

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi
¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)	
² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato	0,025 milligrammi Al ³⁺
³ Prodotto su cellule di lievito (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) tramite tecnologia ricombinante del DNA	
⁴ Adsorbito su alluminio fosfato	0,2 milligrammi Al ³⁺

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Sospensione bianca torbida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Twinrix Pediatrico è indicato per l'utilizzo in bambini ed adolescenti non immuni da 1 a 15 anni di età, esposti al rischio di contrarre l'infezione da virus dell'epatite A e dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Dosaggio

Si consiglia una dose da 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA / 10 µg di HBsAg) in bambini ed adolescenti da 1 a 15 anni di età.

- Schema di vaccinazione primario

Il ciclo standard di vaccinazione primario con Twinrix Pediatrico consiste di tre dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose. Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato.

Il ciclo di vaccinazione primario, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

In situazioni in cui è desiderata una dose di richiamo contro l'epatite A e/o l'epatite B, può essere somministrato sia un vaccino monovalente che un vaccino combinato. Non sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di Twinrix Pediatrico somministrato come dose di richiamo a seguito di un ciclo di vaccinazione primario a tre dosi.

I titoli anticorpali anti-HBs e anti-HAV, registrati a seguito del ciclo di vaccinazione primario con il vaccino combinato, sono nel "range" di quanto è stato osservato a seguito della vaccinazione con i vaccini monovalenti. Linee guida generali per vaccinazioni di richiamo possono tuttavia essere ricavate dall'esperienza con i vaccini monovalenti, come segue.

Epatite B

La necessità di una dose di richiamo di vaccino anti-epatite B in soggetti sani, che hanno ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria completo, non è stata stabilita; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono la raccomandazione per una dose di richiamo di vaccino anti-epatite B: tale raccomandazione deve essere rispettata.

Per alcune categorie di soggetti o pazienti esposti al virus dell'epatite B (ad esempio: pazienti sottoposti ad emodialisi o pazienti immunocompromessi) deve essere considerato un approccio cautelativo per assicurare un livello protettivo di anticorpi ≥ 10 UI/l.

Epatite A

Non è ancora completamente stabilito se individui immunocompetenti che hanno risposto alla vaccinazione anti-epatite A richiedano dosi di richiamo, in quanto la memoria immunologica può assicurare una protezione in assenza di anticorpi rilevabili. Le linee guida per i richiami delle vaccinazioni si basano sul presupposto che, per assicurare una protezione, è richiesto un livello minimo di anticorpi

In situazioni dove è consigliabile una dose di richiamo di vaccino anti-epatite A e anti-epatite B, può essere somministrato Twinrix Pediatrico. In alternativa, a soggetti già vaccinati con Twinrix Pediatrico, può essere somministrata una dose di richiamo di ciascun vaccino monovalente.

Modo di somministrazione

Twinrix Pediatrico è indicato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea in bambini ed adolescenti e nella regione antero-laterale della coscia nella prima infanzia.

Eccezionalmente il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla neomicina.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di vaccini antiepatite A e/o antiepatite B.

La somministrazione di Twinrix Pediatrico deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' possibile che alcuni soggetti possano essere nel periodo di post-esposizione dell'infezione da virus di epatite A

(HA) o di epatite B (HB) al momento della vaccinazione. Non è noto se Twinrix Pediatrico, in tali casi, possa prevenire l'epatite A e l'epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come epatite C ed epatite E ed altri agenti patogeni noti per infettare il fegato.

Twinrix Pediatrico non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es.: lesioni da punture di ago).

Il vaccino combinato non è stato studiato in pazienti con sistema immunitario compromesso. In pazienti emodializzati, pazienti in trattamento immunosoppressivo o pazienti con sistema immunitario compromesso la risposta immunitaria attesa, dopo un ciclo di vaccinazione primario, può non essere raggiunta. Tali pazienti possono richiedere ulteriori dosi di vaccino; ciò nonostante i pazienti immunocompromessi possono dimostrare una risposta inadeguata.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

L'inoculazione intradermica o la somministrazione intramuscolare nel gluteo devono essere evitate in quanto possono portare ad una risposta non ottimale al vaccino. Comunque, eccezionalmente, Twinrix Pediatrico può essere somministrato per via sottocutanea nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in tali soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare (vedere paragrafo 4.2).

TWINRIX PEDIATRICO NON DEVE MAI ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA INTRAVASCOLARE.

Come con ogni somministrazione per via iniettiva, può manifestarsi non frequentemente sincope vasovagale a seguito della somministrazione di Twinrix Pediatrico ad adolescenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono disponibili dati relativi alla concomitante somministrazione di Twinrix Pediatrico con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia quando i vaccini monovalenti anti-epatite A e anti-epatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche non è stata osservata alcuna influenza sulla sieroconversione, sebbene si possono riscontrare titoli anticorpali più bassi.

Twinrix Pediatrico può essere somministrato in concomitanza con il vaccino contro il Papilloma Virus Umano (HPV). La somministrazione contemporanea di Twinrix Pediatrico e Cervarix (vaccino anti-HPV) non ha mostrato alcuna interferenza clinicamente rilevante nella risposta anticorpale agli antigeni HPV ed epatite A. La media geometrica delle concentrazioni anticorpali anti-epatite B era più bassa a seguito della co-somministrazione, ma la rilevanza clinica di questa osservazione non è nota dato che i tassi di sieroprotezione risultano inalterati. La proporzione di soggetti che hanno raggiunto una concentrazione di anticorpi anti-epatite B ≥ 10 mUI/ml è stata del 98,3% in caso di vaccinazione concomitante e del 100% in caso di somministrazione del solo Twinrix.

Solo la somministrazione concomitante di Twinrix Pediatrico con Cervarix è stata specificamente studiata. Si consiglia di non somministrare Twinrix Pediatrico contemporaneamente ad altri vaccini diversi da Cervarix.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non è stato valutato l'effetto di Twinrix Pediatrico sulla sopravvivenza embrio-fetale, perinatale e postnatale e sullo sviluppo nei ratti. Tale studio non ha mostrato effetti dannosi diretti o indiretti nei confronti della fertilità, della gravidanza, dello sviluppo embrionale/fetale, del parto o dello sviluppo postnatale.

Non è stato valutato prospetticamente negli studi clinici l'effetto di Twinrix Pediatrico sulla sopravvivenza embrio-fetale, perinatale e postnatale e sullo sviluppo.

I dati sugli esiti di un numero limitato di gravidanze in donne vaccinate non indicano alcun effetto indesiderato di Twinrix Pediatrico sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Sebbene non ci si attenda che l'antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B abbia effetti indesiderati sulle gravidanze o sul feto, si raccomanda di posticipare la vaccinazione fino a dopo il parto a meno che non vi sia urgente necessità di proteggere la madre contro l'infezione da epatite B.

Allattamento al seno

Non è noto se il Twinrix Pediatrico sia escreto nel latte materno umano. L'escrezione del Twinrix Pediatrico nel latte non è stata studiata negli animali. Deve essere presa la decisione se continuare/interrompere l'allattamento al seno oppure continuare/interrompere la terapia con Twinrix Pediatrico tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con Twinrix Pediatrico per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Twinrix Pediatrico non ha effetti o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici

Il profilo di sicurezza di seguito presentato è basato su dati ricavati da approssimativamente 800 soggetti.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comuni:	$\geq 1/10$
Comuni:	$\geq 1/100$ fino a $< 1/10$
Non comuni:	$\geq 1/1.000$ fino a $< 1/100$
Rari:	$\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1.000$
Molto rari:	$< 1/10.000$

* si riferisce a reazioni avverse osservate in studi clinici condotti con la formulazione adulti

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: linfadenopatia

Patologie del sistema nervoso

Comuni: sonnolenza, cefalea

Rari: ipoestesia*, parestesia*, capogiri

Patologie gastrointestinali

Comuni: sintomi gastrointestinali, nausea

Non comuni: diarrea, vomito, dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: rash

Rari: orticaria, prurito*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: mialgia*

Rari: artralgia*

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni: perdita di appetito

Infezioni e infestazioni

Non comuni: infezione del tratto respiratorio superiore*

Patologie vascolari

Rari: ipotensione*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: dolore e rossore al sito di iniezione

Comuni: gonfiore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione (come ecchimosi), spossatezza, malessere, febbre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)

Rari: malattia simil-influenzale*, brividi*

Disturbi psichiatrici

Comuni: irritabilità

- Sorveglianza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate sia con Twinrix sia con vaccini GlaxoSmithKline monovalenti anti-epatite A o B:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia, porpora trombocitopenica

Patologie del sistema nervoso

Encefalite, encefalopatia, neurite, neuropatia, paralisi, convulsioni

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Edema angioneurotico, lichen planus, eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Artrite, debolezza muscolare

Infezioni e infestazioni

Meningite

Patologie vascolari

Vasculite

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni allergiche comprese reazioni anafilattoidi e forme simili alla malattia da siero

A seguito dell'uso diffuso dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o epatite B, sono stati inoltre osservati i seguenti eventi indesiderati in associazione temporale con la vaccinazione.

Esami diagnostici

Alterazioni nei test di funzionalità epatica

Patologie del sistema nervoso

Sclerosi multipla, mielite, paralisi facciale, polinevrite come la sindrome di Guillain Barré (con paralisi ascendente), neurite ottica

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio durante la sorveglianza post-marketing. Gli eventi avversi riportati in seguito a sovradosaggio erano simili a quelli riportati in seguito alla normale somministrazione del vaccino.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini anti-epatite, codice ATC: J07BC20.

Twinrix Pediatrico è un vaccino combinato ottenuto mediante miscelazione di preparazioni separate del virus purificato e inattivato dell'epatite A (HA) e dell'antigene di superficie purificato dell'epatite B (HBsAg), separatamente adsorbiti su idrossido di alluminio e fosfato di alluminio.

Il virus HA è coltivato in cellule diploidi umane MRC5. L'HBsAg è prodotto per coltura, su terreno selettivo, di cellule di lievito geneticamente modificate.

Twinrix Pediatrico conferisce l'immunità contro le infezioni da HAV e da HBV stimolando la produzione di specifici anticorpi anti-HA ed anti-HBs.

La protezione contro l'epatite A e l'epatite B si sviluppa in 2-4 settimane. Negli studi clinici, sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite A in circa l'89% dei soggetti un mese dopo la prima dose e nel 100% un mese dopo la terza dose (cioè 7 mesi dopo la prima vaccinazione). Sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite B nel 67% dei soggetti dopo la prima dose e nel 100% dopo la terza dose.

In due studi clinici a lungo termine, la persistenza di anticorpi anti-epatite A e anti-epatite B è stata dimostrata fino a 10 anni in bambini di età dai 12 ai 15 anni e fino a 5 anni in bambini di età da 1 a 11 anni.

A 10 anni dall'inizio della vaccinazione secondo la scheda a 0, 1, 6 mesi con Twinrix Pediatrico in bambini tra i 12 e i 15 anni di età, tutti i soggetti seguiti mantenevano una concentrazione di anticorpi anti-HAV ≥ 15 mUI/ml e l'85% aveva una concentrazione di anticorpi anti-HBs ≥ 10 mUI/ml.

A 5 anni dall'inizio della vaccinazione secondo la scheda a 0, 1, 6 mesi con Twinrix Pediatrico in bambini tra i 1 e 11 anni di età, tutti i soggetti seguiti mantenevano una concentrazione di anticorpi anti-HAV ≥ 15 mUI/ml e il 97% aveva una concentrazione di anticorpi anti-HBs ≥ 10 mUI/ml.

La cinetica di scomparsa degli anticorpi anti-epatite A e anti-epatite B si è rivelata simile a quella dei vaccini monovalenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici

I dati non-clinici derivanti dagli studi di sicurezza generale non mostrano particolari rischi per l'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili.

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questa specialità medicinale non deve essere miscelata con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nel confezionamento originale, per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butile), - Confezioni da 1, 10 e 50 con o senza aghi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo conservazione, si possono osservare un fine deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino, prima della somministrazione, deve essere agitato bene per ottenere una sospensione bianca lievemente opaca e deve essere ispezionato visivamente per riscontrare qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico. In caso si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart (Belgio)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 10/Febbraio/1997

Data di rinnovo: 10/Febbraio/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

5 novembre 2010

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>