 och 12 månader efter den första dosen.

Det rekommenderade schemat bör följas. När vaccinationen väl påbörjats bör den slutföras med samma vaccin.

- Boosterdos

När boosterdos av hepatit A och/eller hepatit B önskas kan ett monovalent eller kombinerat vaccin ges. Säkerhet och immunogenitet har inte utvärderats för Ambirix givet som boosterdos efter primärvaccination om 2 doser.

Antikroppstitrar för anti-hepatit B-ytantigen (anti-HBs) och anti-hepatit A-virus (anti-HAV) som observerats efter primärimmunisering med Ambirix ligger inom samma område som observerats med de monovalenta hepatit A- och B-vaccinerna. Allmänna riktlinjer för boostervaccination kan därför ges utifrån erfarenheter med de monovalenta vaccinerna.

Hepatit B

Behovet av en boosterdos av hepatit B-vaccin hos friska individer efter en full primärimmunisering har inte fastställts. I vissa officiella vaccinationsprogram rekommenderas för närvarande en boosterdos av hepatit B-vaccin och dessa bör beaktas.

För vissa kategorier av individer som riskerar utsättas för HBV (t.ex. hemodialyspatienter eller patienter med nedsatt immunförsvar) bör speciell uppmärksamhet iakttas för att

försäkra att en skyddande antikroppstiter på ≥ 10 mIE/ml upprätthålls.

Hepatit A

Det är ännu inte helt fastlagt om immunkompetenta individer som har svarat på hepatit A-vaccination behöver boosterdosor eftersom skydd i frånvaro av detekterbara antikroppstitrar kan vara tillgodosett genom immunologiskt minne. Riktlinjer för boostring baseras på antagandet att antikroppar krävs för skydd.

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för Ambirix till barn yngre än 1 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Ambirix är avsett för intramuskulär injektion, i deltoideusmuskeln. Dock kan den ges anterolateralt i låret hos mycket små barn om det föredras.

Vaccinet kan undantagsvis administreras subkutant till patienter med trombocytopeni eller andra blödningssjukdomar. Detta administreringsätt kan emellertid resultera i suboptimalt immunsvär på vaccinet (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller neomycin.

Överkänslighet efter tidigare administrering av hepatit A- och/eller hepatit B-vaccin.

Som med andra vacciner ska administrering av Ambirix uppskjutas vid akut sjukdom med hög feber.

4.4 Varningar och försiktighet

Som med alla vacciner för injektion ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas tillgänglig i händelse av sällsynta anafylaktiska reaktioner efter administrering av vaccinet.

Synkope (svimning) kan inträffa efter eller till och med före vaccination, framför allt hos ungdomar, som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synrubbning, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

Det är möjligt att patienter kan befinna sig inom inkubationstiden för hepatit A- eller hepatit B-infektion vid tidpunkten för vaccinering. Det är inte känt om Ambirix i sådana fall skyddar mot hepatit A och hepatit B.

Vaccinet skyddar inte mot infektion orsakad av andra agens som hepatit C och hepatit E och andra patogener som infekterar levern.

Ambirix rekommenderas inte som profylax efter exponering (t.ex. skada efter nålstick).

Om ett snabbt skydd mot hepatit B behövs, rekommenderas standardschemat på 3 doser av det kombinerade vaccinet som innehåller 360 ELISA-enheter av formalininaktiverat hepatit A-virus och 10 mikrogram av rekombinant hepatit B-ytantigen. Detta är för att en högre andel är skyddade i intervallet mellan andra och tredje dosen av kombinationsvaccinet som ges med tre doser än efter en dos av Ambirix. Denna skillnad finns inte efter den andra dosen av Ambirix (se avsnitt 5.1 för ytterligare information angående seroprotektionsfrekvens).

Det rekommenderas att 2-dos-schemat för Ambirix fullföljs innan sexuell debut.

Vaccinet har inte testats på patienter med försvagat immunsystem. Hemodialyspatienter och patienter med nedsatt immunförsvar uppnår eventuellt inte tillräckliga anti-HAV- och-anti HBs-antikroppar efter primärimmunisering.

Då intradermal injektion eller intramuskulär administrering i glutealmuskeln kan leda till suboptimalt svar på vaccinet ska dessa administreringssätt undvikas. Ambirix kan dock undantagsvis administreras subkutant till personer med trombocytopeni eller blödningsrubbingar eftersom blödning kan uppstå efter intramuskulär administrering till dessa patienter.

AMBIRIX FÅR UNDER INGA OMSTÄNDIGHETER ADMINISTRERAS INTRAVASKULÄRT.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data finns inte framtaget för samtidig administrering av Ambirix och specifikt hepatit A-immunglobulin eller hepatit B-immunglobulin. När monovalenta hepatit A- och hepatit B-vacciner administrerades samtidigt med specifika immunglobuliner fanns det ingen effekt på frekvensen av serokonversion. Samtidig administrering av immunoglobulin kan resultera i lägre antikroppstitrar.

När Ambirix administrerades samtidigt med, men som en separat injektion till ett kombinerat difteri, tetanus, acellulärt pertussis, inaktiverad poliomyelit och *Haemophilus influenzae* typ b-vaccin (DTPa-IPV+Hib) eller med ett kombinerat mässling-påssjuka-röda hund-vaccin under det andra levnadsåret, var immunsvaren för alla antigen tillfredsställande (se avsnitt 5.1).

Samtidig administrering av Ambirix och andra vacciner än de ovan nämnda har inte studerats. Därför rekommenderas att Ambirix inte ges samtidigt med andra vacciner om det inte är absolut nödvändigt.

Samtidigt administrerade vacciner bör alltid ges vid separata injektionsställen och företrädesvis i olika extremiteter.

Det kan förväntas att patienter som får immunosuppressiv behandling eller patienter med nedsatt immunförsvar eventuellt inte uppnår ett adekvat svar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ambirix kan användas under graviditet endast om absolut nödvändigt och när de möjliga fördelarna överväger de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Ambirix ska endast användas under amning när de möjliga fördelarna överväger de potentiella riskerna.

Fertilitet

Inga fertilitetsdata finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ambirix har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier har 2029 doser av Ambirix givits till 1027 personer från 1 års ålder upp till och med 15 års ålder. I två jämförande studier på personer i åldrarna 1-15 år var incidensen av lokala och förväntade allmänna symtom efter ett tvådosprogram med Ambirix liknande de som uppträdde med ett tredosprogram med

kombinationsvaccin innehållande 360 ELISA-enheter av HAV och 10 µg av HB-antigen.

De vanligaste biverkningarna som rapporterats efter administrering av Ambirix var smärta och trötthet vilka uppträdde med en frekvens per dos på ungefär 50% respektive 30%.

Lista över biverkningar

Lokala och allmänna biverkningar som rapporterats efter primärvaccination med Ambirix var kategoriserade i frekvenser.

Rapporterade biverkningar definieras enligt följande frekvenser:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$

Följande biverkningar rapporterades i kliniska studier med Ambirix.

- **Kliniska studier**

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: aptitlöshet

Psykiska störningar

Mycket vanliga: irritabilitet

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Vanliga: dåsighet

Magtarmkanalen

Vanliga: gastrointestinala symtom

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: trötthet, smärta och rodnad vid injektionsstället

Vanliga: feber, svullnad vid injektionsstället

Följande biverkningar har dessutom rapporterats i kliniska studier med andra kombinerade hepatit A och hepatit B vacciner från GlaxoSmithKline (givna enligt ett 3- eller 4-dosschema).

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: övre luftvägsinfektion

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: lymfadenopati

Centrala och perifera nervsystemet

Ovanliga: yrsel

Sällsynta: parestesier

Blodkärl

Sällsynta: hypotoni

Magtarmkanalen

Vanliga: diarré, illamående

Sällsynta: kräkningar, buksmärta*

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: klåda, utslag

Mycket sällsynta: urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ovanliga: myalgi

Sällsynta: artralgi

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Vanliga: sjukdomskänsla, reaktion vid injektionsstället

Sällsynta: frossa, influensaliknande symtom

*avser biverkningar observerade i kliniska studier med beredningsformen avsedd för barn

- **Uppföljning efter lansering**

Eftersom dessa biverkningar rapporterats frivilligt går det inte att med säkerhet beräkna frekvensen.

Följande biverkningar har rapporterats i samband med vaccination av Ambirix efter lansering.

Immunsystemet

Allergiska reaktioner inkluderande anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner

Centrala och perifera nervsystemet

Synkope eller vasovagala reaktioner på injektionen, lokal hypestesi

Följande biverkningar har även rapporterats efter omfattande användning av antingen kombinerade hepatit A- och hepatit

B-vacciner eller monovalenta hepatit A- och/eller hepatit B-vacciner från GlaxoSmithKline:

Infektioner och infestationer

Meningit

Blodet och lymfsystemet

Trombocytopenisk purpura, trombocytopeni

Immunsystemet

Allergiska reaktioner inkluderande symtom liknande serumsjuka, angioneurotiskt ödem

Centrala och perifera nervsystemet

Multipel skleros, encefalit, encefalopati, polyneurit såsom Guillain Barrés syndrom (med uppåtstigande paralyt), myelit, krampanfall, förlamning, facialis pares, neurit, optikusneurit, neuropati

Blodkärl

Vaskulit

Lever och gallvägar

Avvikande leverfunktionsvärden

Hud och subkutan vävnad

Erythema multiforme, lichen planus

Muskuloskeletal systemet och bindväv

Artrit, muskelsvaghet

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Omedelbar smärta vid injektionsstället, sveda och brännande känsla

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Fall av överdosering med kombinerade hepatit A- och hepatit B-vacciner från GlaxoSmithKline har rapporterats vid uppföljning efter lansering. De biverkningar som rapporterats vid överdosering liknar de som rapporterats vid rekommenderad administrering av vaccinet.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner, Hepatit-vacciner, ATC kod J07BC20.

Verkningsmekanism

Ambirix ger immunitet mot HAV- och HBV-infektion genom inducering av specifika anti-HAV- och anti-HBs-antikroppar.

Kliniska studier

I kliniska studier på personer från 1 till och med 15 års ålder var andelen seropositiva för anti-HAV-antikroppar 99,1% en månad efter den första dosen och 100% efter den andra dosen given efter 6 månader (dvs månad 7). Andelen seropositiva för anti-HBs-antikroppar var 74,2% en månad efter den första dosen och 100% efter den andra dosen given efter 6 månader (dvs månad 7). Seroprotektiva nivåer för anti-HBs (titer ≥ 10 mIE/ml) vid dessa tidpunkter uppnåddes i 37,4% respektive 98,2% av fallen.

I en jämförande studie som utförts på personer i åldrarna från 12 till och med 15 år, fick 142 två doser med Ambirix och 147 fick det kombinerade 3-dos standardvaccinet. Det senare innehöll 360 ELISA-enheter formalininaktiverat hepatit A-virus och 10 mikrogram rekombinant hepatit B-ytantigen. För de 289 personerna som utvärderades för immunogenitet var seroprotektionsnivån (SP i nedan tabell) för hepatit B signifikant högre vid månad 2 och 6 med 3-dosvaccinet än med Ambirix.

Vaccingrupp	Anti-HBs Månad 2 SP (%)	Anti-HBs Månad 6 SP (%)	Anti-HBs Månad 7 SP (%)
Ambirix	38	68,3	97,9
Kombinerat HAB-vaccin (360/10)	85,6	98,0	100

Immunsvaret erhållna en månad efter fullföljd vaccinationskur (dvs vid månad 7) i en jämförande klinisk studie med barn i åldrarna 1-11 år presenteras i följande tabell. Resultat rapporterade i den

jämförande studien utförd på 12-15 åringar visas också. I båda studier fick personerna antingen 2-dosschemat med Ambirix eller 3-dosschemat med kombinationsvaccinet innehållande 360 ELISA-enheter formalininaktiverat hepatit A-virus och 10 mikrogram rekombinant hepatit B-ytantigen.

Åldersgrup p	Vaccingru pp	Anti-HAV		Anti-HBs	
		N	S+ (%)	N	SP (%)
1-5 år	Ambirix	98	100	98	98
	Kombinera t HAB-vacci n (360/10)	92	100	92	100
6-11 år	Ambirix	103	100	103	99
	Kombinera t HAB-vacci n (360/10)	96	100	96	100
12-15 år	Ambirix	142	100	142	97,9
	Kombinera t HAB-vacci n (360/10)	147	100	147	100

I en klinisk studie fick 102 personer i åldrarna från 12 år upp till och med 15 år den andra dosen Ambirix vid månad 12. Andelen seropositiva för anti-HAV 99,0% och för anti-HBs 99,0% vid månad 13 med en seroprotektionsnivå på 97,0%.

10 år efter start av vaccination med Ambirix till barn i åldrarna 1-15 år enligt 0, 6 månaders-schemat hade alla personer som följdes upp kvarvarande nivåer av anti-HAV-antikroppar ≥ 15 mIE/ml. Vid samma tidpunkt var andelen med anti-HBs-antikroppar ≥ 10 mIE/ml hos personer som var i åldrarna 1-11 år eller 12-15 år när första dosen gavs 77,3% respektive 85,9%. Hos personer som var i åldrarna 12-15 år vid primärvaccination var koncentrationerna av anti-HAV- och anti-HBs-antikroppar jämförbara mellan grupperna som hade fått Ambirix eller ett kombinerat HAB-vaccin (innehåll enligt ovan) enligt 3-dos schemat.

6 år efter vaccination med Ambirix till barn i åldrarna 12-15 år enligt 0, 6 månaders- eller 0, 12 månaders-schemat hade alla personer som följdes upp kvarvarande nivåer av anti-HAV-antikroppar ≥ 15 mIE/ml. Vid samma tidpunkt var andelen med anti-HBs-antikroppar ≥ 10 mIE/ml hos personer som vaccinerats enligt 0, 6 månaders- eller 0, 12 månaders-schemat 84,8% respektive 92,9%.

När första dosen av Ambirix gavs åtföljande av en boosterdos med ett kombinerat difteri-, tetanus-, acellulärt pertussis-, inaktiverad poliomyelit- och *Haemophilus influenzae* typ b-vaccin (DTPa-IPV+Hib) eller med första dosen av ett kombinerat mässling-påssjuka-röda hund-vaccin under andra levnadsåret var immunsvaren på alla antigen tillfredsställande.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse icke-kliniska studier avseende säkerhet visade inte några särskilda risker för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

För adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml suspension i en förfylld spruta (typ I glas) med kolvring (butyl).

Förpackningar om 1 eller 10 förfyllda sprutor med eller utan nålar och förpackning om 50 förfyllda sprutor utan nålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid förvaring kan en vit, fin bottensats med ett klart färglöst skikt ovanför observeras.

Före administrering ska vaccinet resuspenderas till en homogen, grumlig vit suspension.

Instruktion för resuspension av vaccinet till en homogen, grumlig vit suspension

Vaccinet ska resuspenderas enligt nedan.

1. Håll sprutan upprätt med en hand.
2. Skaka sprutan genom att vända den upp och ner och sedan tillbaka igen.
3. Upprepa denna åtgärd kraftfullt under minst 15 sekunder.
4. Inspektera vaccinet igen:
 - a. Om vaccinet är en homogen, grumlig vit suspension är den klar att användas – suspensionen ska inte vara klar.

- b. Om vaccinet fortfarande inte är en homogen, grumlig vit suspension – upprepa genom att vända sprutan upp och ner och sedan tillbaka i ytterligare minst 15 sekunder – inspektera sedan igen.

Vaccinet ska inspekteras visuellt för främmande partiklar och/eller avvikande utseende innan administrering. Administrera inte vaccinet om något av detta observeras.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/224/001
EU/1/02/224/002
EU/1/02/224/003
EU/1/02/224/004
EU/1/02/224/005

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 30 augusti 2002
Förnyat godkännande: 20 juli 2012

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27/10/2017

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.