

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ambirix, injekční suspenze
Vakcína proti hepatitidě A (inaktivovaná) a proti hepatitidě B (rDNA) (HAB), (adsorbovaná).

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (1 ml) obsahuje:

Hepatitis A virus (inactivatum) ^{1,2}	720 ELISA jednotek
Antigenum tegiminis hepatitis B (rDNA) ^{3,4}	20 mikrogramů

¹Vyrobeno na lidských diploidních buňkách (MRC-5)

²Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý

0,05 miligramů Al³⁺

³Vyrobeno v kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*) rekombinantní DNA technologií

⁴Adsorbováno na fosforečnan hlinitý

0,4 miligramů Al³⁺

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Ambirix je zakalená bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ambirix je indikován u neimunních dětí a dospívajících od 1 roku do konce 15. roku věku k ochraně proti infekci hepatitidou A a hepatitidou B.

Ochrany proti infekcím hepatitidou B nemusí být dosaženo dříve než po druhé dávce (viz část 5.1).

Proto:

- Ambirix se má používat jen tehdy, když je během vakcinačního schématu relativně nízké riziko infekce hepatitidou B.
- Doporučuje se, aby Ambirix byl podáván v situacích, ve kterých lze zajistit dokončení dvoudávkového vakcinačního schématu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

- Velikost dávky

Pro jedince od 1 roku do konce 15. roku věku se doporučuje dávka 1,0 ml.

Bezpečnost a účinnost vakcíny Ambirix u dětí mladších než 1 rok nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

- Základní očkovací schéma

Standardní schéma základního očkování vakcínou Ambirix se sestává ze dvou dávek. První dávka se podá ve zvoleném datu a druhá za šest až dvanáct měsíců po první dávce.

Doporučené schéma se má dodržet. Jakmile se zahájí, má se schéma základní vakcinace dokončit stejnou vakcínou.

- Posilovací dávka

V situacích, ve kterých je žádoucí podání posilovací dávky proti hepatitidě A a/nebo hepatitidě B, lze podat monovalentní nebo kombinovanou vakcínu. Bezpečnost a imunogenita vakcíny Ambirix podané jako posilovací dávka po dvoudávkovém základním schématu nebyla hodnocena.

Titry protilátek proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B (anti-HBs) a proti viru hepatitidy A (anti-HAV) pozorované po základním očkování vakcínou Ambirix jsou ve stejném rozmezí, jaké je pozorováno po očkování monovalentními vakcínami proti hepatitidě A a hepatitidě B. Obecné směrnice pro podání posilovací dávky lze proto odvodit ze zkušeností s monovalentními vakcínami tak, jak je uvedeno dále.

Hepatitida B

Nutnost podání posilovací dávky vakcíny proti hepatitidě B u zdravých jedinců, kteří dostali všechny dávky základního očkování, nebyla prokázána. Některé oficiální vakcinační programy však v současnosti obsahují doporučení k aplikaci posilovací dávky vakcíny proti hepatitidě B, a tato doporučení se mají dodržovat.

U některých kategorií subjektů s rizikem expozice HBV (např. hemodialyzovaných nebo imunokompromitovaných pacientů) se má zvážit preventivní přístup spočívající v zajištění udržení ochranné hladiny protilátek ≥ 10 mIU/ml.

Hepatitida A

Dosud není úplně zjištěno, zda imunokompetentní jedinci, kteří zareagovali na vakcinaci proti hepatitidě A, potřebují podání posilovací dávky, protože i v případě absence detekovatelných protilátek může být zajištěna ochrana díky imunologické paměti. Směrnice pro podání posilovací dávky jsou založeny na předpokladu, že k ochraně jsou nutné protilátky.

Způsob podání

Ambirix je určen k intramuskulárnímu podání, obvykle do deltového svalu.

U velmi mladých jedinců je však možné upřednostnit podání do anterolaterální strany stehna.

Pacientům s trombocytopenií nebo s poruchami krevní srážlivosti lze výjimečně vakcínu podat subkutánně. Tato cesta podání však může vést k suboptimální imunitní odpovědi na vakcínu (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli z pomocných látek nebo na neomycin.

Hypersenzitivita po předchozím očkování vakcínami proti hepatitidě A a/nebo hepatitidě B.

Stejně jako u jiných vakcín se má podání vakcíny Ambirix odložit u subjektů trpících akutním závažným febrilním onemocněním.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tak jako u všech injekčních vakcín, má být vždy rychle dosažitelná náležitá léčebná péče a lékařský dohled pro případ výskytu vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny.

Zvláště u dospívajících se může objevit v průběhu očkování, nebo i před ním synkopa (mdloba) jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Synkopa může být během zotavování doprovázena různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Je důležité předem zajistit, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu.

Nelze vyloučit, že očkováná osoba může být v období vakcinace v inkubační době hepatitidy A nebo hepatitidy B. Není známo, zda Ambirix v těchto případech zabrání vzniku hepatitidy A nebo hepatitidy B.

Tato vakcína nezabrání infekci jinými infekčními agens, jako jsou viry hepatitidy C a hepatitidy E, ani jinými patogeny, o kterých je známo, že infikují játra.

Ambirix se nedoporučuje k postexpoziční profylaxi (např. po poranění injekční jehlou).

Je-li žádoucí rychlá ochrana proti hepatitidě B, doporučuje se standardní vakcinační schéma třemi dávkami kombinované vakcíny obsahující 360 ELISA jednotek formaldehydem inaktivovaného viru hepatitidy A a 10 mikrogramů rekombinantního povrchového antigenu viru hepatitidy B. Důvodem je skutečnost, že v době mezi druhou a třetí dávkou této třídávkové kombinované vakcíny je chráněn větší podíl subjektů než po první dávce vakcíny Ambirix. Po podání druhé dávky vakcíny Ambirix tento rozdíl již není patrný (viz bod 5.1, hodnoty séroprotektce).

Doporučuje se, aby dvoudávkové schéma vakcinace vakcínou Ambirix bylo dokončeno před zahájením pohlavního života.

Tato vakcína nebyla testována u pacientů s narušeným imunitním systémem. U hemodialyzovaných pacientů a u osob s narušeným imunitním systémem nemusejí být po schématu základní imunizace dosaženy náležité titry anti-HAV a anti-HBs protilátek.

Protože intradermální podání nebo intramuskulární podání do hýžděového svalu by mohly vést k suboptimální odpovědi na vakcínu, je třeba se těmito cestami podání vyhnout. Nicméně, u subjektů s trombocytopenií nebo s poruchami krevní srážlivosti, lze vakcínu Ambirix výjimečně podat subkutánně, protože po intramuskulárním podání se u těchto subjektů může vyskytnout krvácení.

AMBIRIX ZA ŽÁDNÝCH OKOLNOSTÍ NESMÍ BÝT PODÁN INTRAVASKULÁRNĚ.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly generovány žádné údaje o současném podání vakcíny Ambirix se specifickým imunoglobulinem proti hepatitidě A nebo se specifickým imunoglobulinem proti hepatitidě B. Když byly monovalentní vakcíny proti hepatitidě A a hepatitidě B podány současně se specifickými imunoglobuliny, nebyl pozorován žádný vliv na míru sérokonverze. Současné podání imunoglobulinu může vést k nižším titrům protilátek.

Pokud byl Ambirix podán současně, ale oddělenou injekcí, s kombinovanou vakcínou proti diftérii, tetanu, acelulární vakcínou proti pertusi, inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě a vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (DTPa-IPV+Hib) nebo s kombinovanou vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám ve druhém roce života, byla imunitní odpověď na všechny antigeny uspokojivá (viz bod 5.1).

Současné podání vakcíny Ambirix s jinými než výše uvedenými vakcínami nebylo studováno. Doporučuje se, aby Ambirix, pokud to není absolutně nezbytné, nebyl podáván ve stejnou dobu s jinými vakcínami. Současné podávané vakcíny by měly být vždy aplikovány do různých injekčních míst a přednostně každá do jiné končetiny.

Lze očekávat, že u pacientů léčených imunosupresivní terapií nebo u pacientů s nedostatečnou imunitou nemusí být dosaženo náležité odezvy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vliv vakcíny Ambirix na fetální vývoj nebyl hodnocen. Ambirix by se neměl po dobu těhotenství podávat, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení

Vliv vakcíny Ambirix podané matkám na kojence v klinických studiích nebyl hodnocen. Ambirix by se neměl po dobu kojení podávat, pokud to není zcela nezbytné.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se ovlivnění fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ambirix nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie zahrnovaly podání 2029 dávek vakcíny Ambirix 1027 subjektům ve věku od 1 roku do konce 15. roku věku.

Ve 2 srovnávacích studiích subjektů ve věku 1 – 15 let byl výskyt místních a celkových vyhledávaných příznaků po očkování v režimu dvou dávek vakcínou Ambirix celkově podobný s režimem pozorovaným u trojdávkového očkování kombinovanou vakcínou obsahující 360 ELISA jednotek HAV a 10 µg HbsAg.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po očkování vakcínou Ambirix jsou bolest a únava vyskytující se přibližně s frekvencí 50 % a 30 % na dávku.

- Klinické studie

Místní a celkové nežádoucí reakce hlášené po základním očkování vakcínou Ambirix byly rozříděny podle četností výskytu.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle následující četností výskytu:

Velmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Méně časté:	≥ 1/1000 až < 1/100
Vzácné:	≥ 1/10000 až < 1/1000
Velmi vzácné:	< 1/10000

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v průběhu klinických studií s vakcínou Ambirix.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: ztráta chuti k jídlu

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: podrážděnost

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Časté: ospalost

Gastrointestinální poruchy

Časté: gastrointestinální příznaky

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: únava, bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce

Časté: horečka, otok v místě vpichu injekce

Dodatečně, následující nežádoucí účinky byly hlášeny v průběhu klinických studií s dalšími kombinovanými GlaxoSmithKline vakcínami proti hepatitidě A a hepatitidě B (podávaných v režimech 3. nebo 4. dávky).

Infekce a infestace

Méně časté: infekce horních dýchacích cest

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: lymfadenopatie

Poruchy nervového systému

Méně časté: závrať

Vzácné: parestezie

Cévní poruchy

Vzácné: hypotenze

Gastrointestinální poruchy

Časté: průjem, nevolnost

Méně časté: zvracení, bolest břicha*

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: svědění, vyrážka

Velmi vzácné: kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: bolest svalů

Vzácné: bolest kloubů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: nevolnost, reakce v místě vpichu injekce

Vzácné: zimnice, onemocnění podobné chřipce

*odkazuje se na nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích provedených s vakcínou určenou dětem

- Postmarketingové sledování

Protože tyto nežádoucí účinky byly hlášeny spontánně, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v průběhu postmarketingového sledování po očkování vakcínou Ambirix.

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí.

Poruchy nervového systému

Přechodné bezvědomí nebo vasovagální odpověď na podání injekce, místní znecitlivění.

Po širokém použití buď GlaxoSmithKline kombinovaných vakcín proti hepatitidě A a hepatitidě B, nebo monovalentních vakcín proti hepatitidě A a/nebo hepatitidě B, byly hlášeny následující další nežádoucí účinky.

Infekce a infestace

Meningitida

Porucha krve a lymfatického systému

Trombocytopenická purpura, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce včetně onemocnění imitující sérovou nemoc, angioneurotický edém

Poruchy nervového systému

Sklerosa multiplex, encefalitida, encefalopatie, polyneuritida jako je syndrom Guillain-Barré (se vzestupnou paralýzou), myelitida, křeče, paralýza, faciální paréza, neuritida, zánět zrakového nervu, neuropatie

Cévní poruchy

Vaskulitida

Poruchy jater a žlučových cest

Abnormální funkční jaterní testy

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Erytema multiforme, lichen planus

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Zánět kloubů, svalová slabost

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Bolest v místě aplikace injekce ihned po jejím podání, pocit bodání a pálení.

4.9 Předávkování

V průběhu post-marketingového sledování byly hlášeny případy předávkování při podávání kombinovaných vakcín firmy GlaxoSmithKline proti hepatitidě A a hepatitidě B. Nežádoucí účinky hlášené v důsledku předávkování byly podobné těm, které byly hlášené při normálním podávání vakcín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti hepatitidě, ATC kód: J07BC20.

Ambirix vyvolává imunitu proti infekci HAV a HBV tím, že indukuje specifické anti-HAV a anti-HBs protilátky.

V klinických studiích zahrnujících subjekty ve věku od 1 roku do konce 15. roku bylo dosaženo séropozitivity na anti-HAV protilátky za jeden měsíc po první dávce u 99,1 % subjektů a po druhé dávce podané za 6 měsíců (tj. po 7 měsících) u 100 % subjektů. Séropozitivity na anti-HBs protilátky bylo za jeden měsíc po první dávce dosaženo u 74,2 % subjektů a po druhé dávce podané za šest měsíců (tj. po 7 měsících) u 100 % subjektů. Séroprotektivních titrů anti-HBs protilátek (≥ 10 mIU/ml) bylo ve stejném čase dosaženo u 37,4 % respektive u 98,2 % subjektů.

Ve srovnávací klinické studii provedené u subjektů ve věku od 12 let do konce 15. roku obdrželo 142 subjektů dvě dávky vakcíny Ambirix a 147 subjektů obdrželo standardní třídávkovou kombinovanou vakcínu. Třídávková vakcína obsahovala 360 ELISA jednotek formaldehydem inaktivovaného viru hepatitidy A a 10 mikrogramů rekombinantního povrchového antigenu viru hepatitidy B. U 289 subjektů, u kterých byla hodnocena imunogenita, byla míra séroprotektce (SP uvedena v následující tabulce) proti hepatitidě B při vakcinaci třídávkovou vakcínou ke 2. a 6. měsíci významně větší než při očkování vakcínou Ambirix.

Vakcínová skupina	Anti-HBs 2.měsíc SP(%)	Anti-HBs 6.měsíc SP(%)	Anti-HBs 7.měsíc SP(%)
Ambirix	38	68,3	97,9
Kombinovaná HAB vakcína (360/10)	85,6	98,0	100

Imunitní odpověď získaná jeden měsíc po dokončení úplného vakcinačního schématu (tj. v 7. měsíci) ve srovnávací klinické studii u dětí ve věku 1 – 11 let je uvedena v následující tabulce. Uvedeny jsou též výsledky zaznamenané ve srovnávací studii provedené u jedinců ve věku 12-15 let. V obou studiích dostávali jedinci buď dvoudávkové schéma vakcíny Ambirix, nebo třídávkové schéma vakcíny obsahující 360 ELISA jednotek formaldehydem inaktivovaného viru hepatitidy A a 10 mikrogramů rekombinantního povrchového antigenu viru hepatitidy B.

Věková skupina	Vakcínová skupina	Anti-	HAV	Anti-	HBs
		N	S+(%)	N	SP(%)
1-5 let	Ambirix	98	100	98	98
	Kombinovaná HAB vakcína (360/10)	92	100	92	100
6-11 let	Ambirix	103	100	103	99
	Kombinovaná HAB vakcína (360/10)	96	100	96	100
12-15 let	Ambirix	142	100	142	97,9
	Kombinovaná HAB vakcína (360/10)	147	100	147	100

V klinické studii provedené u 102 subjektů ve věku od 12 let do konce 15. roku, jimž byla druhá dávka vakcíny Ambirix podána za 12 měsíců po první dávce, bylo ve 13. měsíci dosaženo séropozitivity na

anti-HAV protilátky u 99,0 % očkovaných subjektů a séropozitivity na anti-HBs protilátky u 99,0 % očkovaných subjektů, přičemž séroprotektivní titry mělo 97 % očkovaných subjektů.

Deset let po zahájení očkovacího schématu 0, 6 měsíců vakcínou Ambirix u dětí ve věku 1 -15 let přetrvávala u všech subjektů hladina protilátek anti-HAV v hodnotách ≥ 15 mIU/ml. Percentuální zastoupení subjektů s hladinou protilátek anti-HBs ≥ 10 mIU/ml bylo v tomto časovém období ve skupině očkované první dávkou ve věku 1 – 11 let nebo 12 – 15 let. 81,7 % a 85,9 %. U subjektů očkovaných v rámci základního očkování ve věku 12 – 15 let byla koncentrace protilátek anti-HAV a anti HBs srovnatelná mezi skupinami, které obdržely vakcínu Ambirix nebo třídávkové schéma kombinované vakcíny. (obsah, jak je popsáno výše).

Šest let po zahájení očkovacího schématu 0, 6 měsíců nebo 0, 12 měsíců vakcínou Ambirix u dětí mezi 12 – 15 lety přetrvávala u všech sledovaných subjektů hladina protilátek anti-HAV ≥ 15 mIU/ml. Percentuální zastoupení subjektů s protilátkami anti-HBs ≥ 10 mIU/ml bylo v tomto časovém období u subjektů očkovaných ve schématech 0, 6 a 0, 12 měsíců 84,8 % a 92,9 %.

Pokud byla první dávka vakcíny Ambirix podána současně s posilovací dávkou kombinované vakcíny proti diftérii, tetanu, acelulární vakcínou proti pertusi, inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě a vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (DTPa-IPV+Hib) nebo s první dávkou kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám ve druhém roce života, byla imunitní odpověď na všechny antigeny uspokojivá.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U vakcín se hodnocení farmakokinetických vlastností nevyžaduje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě všeobecných studií bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (z butylkaučuku).

Velikost balení 1 a 10 s jehlami nebo bez jehel a velikost balení 50 bez jehel.

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání může být patrná jemná bílá usazenina s čirým bezbarvým supernatantem.

Před podáním se má vakcína dobře protřepat, aby vznikla mírně zakalená, bílá suspenze.

Vakcína se má vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nemá-li změněný vzhled. Je-li patrná jakákoli změna vzhledu, vakcína se nesmí použít.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpadový materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(ČÍSLA)

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. srpna 2002
Datum posledního prodloužení: 30. srpna 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčkové přípravky <http://www.ema.europa.eu>