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

[1]Producerat i humana diploidceller (MRC-5)

[2]Adsorberat på hydratiserad aluminiumhydroxid	0,05 milligram Al^{3+}

[3]Producerat i jästceller (*Saccharomyces cerevisiae*) med rekombin ant 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 administreringssätt

Dosering

- Dos

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.

Långtidsdata beträffande skyddseffekten efter vaccination med Ambirix finns tillgängliga upp till 15 år efter vaccination (se avsnitt 5.1).

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 iakttagas 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 boosterdoser eftersom skydd i frånvaro av detekterbara antikroppstitrar kan vara tillgodosett genom immunologiskt minne. Riktlinjer för boostring baseras på antagandet att antikroppar krävs för skydd.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ambirix till barn yngre än 1 år har inte fastställts.
Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

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 administreringssätt kan emellertid resultera i suboptimalt immunsvar 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-antikropp ar 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 blödningsrubbningar eftersom blödning kan uppstå efter intramuskulär administrering till dessa patienter.

AMBIRIX FÅR UNDER INGA OMSTÄNDIGHETER ADMINISTRERAS INTRAVASKULÄRT.

Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Spårbarhet
För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

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:	≥1/10
Vanliga:	≥1/100 till <1/10
Mindre vanliga:	≥1/1 000 till <1/100
Sällsynta:	≥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 paralys), myelit, krampanfall, förlamning, facialis pares, neurit, optikusneurit, neuropati

Blodkärl
Vaskulit

Lever och gallvägar
Avvikande leverfunktionsvärden

Hud och subkutan vävnad
Erythema multiforme, lichen planus

Muskuloskeletala 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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

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
Immunsvar efter primärvaccination
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 mlE/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 HAB-standardvaccinet (0, 1 och 6 månader). 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. Immunsvaret som erhölls med Ambirix vid månad 7 (dvs. efter att vaccinationsserien hade slutförts) var non-inferior jämfört med svaret vid 3-dosvaccinet.

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

*innehållande 360 ELISA enheter formalininaktiverat hepatit A virus och 10 mikrogram rekombinant heptit B ytantigen

Immunsvar 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 HAB (360/10) innehållande 360 ELISA-enheter formalininaktiverat hepatit A-virus och 10 mikrogram rekombinant hepatit B-ytantigen.

Åldersgrupp	**Vaccingrupp**	**Anti-HAV**		**Anti-HBs**	
		N	**S+ (%)**	**N**	**SP (%)**
1-5 år	Ambirix	98	100	98	98
	Kombinerat HAB-vaccin (360/10)*	92	100	92	100
6-11 år	Ambirix	103	100	103	99
	Kombinerat	96	100	96	100

	HAB-vaccin (360/10)*				
12-15 år	Ambirix	142	100	142	97,9
	Kombinerat HAB-vaccin (360/10)*	147	100	147	100

*innehållande 360 ELISA enheter formalininaktiverat hepatit A virus och 10 mikrogram rekombinant heptit B ytantigen

Immunsvar efter primärvaccination med 0–12-månadersschema
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 var 99,0% och för anti-HBs 99,0% vid månad 13 med en seroprotektionsnivå på 97,0%.

Immunsvarets varaktighet
Immunsvarets varaktighet utvärderades hos barn upp till 15 år efter primärvaccination med Ambirix och visas i tabellen nedan.

År efter första vaccindosen	**Ålder vid primärvaccination**	**Schema (månad)**	**Anti-HAV**	**Anti-HBs**
			S+ (%)	**SP (%)**
6	12–15 år	0, 6	100	84,8
		0, 12	100	92,9
10	1–11 år	0, 6	100	77,3
15	12–15 år	0, 6	100	81,1

Efter 15 år hade barn som vaccinerats i åldern 12-15 år med Ambirix eller 3-dosregim av det kombinerade HAB-vaccinet (360/10) jämförbara antikroppskoncentrationer av anti-HAV- och anti-HBs. I Ambirixgruppen gavs en påfyllnadsdos (boosterdos) med HBV-vaccin till ett begränsat antal barn (n=8) var anti-HBs-antikroppsnivåer hade sjunkit under 10 mIU/ml och samtliga uppvisade ett anamnesiskt immunförsvar.

Användning tillsammans med andra vacciner
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

Gängse 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 orginalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml suspension i en förfylld spruta (typ I glas) med kolvring (butylgummi) och med ett skyddslock.

Skyddslocket och gummikolvringen på den förfyllda sprutan är av syntetiskt gummi.

Förpackningar om 1, 10 eller 50 med eller 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.

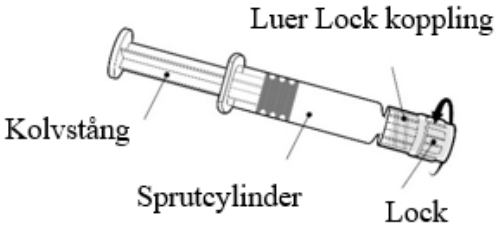
Instruktion för resuspension av vaccinet till en homogen, grumlig vit suspension

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.

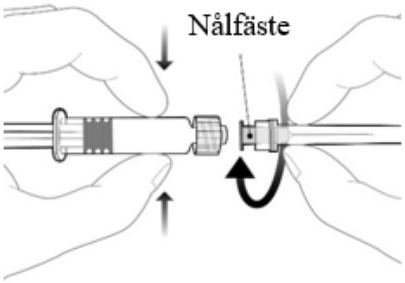
Vaccinet ska inspekteras visuellt för främmande partiklar och/eller avvikande utseende innan administrering. Administrera inte vaccinet om något av detta observeras.

<u>Instruktioner för den förfyllda sprutan efter resuspension</u>



Håll alltid i sprutcylindern, inte i kolvstången.

Skruva av locket på sprutan genom att vrida den motsols.



Fäst nålen på sprutan genom att ansluta den till Luer Lock kopplingen och rotera ett kvarts varv medsols tills du känner att den låser sig.

Dra inte ut kolvstången ur sprutcylindern, om detta sker ska vaccinet inte administreras.

Destruktion

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

2024-02-01

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