

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 (0,5 ml) obsahuje:

| | |
|--|--------------------|
| Hepatitis A virus (inactivatum) ^{1,2} | 360 ELISA jednotek |
| Antigenum tegiminis hepatitidis B ^{3,4} | 10 mikrogramů |

¹Vyrobena na lidských diploidních buňkách (MRC-5)

²Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý 0,025 miligramů Al³⁺

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

⁴Adsorbováno na fosforečnan hlinitý 0,2 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 Paediatric se používá k imunizaci neimunních kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 1 roku do 15 let (včetně), 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 dospívajícím ve věku 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 má být prováděno 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 nebyly hodnoceny.

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.

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 ≥ 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 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 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, parestázie 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 známe, 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 titr 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, klinický význam tohoto pozorování ale není znám, protože míra séroprotektce se nezměnila. Poměr subjektů dosahujících anti-HBs ≥ 10 mIU/ml byl 98,3 % u souběžného očkování a 100 % při podání samotné vakcíny Twinrix.

Specificky studováno bylo pouze současné očkování vakcínou Twinrix Paediatric s vakcínou Cervarix. 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

Přehled bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil uvedený níže je podložen daty získanými od přibližně 800 subjektů. Po podání vakcíny Twinrix Paediatric byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest a zarudnutí, které se vyskytly v 28,5 %, respektive v 11,5 % na dávku.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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 |

| 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 | časté | ztráta chuti k jídlu |
| Psychiatrické poruchy | časté | podrážděnost |
| Poruchy nervového systému | časté | ospalost, bolest hlavy |
| | vzácné | hypestezie*, parestezie*, závrať |
| Cévní poruchy | vzácné | hypotenze* |
| Gastrointestinální poruchy | časté | gastrointestinální symptomy, nauzea |
| | méně časté | průjem, zvracení, bolest břicha |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | méně časté | vyrážka |
| | vzácné | kopřivka, svědění* |
| 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 |
| | časté | otok v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu (jako je podlitina), únava, malátnost, horečka (≥ 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 tkáně | angioneurotický edém, lichen planus, multifonní erytém |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | 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 vakcínou pro dospělé

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 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-5. HBsAg je připravován metodou genového inženýrství v selektivním médiu 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 (tj.

v měsíci 7). 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 v měsíci 0, 1, 6 vakcínou Twinrix Paediatric u dětí ve věku 12 - 15 let, si všichni sledovaní jedinci udrželi hladinu protilátek anti-HAV ≥ 15 mIU/ml a 85 % mělo hladinu protilátek anti-HBs ≥ 10 mIU/ml.

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

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 nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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 obsah balení

Předplněná injekční stříkačka

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

Velikosti balení 1, 10 a 50 předplněných injekčních stříkaček s jehlami nebo bez jehel.

Injekční lahvička

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

Velikost balení 1, 3 a 10 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. Třepejte 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/1/97/029/001

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

Injekční lahvička

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