

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5ml) obsahuje:

|  |                    |
|--|--------------------|
| Hepatitis A virus (inactivatum) <sup>1,2</sup>   | 360 ELISA jednotek |
| Antigenum tegiminis hepatitidis B <sup>3,4</sup> | 10 mikrogramů      |

<sup>1</sup>Vyrobena na lidských diploidních buňkách (MRC-5)

<sup>2</sup>Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý

0,025 miligramů Al<sup>3+</sup>

<sup>3</sup>Vyrobena na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*) rekombinantní DNA technologií

<sup>4</sup>Adsorbováno na fosforečnan hlinitý

0,2 miligramů Al<sup>3+</sup>

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.  
Zakalená bílá suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Twinrix Paediatric se používá k imunizaci neimunních kojenců, dětí a mladistvých od 1 roku do 15 let, kteří jsou vystaveni riziku nákazy způsobené viry hepatitidy A a hepatitidy B.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*-Velikost dávky*

Dávka 0,5 ml (360 ELISA jednotek HA/10 µg HBsAg) je doporučena pro aplikaci kojencům, dětem a mladistvým od 1 roku do 15 let včetně.

*- Základní očkovací schéma*

V rámci standardní základní imunizace se aplikují tři dávky vakcíny Twinrix Paediatric. První dávka se podá ve zvolené době, druhá o měsíc později a třetí šest měsíců po první dávce. Imunizační schéma je nutné dodržet. Základní očkování se má v celém období provádět stejnou vakcínou.

*- Přeočkování*

V případech, kdy je potřeba podat posilovací dávku vakcíny proti hepatitidě A a/nebo hepatitidě B, může být podána monovalentní nebo kombinovaná vakcína. Bezpečnost a imunogenicita vakcíny

Twinrix Paediatric podané jako posilující dávka po třídávkovém základním očkovacím schématu nebyla hodnocena.

Titry anti-HBs a anti-HAV protilátek pozorované po ukončení základní vakcinace provedené touto kombinovanou vakcínou odpovídají titrům protilátek, které byly zjištěny po vakcinaci monovalentními vakcínami. Obecná doporučení pro aplikaci posilovací dávky lze proto odvodit na základě zkušeností s monovalentními vakcínami, následovně.

### *Hepatitida B*

Dosud nebylo stanoveno, zda je třeba zdravým jedincům očkovaným podle základního očkovacího schématu podat posilovací dávku vakcíny proti hepatitidě B. Nicméně některé současné oficiální programy vakcinace zahrnují doporučení pro podání posilovací dávky vakcíny proti hepatitidě B a tato skutečnost by měla být respektována.

U některých skupin jedinců nebo pacientů vystavených nebezpečí nákazy virem hepatitidy B (např. hemodialyzovaní pacienti nebo pacienti s poškozeným imunitním systémem) je třeba zajistit protektivní hladinu protilátek  $\geq 10$  IU/l.

### *Hepatitida A*

Dosud nelze jednoznačně určit, zda se má podat posilovací dávka vakcíny imunokompetentním osobám, u nichž se vyvinula imunitní odpověď na vakcinaci proti hepatitidě A, protože ochrana může být zajištěna i v případě absence detekovatelného množství protilátek díky existenci tzv. imunologické paměti. Doporučení pro podání posilovací dávky vycházejí z předpokladu, že protilátky jsou nezbytné k protekci.

V případech, kdy je třeba podat posilovací dávku vakcíny proti hepatitidě A i B, je možno použít Twinrix Paediatric. Naopak jedincům, u kterých bylo provedeno základní očkování vakcínou Twinrix Paediatric, může být podána posilovací dávka monovalentními vakcínami.

### Způsob podání

Twinrix Paediatric je určen pro intramuskulární aplikaci, přednostně do deltoidní oblasti u dospívajících a dětí nebo do anterolaterální části stehna u kojenců.

Pacientům s trombocytopenií nebo s poruchami krevní srážlivosti lze výjimečně vakcínu podat subkutánně, ale tento způsob podání nezajišťuje optimální imunitní odpověď (viz bod 4.4).

## **4.3 Kontraindikace**

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

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

Aplikace vakcíny Twinrix Paediatric by se měla odložit při akutním závažném horečnatém onemocnění.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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.

Vzhledem k délce inkubační doby hepatitidy A nebo B je možné, že očkováná osoba by mohla být

v průběhu vakcinace již nositelem infekce. V takových případech není známo, chrání-li vakcinace přípravkem Twinrix Paediatric proti infekci hepatitidou A a B.

Vakcína nechrání proti infekci vyvolané viry hepatitidy C a E, ani proti jiným patogenům, které infikují játra.

Twinrix Paediatric není doporučován k postexpoziční profylaxi (např. po poranění infikovanou jehlou).

Vakcína nebyla hodnocena u pacientů se sníženou obranyschopností organismu. U hemodialyzovaných pacientů, pacientů užívajících imunosupresivní léky a osob s poškozeným imunitním systémem se po ukončení základní imunizace nemusí docílit odpovídající imunitní odpovědi. U těchto pacientů je možné, že bude nutná aplikace dalších dávek vakcíny. Nicméně u pacientů s poruchou imunity nemusí být dosaženo adekvátní odpovědi. Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, okamžitě dostupná lékařská pomoc.

Vakcína by se neměla aplikovat intradermálně ani intramuskulárně do gluteální oblasti, protože v tomto případě nemusí dojít k optimální imunitní odpovědi. Výjimečně lze pacientům s trombocytopenií nebo poruchami krevní srážlivosti podat vakcínu Twinrix Paediatric subkutánně, aby se předešlo možnému krvácení po intramuskulárním podání (viz bod 4.2).

**TWINRIX PAEDIATRIC NESMÍ BÝT V ŽÁDNÉM PŘÍPADĚ APLIKOVÁN INTRAVASKULÁRNĚ.**

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Údaje o současném podání vakcíny Twinrix Paediatric a specifických imunoglobulinů proti hepatitidě A nebo B nejsou k dispozici. Podávání monovalentních vakcín proti hepatitidě A nebo B současně se specifickými imunoglobuliny neovlivňuje sérokonverzi, ale může se vyvinout nižší titer protilátek.

Twinrix Paediatric může být podán současně s vakcínou proti lidskému papilomaviru (HPV). Očkování vakcínou Twinrix Paediatric ve stejnou dobu s vakcínou Cervarix (HPV vakcína) neprokázalo klinicky významné vzájemné působení protilátkové odpovědi na HPV a antigeny proti hepatitidě A. Anti-HBs geometrické průměrné hodnoty koncentrace protilátek byly nižší při souběžném podání, ale není znám klinický význam tohoto pozorování, jelikož míra séroprotektce zůstává neovlivněna. Poměr subjektů dosahujících anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml byl 98,3 % u souběžného očkování a 100 % při podání samotné vakcíny Twinrix.

Pouze současné očkování vakcínou Twinrix Paediatric s vakcínou Cervarix bylo specificky studováno. Nelze doporučit současné podání vakcíny Twinrix Paediatric ve stejnou dobu s jinými vakcínami než vakcínou Cervarix.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství*

Účinek vakcíny Twinrix Paediatric na embryofetální, perinatální a postnatální přežití a vývoj byl studován na potkanech. Z této studie nevyplývaly přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Účinek vakcíny Twinrix Paediatric na embryofetální, perinatální a postnatální přežití a vývoj nebyl posuzován v klinických studiích.

Z výsledků získaných z údajů od omezeného množství těhotných mezi očkovánými ženami nevyplývají žádné nežádoucí účinky vakcíny Twinrix Paediatric na těhotenství nebo na zdraví plodu/novorozence. I když se neočekává, že by rekombinantní povrchový antigen viru hepatitidy B

měl nežádoucí účinky na průběh těhotenství nebo na plod, doporučuje se, aby se očkování odložilo na dobu po porodu, pokud není nezbytně nutná ochrana matky proti nákaze hepatitidou B. Klinické údaje o podávání vakcíny Twinrix Paediatric těhotným ženám nejsou k dispozici.

### *Kojení*

Není známo, jestli Twinrix Paediatric přechází do lidského mateřského mléka. Na zvířatech nebyla exkrece vakcíny Twinrix Paediatric do mléka studována. Při podávání vakcíny Twinrix Paediatric kojícím ženám je nutné zvážit, jestli se má pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit očkování, přičemž se má vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos očkování vakcínou Twinrix Paediatric pro ženu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Twinrix Paediatric nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

- Klinické studie

Bezpečnostní profil uvedený níže je podložen daty získanými od asi 800 subjektů.

Četnosti výskytu hlášené jako:

|               |                       |
|---------------|-----------------------|
| 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             |

\*s odkazem na nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích provedených s vakcínou pro dospělé

### Poruchy krve a lymfatického systému:

Časté: lymfadenopatie

### Poruchy nervového systému:

Časté: ospalost, bolest hlavy

Vzácné: hypestézie\*, parestézie\*, závrať

### Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální symptomy, nauzea

Méně časté: průjem, zvracení, bolest břicha

### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Méně časté: vyrážka

Vzácné: kopřivka, svědění\*

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Méně časté: myalgie\*

Vzácné: artralgie\*

### Poruchy metabolismu a výživy:

Časté: snížená chuť k jídlu

### Infekce a zamoření:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích\*

#### Cévní poruchy:

Vzácné: hypotenze\*

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce

Časté: otok v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu (jako je podlitina), únava, nevolnost, horečka ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ )

Vzácné: onemocnění podobné chřipce\*, zimnice\*

#### Psychiatrické poruchy:

Časté: podrážděnost

- Postmarketinkové sledování

Po podání vakcíny Twinrix nebo jiných monovalentních vakcín proti hepatitidě A nebo B společnosti GlaxoSmithKline byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Trombocytopenie, trombocytopenická purpura

#### Poruchy nervového systému

Encefalitida, encefalopatie, neuritida, neuropatie, paralýza, křeče

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Angioneurotický edém, lichen planus, multifornní erytém

#### Poruchy svalové akosterní soustavy a pojivové tkáň

Artritida, svalová slabost

#### Infekce a zamoření

Meningitida

#### Cévní poruchy

Vaskulitida

#### Poruchy imunitního systému

Anafylaxe, alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí a reakcí imitujících sérovou nemoc.

Při širokém používání monovalentních vakcín proti hepatitidě A a/nebo hepatitidě B byly navíc zaznamenány následující nežádoucí účinky vyskytující se v časové souvislosti s vakcinací.

#### Vícenásobná vyšetření

Abnormální funkční jaterní testy

#### Poruchy nervového systému

Roztroušená skleróza, myelitida, faciální paréza, polyneuritida jako je syndrom Guillain-Barré (se vzestupnou paralýzou), zánět zrakového nervu.

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

### **4.9 Předávkování**

Při postmarketinkovém sledování byly hlášeny případy předávkování. Nežádoucí účinky hlášené po předávkování byly podobné těm, které se vyskytovaly po podání normální dávky vakcíny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti hepatitidě, ATC kód J07BC20.

Twinrix Paediatric je kombinovaná vakcína připravovaná smícháním bulku purifikovaného inaktivovaného viru hepatitidy A (HA) a purifikovaného povrchového antigenu viru hepatitidy B (HBsAg), které jsou odděleně adsorbované na hydroxid hlinitý a na fosforečnan hlinitý.

HA virus je kultivován na lidských diploidních buňkách MRC<sub>5</sub>. HBsAg je připravován metodou genového inženýrství v selektivním mediu na kulturách kvasinek.

Twinrix Paediatric vyvolává imunitu proti HAV a HBV infekcím tak, že indukuje tvorbu specifických anti-HAV a anti-HBs protilátek.

Ochrana proti hepatitidě A a hepatitidě B se vyvíjí v průběhu 2 - 4 týdnů po aplikaci vakcíny.

V klinických studiích byly specifické humorální protilátky proti hepatitidě A zjištěny přibližně u 89 % očkovaných jeden měsíc po první dávce a u 100 % očkovaných jeden měsíc po třetí dávce vakcíny (t.j. v sedmém měsíci). Specifické humorální protilátky proti hepatitidě B byly zjištěny přibližně u 67 % očkovaných po první dávce a u 100 % očkovaných po třetí dávce vakcíny.

Ve dvou dlouhodobých klinických studiích bylo prokázáno přetrvávání anti-HAV a anti-HBs protilátek až 10 let u dětí ve věku 12-15 let a až 5 let u dětí ve věku 1-11 let. Deset let po očkování základním schématem 0, 1, 6 měsíců vakcínou Twinrix Paediatric u dětí ve věku 12-15 let, si všichni sledovaní jedinci udrželi hladinu protilátek anti-HAV  $\geq 15$  mlU/ml a 85 % mělo hladinu protilátek anti-HBs  $\geq 10$  mlU/ml.

Pět let po očkování základním schématem 0, 1, 6 měsíců vakcínou Twinrix Paediatric u dětí ve věku 1-11 let, si všichni sledovaní jedinci udrželi hladinu protilátek anti-HAV  $\geq 15$  mlU/ml a 97 % mělo hladinu protilátek anti-HBs  $\geq 10$  mlU/ml.

Kinetika poklesu anti-HAV a anti-HBs protilátek byla obdobná jako u monovalentních vakcín.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Posouzení farmakokinetických vlastností není u vakcín požadováno.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické studie zaměřené na obecnou bezpečnost přípravku nesvědčí pro riziko spojené s vakcinací u člověka (viz bod 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem

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

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

0,5 ml suspenze v lahvičce (sklo typu I) s uzavírací zátkou (butylpryž).

Velikost balení 1, 3 a 10 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Při uchovávání vakcíny se může oddělit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant.

Vakcína musí být před použitím řádně protřepána, aby vznikla mírně opalescentní bílá suspenze a vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Pokud vakcína vzhledově nevyhovuje, musí být vyřazena.

Všechn nepoužitý 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, Belgique

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/97/029/003

EU/1/97/029/004

EU/1/97/029/005

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. února 1997

Datum posledního prodloužení: 10. února 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twinrix Paediatric, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce  
Vakcína proti hepatitidě A (inaktivovaná) a proti hepatitidě B (rDNA) (HAB), adsorbovaná.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5ml) obsahuje:

|  |                    |
|--|--------------------|
| Hepatitis A virus (inactivatum) <sup>1,2</sup>   | 360 ELISA jednotek |
| Antigenum tegiminis hepatitidis B <sup>3,4</sup> | 10 mikrogramů      |

<sup>1</sup>Vyrobena na lidských diploidních buňkách (MRC-5)

<sup>2</sup>Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý

0,025 miligramů Al<sup>3+</sup>

<sup>3</sup>Vyrobena na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*) rekombinantní DNA technologií

<sup>4</sup>Adsorbováno na fosforečnan hlinitý

0,2 miligramů Al<sup>3+</sup>

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.  
Zakalená bílá suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Twinrix Paediatric se používá k imunizaci neimunních kojenců, dětí a mladistvých od 1 roku do 15 let, kteří jsou vystaveni riziku nákazy způsobené virem hepatitidy A a hepatitidy B.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

- *Velikost dávky*

Dávka 0,5 ml (360 ELISA jednotek HA/10 µg HBsAg) je doporučena pro aplikaci kojencům, dětem a mladistvým od 1 roku do 15 let včetně.

- *Základní očkovací schéma*

V rámci standardní základní imunizace se aplikují tři dávky vakcíny Twinrix Paediatric. První dávka se podá ve zvolené době, druhá o měsíc později a třetí šest měsíců po první dávce. Imunizační schéma je nutné dodržet. Základní očkování se má v celém období provádět stejnou vakcínou.

- *Přeočkování*

V případech, kdy je potřeba podat posilovací dávku vakcíny proti hepatitidě A a/nebo hepatitidě B, může být podána monovalentní nebo kombinovaná vakcína. Bezpečnost a imunogenicitu vakcíny

Twinrix Paediatric podané jako posilující dávka po třídávkovém základním očkovacím schématu nebyla hodnocena.

Titry anti-HBs a anti-HAV protilátek pozorované po ukončení základní vakcinace provedené touto kombinovanou vakcínou odpovídají titrům protilátek, které byly zjištěny po vakcinaci monovalentními vakcínami. Obecná doporučení pro aplikaci posilovací dávky lze proto odvodit na základě zkušeností s monovalentními vakcínami, následovně.

### *Hepatitis B*

Dosud nebylo stanoveno, zda je třeba zdravým jedincům očkovaným podle základního očkovacího schématu podat posilovací dávku vakcíny proti hepatitidě B. Nicméně některé současné oficiální programy vakcinace zahrnují doporučení pro podání posilovací dávky vakcíny proti hepatitidě B a tato skutečnost by měla být respektována.

U některých skupin jedinců nebo pacientů vystavených nebezpečí nákazy virem hepatitidy B (např. hemodialyzovaní pacienti nebo pacienti s poškozeným imunitním systémem) je třeba zajistit protektivní hladinu protilátek  $\geq 10$  IU/l

### *Hepatitis A*

Dosud nelze jednoznačně určit, zda se má podat posilovací dávka vakcíny imunokompetentním osobám, u nichž se vyvinula imunitní odpověď na vakcinaci proti hepatitidě A, protože ochrana může být zajištěna i v případě absence detekovatelného množství protilátek díky existenci tzv. imunologické paměti. Doporučení pro podání posilovací dávky vycházejí z předpokladu, že protilátky jsou nezbytné k protekci.

V případech, kdy je třeba podat posilovací dávku vakcíny proti hepatitidě A i B, je možno použít Twinrix Paediatric. Naopak jedincům, u kterých bylo provedeno základní očkování vakcínou Twinrix Paediatric, může být podána posilovací dávka monovalentními vakcínami.

### Způsob podání

Twinrix Paediatric je určen pro intramuskulární aplikaci, přednostně do deltoidní oblasti u dospívajících a dětí nebo do anterolaterální části stehna u kojenců.

Pacientům s trombocytopenií nebo s poruchami krevní srážlivosti lze výjimečně vakcínu podat subkutánně, ale tento způsob podání nezajišťuje optimální imunitní odpověď (viz bod 4.4).

## **4.3 Kontraindikace**

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

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

Aplikace vakcíny Twinrix Paediatric by se měla odložit při akutním závažném horečnatém onemocnění.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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.

Vzhledem k délce inkubační doby hepatitidy A nebo B je možné, že očkovaná osoba by mohla být v průběhu vakcinace již nositelem infekce. V takových případech není známé, chrání-li vakcinace přípravkem Twinrix Paediatric proti infekci hepatitidou A a B.

Vakcína nechrání proti infekci vyvolané virem hepatitidy C a E, ani proti jiným patogenům, které infikují játra.

Twinrix Paediatric není doporučován k postexpoziční profylaxi (např. po poranění infikovanou jehlou).

Vakcína nebyla hodnocena u pacientů se sníženou obranyschopností organismu. U hemodialyzovaných pacientů, pacientů užívajících imunosupresivní léky a osob s poškozeným imunitním systémem se po ukončení základní imunizace nemusí docílit odpovídající imunitní odpovědi. U těchto pacientů je možné, že bude nutná aplikace dalších dávek vakcíny. Nicméně u pacientů s poruchou imunity nemusí být dosaženo adekvátní odpovědi. Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, okamžitě dostupná lékařská pomoc.

Vakcína by se neměla aplikovat intradermálně ani intramuskulárně do gluteální oblasti, protože v tomto případě nemusí dojít k optimální imunitní odpovědi. Výjimečně lze pacientům s trombocytopenií nebo poruchami krevní srážlivosti podat vakcínu Twinrix Paediatric subkutánně, aby se předešlo možnému krvácení po intramuskulárním podání (viz bod 4.2).

**TWINRIX PAEDIATRIC NESMÍ BÝT V ŽÁDNÉM PŘÍPADĚ APLIKOVÁN INTRAVASKULÁRNĚ.**

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Údaje o současném podání vakcíny Twinrix Paediatric a specifických imunoglobulinů proti hepatitidě A nebo B nejsou k dispozici. Podávání monovalentních vakcín proti hepatitidě A nebo B současně se specifickými imunoglobuliny neovlivňuje sérokonverzi, ale může se vyvinout nižší titer protilátek.

Twinrix Paediatric může být podán současně s vakcínou proti lidskému papilomaviru (HPV). Očkování vakcínou Twinrix Paediatric ve stejnou dobu s vakcínou Cervarix (HPV vakcína) neprokázalo klinicky významné vzájemné působení protilátkové odpovědi na HPV a antigeny proti hepatitidě A. Anti-HBs geometrické průměrné hodnoty koncentrace protilátek byly nižší při souběžném podání, ale není znám klinický význam tohoto pozorování, jelikož míra séroprotektce zůstává neovlivněna. Poměr subjektů dosahujících anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml byl 98,3 % u souběžného očkování a 100 % při podání samotné vakcíny Twinrix.

Protože současné očkování vakcínou Twinrix Paediatric s vakcínou Cervarix bylo specificky studováno. Nelze doporučit současné podání vakcíny Twinrix Paediatric ve stejnou dobu s jinými vakcínami než vakcínou Cervarix.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství*

Účinek vakcíny Twinrix Paediatric na embryofetální, perinatální a postnatální přežití a vývoj byl studován na potkanech. Z této studie nevyplývaly přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Účinek vakcíny Twinrix Paediatric na embryofetální, perinatální a postnatální přežití a vývoj nebyl posuzován v klinických studiích.

Z výsledků získaných z údajů od omezeného množství těhotných mezi očkovanými ženami nevyplývají žádné nežádoucí účinky vakcíny Twinrix Paediatric na těhotenství nebo na zdraví

plodu/novorozence. I když se neočekává, že by rekombinantní povrchový antigen viru hepatitidy B měl nežádoucí účinky na průběh těhotenství nebo na plod, doporučuje se, aby se očkování odložilo na dobu po porodu, pokud není nezbytně nutná ochrana matky proti nákaze hepatitidou B..

### *Kojení*

Není známo, jestli Twinrix Paediatric přechází do lidského mateřského mléka. Na zvířatech nebyla exkrece vakcíny Twinrix Paediatric do mléka studována. Při podávání vakcíny Twinrix Paediatric kojícím ženám je nutné zvážit, jestli se má pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit očkování, přičemž se má vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos očkování vakcínou Twinrix Paediatric pro ženu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Twinrix Paediatric nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

- Klinické studie

Bezpečnostní profil uvedený níže je podložen daty získanými od asi 800 subjektů.

Četnosti výskytu hlášené jako:

|               |                       |
|---------------|-----------------------|
| 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             |

\*s odkazem na nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích provedených s vakcínou pro dospělé

#### Poruchy krve a lymfatického systému:

Časté: lymfadenopatie

#### Poruchy nervového systému:

Časté: ospalost, bolest hlavy

Vzácné: hypestézie\*, parestézie\*, závrať

#### Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální symptomy, nauzea

Méně časté: průjem, zvracení, bolest břicha

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Méně časté: vyrážka

Vzácné: kopřivka, svědění\*

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Méně časté: myalgie\*

Vzácné: artralgie\*

#### Poruchy metabolismu a výživy:

Časté: snížená chuť k jídlu

#### Infekce a zamoření:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích\*

#### Cévní poruchy:

Vzácné: hypotenze\*

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce

Časté: otok v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu (jako je podlitina), únava, nevolnost, horečka ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ )

Vzácné: onemocnění podobné chřipce\*, zimnice\*

#### Psychiatrické poruchy:

Časté: podrážděnost

- Postmarketinkové sledování

Po podání vakcíny Twinrix nebo jiných monovalentních vakcín proti hepatitidě A nebo B společnosti GlaxoSmithKline byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Trombocytopenie, trombocytopenická purpura

#### Poruchy nervového systému

Encefalitida, encefalopatie, neuritida, neuropatie, paralýza, křeče

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Angioneurotický edém, lichen planus, multifornní erytém

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Artritida, svalová slabost

#### Infekce a zamoření

Meningitida

#### Cévní poruchy

Vaskulitida

#### Poruchy imunitního systému

Anafylaxe, alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí a reakcí imitujících sérovou nemoc.

Při širokém používání monovalentních vakcín proti hepatitidě A a/nebo hepatitidě B byly navíc zaznamenány následující nežádoucí účinky vyskytující se v časové souvislosti s vakcinací.

#### Vícenásobná vyšetření

Abnormální funkční jaterní testy

#### Poruchy nervového systému

Roztroušená skleróza, myelitida, faciální paréza, polyneuritida jako je syndrom Guillain-Barré (se vzestupnou paralýzou), zánět zrakového nervu.

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

### **4.9 Předávkování**

Při postmarketinkovém sledování byly hlášeny případy předávkování. Nežádoucí účinky hlášené po předávkování byly podobné těm, které se vyskytovaly po podání normální dávky vakcíny.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti hepatitidě, ATC kód J07BC20.

Twinrix Paediatric je kombinovaná vakcína připravovaná smícháním bulku purifikovaného inaktivovaného viru hepatitidy A (HA) a purifikovaného povrchového antigenu viru hepatitidy B (HBsAg), které jsou odděleně adsorbované na hydroxid hlinitý a na fosforečnan hlinitý.

HA virus je kultivován na lidských diploidních buňkách MRC<sub>5</sub>. HBsAg je připravován metodou genového inženýrství v selektivním mediu na kulturách kvasinek.

Twinrix Paediatric vyvolává imunitu proti HAV a HBV infekcím tak, že indukuje tvorbu specifických anti-HAV a anti-HBs protilátek.

Ochrana proti hepatitidě A a hepatitidě B se vyvíjí v průběhu 2 - 4 týdnů po aplikaci vakcíny.

V klinických studiích byly specifické humorální protilátky proti hepatitidě A zjištěny přibližně u 89 % očkovaných jeden měsíc po první dávce a u 100 % očkovaných jeden měsíc po třetí dávce vakcíny (t.j. v sedmém měsíci). Specifické humorální protilátky proti hepatitidě B byly zjištěny přibližně u 67 % očkovaných po první dávce a u 100 % očkovaných po třetí dávce vakcíny.

Ve dvou dlouhodobých klinických studiích bylo prokázáno přetrvávání anti-HAV a anti-HBs protilátek až 10 let u dětí ve věku 12-15 let a až 5 let u dětí ve věku 1-11 let. Deset let po očkování základním schématem 0, 1, 6 měsíců vakcínou Twinrix Paediatric u dětí ve věku 12-15 let, si všichni sledovaní jedinci udrželi hladinu protilátek anti-HAV  $\geq 15$  mlU/ml a 85 % mělo hladinu protilátek anti-HBs  $\geq 10$  mlU/ml.

Pět let po očkování základním schématem 0, 1, 6 měsíců vakcínou Twinrix Paediatric u dětí ve věku 1-11 let, si všichni sledovaní jedinci udrželi hladinu protilátek anti-HAV  $\geq 15$  mlU/ml a 97 % mělo hladinu protilátek anti-HBs  $\geq 10$  mlU/ml.

Kinetika poklesu anti-HAV a anti-HBs protilátek byla obdobná jako u monovalentních vakcín.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Posouzení farmakokinetických vlastností není u vakcín požadováno.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické studie zaměřené na obecnou bezpečnost přípravku nesvědčí pro riziko spojené s vakcinací u člověka (viz bod 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

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

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s uzavírací zátkou (butylpryž).

Velikost balení 1, 10 nebo 50, s jehlami nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Při uchovávání vakcíny se může oddělit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant.

Vakcína musí být před použitím řádně protřepána, aby vznikla mírně opalescentní bílá suspenze a vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Pokud vakcína vzhledově nevyhovuje, musí být vyřazena.

Všechny nepoužitý 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, Belgique

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/97/029/001  
EU/1/97/029/002  
EU/1/97/029/006  
EU/1/97/029/007  
EU/1/97/029/008  
EU/1/97/029/009  
EU/1/97/029/010

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. února 1997  
Datum posledního prodloužení: 10. února 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**