

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ambirix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
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

¹Vyrobena na lidských diploidních buňkách (MRC-5)

²Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý

0,05 miligramu Al³⁺

³Vyrobena na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*) rekombinantní DNA technologií

⁴Adsorbováno na fosforečnan hlinitý

0,4 miligramu 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 bod 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

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

- Základní očkovací schéma

Standardní schéma základního očkování sestává ze dvou dávek. První dávka se podá ve zvoleném datu a druhá za 6 až 12 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 nebyly hodnoceny.

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.

Pediatrická populace

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

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 pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 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, parestázie a tonicko-klonické křeče končetin. Je důležité předem zajistit, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu.

Nelze vyloučit, že očkovaná 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.

Vakcína nechrání proti hepatitidě C a E ani proti jiným infekčním činitelům způsobujícím onemocnění jater.

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 mohlo 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 NESMÍ BÝT ZA ŽÁDNÝCH OKOLNOSTÍ 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 ve druhém roce života 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, 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.

Současně 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

Během těhotenství by měl být Ambirix podán pouze tehdy, pokud to je nezbytně nutné a možný přínos očkování převáží potenciální riziko pro plod.

Kojení

Během kojení by měl být Ambirix podán pouze tehdy, pokud možný přínos očkování převáží potenciální riziko pro kojence.

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

Přehled bezpečnostního profilu

Klinické studie zahrnovaly podání 2 029 dávek vakcíny Ambirix 1 027 subjektům ve věku od 1 roku do konce 15. roku věku.

Ve 2 srovnávacích studiích subjektů ve věku 1 – 15 let byl vyhledávaný výskyt místních a celkových příznaků po očkování v režimu dvou dávek vakcínou Ambirix celkově podobný výskytu pozorovanému u třídávkového 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.

Výčet nežádoucích účinků

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

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle následujících četností výskytu:

Velmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Méně časté:	≥ 1/1 000 až < 1/100
Vzácné:	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Velmi vzácné:	< 1/10 000

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

- Data z klinických studií

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.

Následující nežádoucí účinky byly dodatečně hlášeny v průběhu klinických studií s dalšími kombinovanými vakcínami společnosti GlaxoSmithKline proti hepatitidě A a hepatitidě B (podávanými ve třídávkovém nebo čtyřdávkovém schématu).

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

- Data z postmarketingového 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 vazovagální odpověď na podání injekce, místní snížení citlivosti.

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

Infekce a infestace

Meningitida.

Poruchy krve a lymfatického systému

Trombocytopenická purpura, trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému

Alergické reakce včetně onemocnění imitujícího sérovou nemoc, angioneurotický edém.

Poruchy nervového systému

Roztroušená skleróza, encefalitida, encefalopatie, polyneuritidy 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 tkáň

Erythema multiforme, lichen planus.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Zánět kloubů, svalová slabost.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Klinické studie

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 za jeden měsíc 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 za jeden měsíc 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 séroprotektce (SP uvedena v následující tabulce) proti hepatitidě B při vakcinaci třídávkovou vakcínou ve 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. Procentuální 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. 77,3 % a 85,9 %. U subjektů očkovaných v rámci základního očkování ve věku 12 – 15 let byly koncentrace protilátek anti-HAV a anti-HBs srovnatelné mezi skupinami, které obdržely vakcínou Ambirix nebo třídávkové schéma kombinované vakcíny (hodnoty uvedeny v tabulce 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. Procentuální 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 ve druhém roce života podána první dávka vakcíny Ambirix 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, byla imunitní odpověď na všechny antigeny uspokojivá.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

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 obsah balení

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání vakcíny lze pozorovat jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant.

Před použitím musí být vakcína resuspendována. Resuspendovaná vakcína je rovnoměrně mírně zakalená.

Resuspendace vakcíny k získání rovnoměrně mírně zakalené suspenze

Resuspendace vakcíny má být provedena podle níže uvedeného postupu.

1. Držte injekční stříkačku ve svislé poloze v uzavřené dlani.
2. Třeptejte injekční stříkačkou překlápěním dnem vzhůru a zpět.
3. Opakujte tento pohyb intenzivně po dobu nejméně 15 sekund.
4. Vakcínu znovu zkontrolujte:
 - a. Pokud je vakcína ve formě rovnoměrně bíle zakalené suspenze, je připravena k použití – vakcína nemá být ve formě čirého roztoku.
 - b. Pokud vakcína není ve formě rovnoměrně bíle zakalené suspenze – překlápějte vakcínu dnem vzhůru a zpět po dobu dalších nejméně 15 sekund – poté znovu vakcínu zkontrolujte.

Vakcína musí být před podáním vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a/nebo na abnormální fyzikální vzhled. Pokud je pozorována jakákoli změna, vakcínu nepodávejte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad 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(A)

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: 20. července 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>