

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1 ml) contiene:

Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	720 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	20 microgrammi

¹Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

²Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,05 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,4 milligrammi Al³⁺

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 Adulti deve essere utilizzato in adulti e adolescenti non immuni a partire dai 16 anni di età, per la protezione contro 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 1,0 ml negli adulti e negli adolescenti a partire dai 16 anni di età.

- Schema di vaccinazione primaria

Il ciclo standard di vaccinazione primaria con Twinrix Adulti consiste di 3 dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose.

In circostanze eccezionali, in adulti, quando la partenza per un viaggio viene anticipata entro un mese o più dall'inizio del ciclo di vaccinazione, e non è disponibile sufficiente tempo per permettere il completamento della schedula standard a 0, 1, 6 mesi, può essere utilizzata una schedula di tre iniezioni intramuscolari a 0, 7

e 21 giorni. Nel caso venga applicato questo schema di trattamento, si raccomanda la somministrazione di una quarta dose 12 mesi dopo la prima.

Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato. Il ciclo di vaccinazione primaria, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

Dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con Twinrix Adulti sono attualmente disponibili fino a 60 mesi dalla vaccinazione. I titoli anticorpali dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBs) e del virus dell'epatite A (anti-HAV), osservati dopo un ciclo di vaccinazione primaria con il vaccino combinato, sono nel range di quanto è stato osservato a seguito della vaccinazione con i vaccini monovalenti. Anche la cinetica di scomparsa degli anticorpi è analoga. Linee guida generali per vaccinazioni di richiamo possono pertanto essere ricavate dall'esperienza con i vaccini monovalenti.

Epatite B

La necessità di una dose di richiamo di vaccino antiepatite 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 (booster) di vaccino antiepatite B: tale raccomandazione deve essere seguita.

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 antiepatite 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; per gli anticorpi antiepatite A è stata prevista una persistenza di almeno 10 anni.

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

Modo di somministrazione

Twinrix Adulti è indicato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide.

Eccezionalmente il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea nei 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.

Come con altri vaccini, la somministrazione di Twinrix Adulti deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È possibile che alcuni soggetti si trovino nel periodo di post-esposizione dell'infezione da virus di epatite A o di epatite B al momento della vaccinazione. Non è noto se Twinrix Adulti, 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 Adulti 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 e soggetti con sistema immunitario compromesso, è possibile che dopo il ciclo di vaccinazione primario non vengano raggiunti titoli anticorpali anti-HAV e anti-HBs adeguati, e tali pazienti possono quindi richiedere la somministrazione di ulteriori dosi di vaccino.

È stato osservato che l'obesità (definita come $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) riduce la risposta immunitaria ai vaccini antiepatite A. È stato osservato che alcuni fattori riducono la risposta immunitaria ai vaccini antiepatite B. Questi fattori includono anzianità, appartenenza al genere maschile, obesità, fumo, via di somministrazione ed alcune patologie croniche latenti. Dovrebbero essere presi in considerazione test sierologici per quei soggetti che potrebbero correre il rischio di non raggiungere una sieroprotezione a seguito di un ciclo completo di Twinrix Adulti. Può essere considerata la necessità di somministrare dosi ulteriori a quelle persone che non hanno mostrato una risposta o che hanno avuto una risposta sub ottimale durante il ciclo di vaccinazione.

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 causare una risposta non ottimale al vaccino.

Comunque, eccezionalmente, Twinrix Adulti 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 ADULTI NON DEVE MAI ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA INTRAVASCOLARE

Come con ogni altro vaccino, non in tutti i soggetti vaccinati può essere suscitata una risposta immunitaria protettiva.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono disponibili dati relativi alla concomitante somministrazione di Twinrix Adulti con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia, quando i vaccini monovalenti antiepatite A e antiepatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche, non è stato osservato alcun effetto sui tassi di sieroconversione. La somministrazione concomitante di immunoglobuline può dar luogo a titoli anticorpali più bassi.

Anche se la contemporanea somministrazione di Twinrix Adulti e di altri vaccini non è stata specificatamente studiata, non si prevedono interazioni se si utilizzano siringhe e siti di iniezione diversi.

Si prevede che in pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori o in pazienti affetti da immunodeficienza, sia possibile che non venga raggiunta una risposta adeguata.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

È stato valutato l'effetto di Twinrix Adulti 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 Adulti 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 Adulti 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

Non è noto se il Twinrix Adulti sia escreto nel latte materno umano. L'escrezione del Twinrix Adulti 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 Adulti tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con Twinrix Adulti per la donna.

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

Twinrix Adulti non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici

L'attuale formulazione di Twinrix non contiene tiomersale (un composto organomercuriale) né alcun conservante. In uno studio clinico condotto con l'attuale formulazione, l'incidenza di dolore, arrossamento, gonfiore, affaticamento, gastroenterite, cefalea e febbre risultava simile all'incidenza osservata con la precedente formulazione del vaccino contenente tiomersale e conservante. Durante l'ampio impiego della precedente formulazione sono state osservate le reazioni avverse riportate di seguito.

Il profilo di sicurezza di seguito presentato è basato su un'analisi aggregata degli eventi per dose ricavati da più di 6.000 soggetti che hanno ricevuto sia la schedula standard a 0, 1, 6 mesi (n=5.683) sia la schedula accelerata a 0, 7, 21 giorni (n=320). Nei due studi clinici in cui Twinrix Adulti è stato somministrato a 0, 7, 21 giorni, è stata richiesta la segnalazione di tutti i sintomi generali e locali che sono stati classificati secondo le frequenze qui di seguito riportate. Dopo la quarta dose, somministrata al dodicesimo mese, l'incidenza di reazioni avverse sistemiche e locali era confrontabile con quella osservata dopo la vaccinazione a 0, 7, 21 giorni.

In studi di confronto, è stato rilevato che la frequenza degli eventi avversi segnalati a seguito della somministrazione di Twinrix Adulti non si differenzia da quella osservata dopo la somministrazione dei vaccini monovalenti.

Le frequenze sono riportate come di seguito:

Molto comuni	≥ 1/10
Comuni	≥ 1/100 fino a < 1/10
Non comuni	≥ 1/1.000 fino a < 1/100
Rari	≥ 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 pediatrica

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: linfadenopatia

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: cefalea

Non comuni: capogiri

Rari: ipoestesia, parestesia

Patologie gastrointestinali

Comuni: sintomi gastrointestinali, diarrea, nausea

Non comuni: vomito, dolore addominale*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: rash, prurito

Molto rari: orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: mialgia

Rari: artralgia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Rari: 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, spossatezza

Comuni: gonfiore al sito di iniezione, reazioni al sito di iniezione (come ematoma, prurito ed ecchimosi), malessere

Non comuni: febbre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)

Rari: malattia simil-influenzale, brividi

- 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 Barrè (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 antiepatite, codice ATC JO7BC20.

Twinrix Adulti 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 Adulti conferisce l'immunità contro le infezioni da HAV e da HBV stimolando la produzione di specifici anticorpi anti-HAV 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 il 94% degli adulti 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 70% degli adulti dopo la prima dose e circa nel 99% dopo la terza dose.

Il ciclo di vaccinazione primario a 0, 7 e 21 giorni, più una quarta dose a 12 mesi, è da utilizzarsi in adulti in circostanze eccezionali. In uno studio clinico in cui Twinrix Adulti è stato somministrato secondo questa schedula, l'82% e 85% dei vaccinati aveva livelli sieroprotettivi di anticorpi antiepatite B, rispettivamente a 1 e 5 settimane dalla terza dose (un mese e 2 mesi dopo la dose iniziale).

La percentuale di sieroprotezione contro l'epatite B, 3 mesi dopo la prima dose, è risultata aumentata al 95,1%.

Percentuali di sieropositività per anticorpi antiepatite A sono state del 100%, 99,5% e 100% 1,2 e 3 mesi dopo la dose iniziale.

Un mese dopo la quarta dose, tutti i vaccinati avevano mostrato livelli sieroprotettivi di anticorpi anti-HBs ed erano sieropositivi agli anticorpi anti-HAV.

In uno studio clinico condotto in soggetti di età superiore a 40 anni, il tasso di sieropositività per gli anticorpi antiepatite A e il tasso di sieroprotezione contro l'epatite B di Twinrix Adulti, seguendo la schedula a 0, 1, 6 mesi, sono stati confrontati con i tassi di sieropositività e di sieroprotezione dei vaccini monovalenti antiepatite A e B, somministrati in braccia opposte

Il tasso di sieroprotezione contro l'epatite B dopo la somministrazione di Twinrix Adulti è stato del 92% e dell'87,5% rispettivamente a 7 e 12 mesi, contro l'80% e il 74% dopo il vaccino monovalente antiepatite B 20 µg di GlaxoSmithKline Biologicals e il 71% e 56% dopo un altro vaccino autorizzato, monovalente antiepatite B 10 µg. Comunque, la concentrazione degli anticorpi anti-HBs è diminuita all'aumentare dell'età e dell'indice di massa corporea ed è stata più bassa nei maschi che nelle femmine.

Il tasso di sieropositività per gli anticorpi anti-HAV dopo Twinrix Adulti è stato del 97% e del 96% rispettivamente al 7° e 12° mese contro il 99% e il 98% dopo il vaccino monovalente antiepatite A di GlaxoSmithKline Biologicals e il 99% sia al 7° che al 12° mese dopo un altro vaccino autorizzato, monovalente antiepatite A.

In due studi a lungo termine condotti in adulti, la persistenza di anticorpi antiepatite A e antiepatite B è stata riscontrata fino a 60 mesi dall'inizio del ciclo primario di vaccinazione con Twinrix Adulti, nella maggior parte dei vaccinati. La cinetica di scomparsa degli anticorpi antiepatite A e antiepatite B si è rilevata simile a quella dei vaccini monovalenti.

Questi dati sono stati generati con la precedente formulazione di Twinrix contenente tiomersale ed un conservante. Uno studio clinico condotto con l'attuale formulazione di Twinrix in adulti ha dimostrato che l'attuale formulazione determina tassi di sieroprotezione e di sieroconversione simili a quelli osservati con la precedente formulazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici basati sugli studi di sicurezza generale non hanno evidenziato particolare rischio 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, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butile).

Confezioni da 1,10 e 25 con o senza aghi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione, si può osservare un fine deposito bianco ed un surnatante limpido.

Prima della somministrazione, il vaccino deve essere agitato bene al fine di ottenere una sospensione bianca leggermente opaca e deve essere ispezionato visivamente per verificare l'assenza di particelle estranee e qualsiasi cambiamento dell'aspetto fisico. Nel caso si verificasse uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 20/Settembre/1996
Data dell'ultimo rinnovo: 20/Settembre/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

19/06/2008

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 Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato

0,2 milligrammi Al³⁺

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

Dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con Twinrix Pediatrico sono attualmente disponibili fino a 48 mesi dalla vaccinazione. 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. Anche la cinetica di scomparsa degli anticorpi è analoga. Linee guida generali per vaccinazioni di richiamo possono tuttavia essere ricavate dall'esperienza con i vaccini monovalenti.

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; per gli anticorpi anti-epatite A è stata prevista una persistenza di almeno 10 anni.

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.

Dato che la concomitante somministrazione di Twinrix Pediatrico con altri vaccini non è stata specificamente studiata, si consiglia di non somministrare il vaccino contemporaneamente ad altri vaccini.

4.6 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

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

L'attuale formulazione di Twinrix non contiene tiomersale (un composto organomercuriale) né alcun conservante. In uno studio clinico condotto con l'attuale formulazione, l'incidenza di dolore, arrossamento, gonfiore, affaticamento, gastroenterite, cefalea e febbre risultava simile all'incidenza osservata con la precedente formulazione del vaccino contenente tiomersale e conservante. Durante l'ampio impiego della precedente formulazione sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati.

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 uno studio a lungo termine condotto in bambini, la persistenza di anticorpi anti-epatite A e anti-epatite B è stata dimostrata fino a 48 mesi dall'inizio del ciclo primario di vaccinazione con Twinrix Pediatrico, nella maggior parte dei vaccinati (vedere paragrafo 4.2). La cinetica di scomparsa degli anticorpi anti-epatite A e anti-epatite B si è rivelata simile a quella dei vaccini monovalenti.

Questi dati sono stati generati con la precedente formulazione di Twinrix contenente tiomersale ed un conservante. Uno studio clinico condotto con l'attuale formulazione di Twinrix in adulti ha dimostrato che l'attuale formulazione determina tassi di sieroprotezione e di sieroconversione simili a quelli osservati con la precedente formulazione.

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

19/06/2008