

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twinrix Adult, injekční suspenze

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (1 ml) obsahuje:

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

¹Vyrobena na lidských diploidních buňkách (MRC-5)

²Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý

0,05 miligramů Al³⁺

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

⁴Adsorbováno na fosforečnan hlinitý

0,4 miligramů Al³⁺

Tato vakcína může obsahovat stopy neomycinu použitého v průběhu výrobního procesu (viz bod 4.3).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Zakalená bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Twinrix Adult se používá k imunizaci neimunních dospělých a dospívajících od 16 let výše, kteří jsou vystaveni riziku nákazy způsobené viry hepatitidy A i hepatitidy B.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

- Velikost dávky

Dávka 1 ml je doporučena pro aplikaci dospělým a dospívajícím od 16 let výše.

- Základní očkovací schéma

V rámci standardní základní imunizace se aplikují tři dávky vakcíny Twinrix Adult. První dávka se podá ve zvolené době, druhá o měsíc později a třetí šest měsíců po první dávce.

Ve výjimečných případech lze u dospělých, kteří očekávají, že do jednoho měsíce či o málo déle po zahájení vakcinace budou cestovat, a nemají dost času na ukončení standardního vakcinačního schématu v měsíci 0, 1 a 6, podat tři intramuskulární injekce podle schématu v den 0, 7 a 21.

Při tomto vakcinačním schématu je doporučeno aplikovat ještě čtvrtou dávku, a to 12 měsíců po první dávce.

Imunizační schéma je nutné dodržet. Základní očkování má být prováděno stejnou vakcínou.

- Přeočkování

Údaje o dlouhodobém přetrvávání protilátek po očkování vakcínou Twinrix Adult jsou k dispozici pro období do 15 let po vakcinaci. 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. Kinetika poklesu protilátek je taktéž podobná. Obecná doporučení pro aplikaci posilovací dávky lze proto odvodit na základě zkušeností s monovalentními vakcínami.

Hepatitida B

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

U jistých skupin jedinců vystavených nebezpečí nákazy virem hepatitidy B (např. hemodialyzovaní pacienti nebo pacienti s poškozeným imunitním systémem) je třeba zvážit preventivní opatření k zajištění protektivní hladiny protilátek ≥ 10 IU/l.

Hepatitida A

Dosud nelze jednoznačně určit, zda je třeba podat posilovací dávku 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. Předpokládá se, že protektivní hladina anti-HAV protilátek přetrvává nejméně 10 let.

V případech, kdy je třeba podat posilovací dávku vakcíny proti hepatitidě A a zároveň i hepatitidě B, je možno použít Twinrix Adult. Stejně tak jedincům, u kterých bylo provedeno základní očkování vakcínou Twinrix Adult, může být podána posilovací dávka kteroukoliv z monovalentních vakcín.

Způsob podání

Twinrix Adult je určen pro intramuskulární aplikaci, přednostně do deltoidní oblasti.

Pacientům s trombocytopenií nebo s poruchami krevní srážlivosti lze výjimečně vakcínu podat subkutánně. Nicméně, při tomto způsobu podání může dojít 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.

Aplikace vakcíny Twinrix Adult 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 hepatitidy B je možné, že očkováná osoba by mohla být v průběhu vakcinace již nositelem infekce. V takových případech není známo, zda vakcinace přípravkem Twinrix Adult ochrání proti infekci hepatitidou A a hepatitidou B.

Vakcína nechrání proti jiným infekcím, jako například těm vyvolaným viry hepatitidy C a hepatitidy E, ani proti dalším patogenům vyvolávajícím jaterní infekce.

Vakcína Twinrix Adult se nedoporučuje k postexpoziční profylaxi (např. po poranění infikovanou jehlou).

Vakcína nebyla hodnocena u pacientů se sníženou obranyschopností organismu.

U hemodialyzovaných pacientů a osob s poškozeným imunitním systémem se po ukončení základní imunizace nemusí docílit odpovídajícího titru anti-HAV a anti-HBs protilátek. Může tak u nich být nutné podat další dávky vakcíny.

Zjistilo se, že obezita (definována jako $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) snižuje imunitní odpověď vůči vakcínám proti hepatitidě A. Bylo pozorováno několik faktorů, které snižují imunitní odpověď na vakcíny proti hepatitidě B. Mezi tyto faktory patří vyšší věk, mužské pohlaví, obezita, kouření, způsob podání a některá chronická onemocnění. U těchto subjektů, u nichž je riziko, že se po kompletním očkování vakcínou Twinrix Adult nedocílí séroprotektce, by se mělo zvážit sérologické testování. U osob, které neodpovídají nebo mají suboptimální odpověď na vakcinaci, je třeba zvážit podání dalších dávek.

Podobně jako u všech jiných 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 gluteálního svalu, protože v tomto případě může dojít k suboptimální imunitní odpovědi na vakcínu. Výjimečně lze podat vakcínu Twinrix Adult subkutánně pacientům s trombocytopenií nebo poruchami krevní srážlivosti, aby se předešlo možnému krvácení po intramuskulárním podání (viz bod 4.2).

Vakcína Twinrix Adult nesmí být v žádném případě aplikována intravaskulárně.

Podobně jako u jakékoliv vakcíny nemusí dojít u všech očkovaných k vyvolání protektivní imunitní odpovědi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Údaje o současném podání vakcíny Twinrix Adult a specifických imunoglobulinů proti hepatitidě A nebo B nejsou k dispozici. Bylo nicméně zjištěno, že podávání monovalentních vakcín proti hepatitidě A nebo B současně se specifickými imunoglobuliny neovlivňuje sérokonverzi, může však dojít k odpovědi s nižším titrem protilátek.

Současná aplikace přípravku Twinrix Adult s jinými vakcínami nebyla specificky studována, ale předpokládá se, že pokud budou vakcíny aplikovány různými injekčními stříkačkami do různých míst, nedojde k vzájemným interakcím.

Lze očekávat, že u imunodeficitních pacientů nebo pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu nemusí být dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Z výsledků získaných z údajů od omezeného množství těhotných mezi očkovánými ženami nevyplývají žádné nežádoucí účinky vakcíny Twinrix Adult 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 Adult přechází do lidského mateřského mléka. Na zvířatech nebyla exkrece vakcíny Twinrix Adult do mléka studována. Při podávání vakcíny Twinrix Adult kojícím ženám je nutné zvážit, jestli se má pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit očkování, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos očkování vakcínou Twinrix Adult pro ženu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil uvedený níže je založen na společné analýze výskytu nežádoucích účinků na dávku u více než 6000 subjektů, kterým byla vakcína podána buď podle standardního schématu v měsíci 0, 1, 6 (n = 5683) nebo podle zrychleného schématu v den 0, 7, 21 (n = 320). Po podání vakcíny Twinrix Adult podle standardního schématu v měsíci 0, 1, 6 byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest a zarudnutí, které se vyskytly v 37,6 %, respektive v 17,0 % na dávku.

Ve dvou klinických studiích, v nichž byl Twinrix Adult podáván podle schématu v den 0, 7, 21, byly sledované celkové a lokální symptomy hlášeny se stejnou četností výskytu, jak je uvedeno níže. Po čtvrté dávce podané v měsíci 12 byl výskyt celkových a lokálních nežádoucích reakcí srovnatelný s tím, který byl pozorován po očkování podle schématu v den 0, 7, 21.

Ve srovnávacích studiích bylo zjištěno, že se frekvence sledovaných nežádoucích účinků po podání přípravku Twinrix Adult neliší od frekvence sledovaných nežádoucích účinků po podání monovalentních vakcín.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků hlášených jako:

Velmi časté:	$\geq 1/10$
Časté:	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté:	$\geq 1/1000$ až $< 1/100$
Vzácné:	$\geq 1/10000$ až $< 1/1000$
Velmi vzácné:	$< 1/10000$

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Klinické studie		
Infekce a infestace	méně časté	infekce horních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému	vzácné	lymfadenopatie
Poruchy metabolismu a výživy	vzácné	snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	velmi časté	bolest hlavy
	méně časté	závrať
	vzácné	hypestezie, parestezie
Cévní poruchy	vzácné	hypotenze
Gastrointestinální poruchy	časté	gastrointestinální potíže, průjem, nauzea
	méně časté	zvracení, bolest břicha*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vzácné	Vyrážka, svědění
	velmi vzácné	kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	méně časté	myalgie
	vzácné	artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	bolest a zarudnutí v místě vpichu injekce, únava
	časté	otok v místě vpichu, reakce v místě vpichu (jako je hematom, svědění a podlitina), nevolnost
	méně časté	horečka ($\geq 37,5$ °C)
	vzácné	onemocnění podobné chřipce, zimnice
Postmarketingové sledování		
Po podání vakcíny Twinrix nebo monovalentních vakcín proti hepatitidě A nebo B společnosti GlaxoSmithKline byly hlášeny následující nežádoucí účinky:		
Infekce a infestace	meningitida	
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie, trombocytopenická purpura	
Poruchy imunitního systému	anafylaxe, alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí a reakcí imitujících sérovou nemoc	
Poruchy nervového systému	encefalitida, encefalopatie, neuritida, neuropatie, paralýza, křeče	
Cévní poruchy	vaskulitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	angioneurotický edém, lichen planus, multiformní erytém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	artritida, svalová slabost	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	bolest v místě aplikace injekce ihned po jejím podání	
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:		
Poruchy nervového systému	roztoušená skleróza, myelitida, faciální paréza, polyneuritida jako je syndrom Guillain-Barré (se vzestupnou paralýzou), zánět zřakového nervu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pocit bodání a pálení	
Vyšetření	abnormální funkční jaterní testy	

*s odkazem na nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích provedených s pediatrickou formou vakcíny

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

Při postmarketingovém 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 Adult 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-5. HBsAg je připravován metodou genového inženýrství v selektivním médiu na kulturách kvasinek.

Twinrix Adult chrání proti HAV a HBV infekcím indukcí tvorby 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 u 94 % dospělých jeden měsíc po první dávce a u 100 % dospělých jeden měsíc po třetí dávce vakcíny (tj. v měsíci 7). Specifické humorální protilátky proti hepatitidě B byly zjištěny u 70 % dospělých po první dávce a u asi 99 % dospělých po třetí dávce vakcíny.

Ve výjimečných případech lze dospělé očkovat podle základního očkovacího schématu v den 0, 7 a 21 s podáním čtvrté dávky 12 měsíců po první dávce. V klinické studii, kde byl Twinrix Adult podáván podle tohoto schématu, mělo 82 % resp. 85 % očkovaných jedinců séroprotektivní hladiny anti-HBV protilátek jeden resp. pět týdnů po podání třetí dávky (tj. jeden resp. dva měsíce po počáteční dávce). Séroprotektce proti hepatitidě B se tři měsíce po první dávce zvýšila na 95,1 %.

Míra séropozitivity na anti-HAV protilátky byla 100 %, 99,5 % a 100 % v měsících 1, 2 a 3 po podání počáteční dávky. Jeden měsíc po čtvrté dávce měli všichni očkovaní jedinci séroprotektivní hladiny anti-HBs protilátek a byli séropozitivní na anti-HAV protilátky.

V klinické studii provedené se subjekty ve věku nad 40 let byly srovnány míry séropozitivity na anti-HAV protilátky a séroprotektce proti hepatitidě B získané po podání vakcíny Twinrix Adult podle schématu v měsíci 0, 1, 6 s mírami séropozitivity a séroprotektce získanými po podání monovalentních vakcín proti hepatitidě A a hepatitidě B; každá vakcína byla podána do jiné paže.

Míra séroprotektce proti hepatitidě B byla 7 respektive 48 měsíců po podání vakcíny Twinrix Adult 92 % resp. 56 %, zatímco po podání monovalentní 20 μ g vakcíny proti hepatitidě B společnosti GlaxoSmithKline Biologicals byla 80 % resp. 43 % a po podání jiné registrované monovalentní 10 μ g vakcíny proti hepatitidě B byla 71 % resp. 31 %. Koncentrace anti-HBs protilátek se snižovaly s rostoucím věkem a zvýšeným hmotnostním indexem; byly také nižší u mužů než u žen.

Míra séropozitivity na anti-HAV protilátky byla jak 7, tak i 48 měsíců po podání vakcíny Twinrix Adult 97 % oproti 99 %, resp. 93 % po podání monovalentní vakcíny proti hepatitidě A společnosti GlaxoSmithKline Biologicals a 99 % a 97 % po podání jiné registrované monovalentní vakcíny proti hepatitidě A.

Subjekty obdržely další dávku stejné vakcíny (vakcín) 48 měsíců po první dávce základního očkovacího schématu. Jeden měsíc po této dávce dosáhlo 95 % subjektů očkovaných vakcínou Twinrix Adult séroprotektivních hladin protilátek anti-HBV (≥ 10 mIU/ml) a geometrická průměrná koncentrace (GMC) se zvýšila 179násobně (GMC 7234 mIU/ml), což svědčí o odpovědi imunitní paměti.

Ve dvou dlouhodobých klinických studiích prováděných u dospělých ve věku 17 až 43 let bylo možno u 56 subjektů vyhodnotit vyšetření po 15 letech od základního očkování vakcínou Twinrix Adult. Míra séropozitivity na anti-HAV protilátky byla v obou studiích 100 % a míra séroprotektce anti-HBs

protilátek byla 89,3 % a 92,9 %. 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 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

Studie kompatibility nebyly provedeny, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

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

Předplněná injekční stříkačka

1 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s uzavírací zátkou (butylpryž).
Velikosti balení 1, 10 a 25 předplněných injekčních stříkaček s jehlami nebo bez jehel.

Injekční lahvička

1 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylpryž).
Velikost balení 1, 10 a 25 injekčních lahviček.

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)

Předplněná injekční stříkačka

EU/1/96/020/001
EU/1/96/020/002
EU/1/96/020/003
EU/1/96/020/007
EU/1/96/020/008
EU/1/96/020/009

Injekční lahvička

EU/1/96/020/004
EU/1/96/020/005
EU/1/96/020/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. září 1996
Datum posledního prodloužení: 20. září 2006

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>.