



Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.

Twinrix Adulti, sospensione iniettabile in siringa preimpilata.
Vaccino (adsorbito) anti-epatite A (inattivato) ed anti-epatite 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

- 1 Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)
- 2 Adsorbito 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 preimpilata.
Sospensione bianca torbida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE.

4.1 Indicazioni terapeutiche.

Twinrix Adulti è indicato per l'utilizzo in adulti e adolescenti non immuni a partire dai 16 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 1,0 ml negli adulti e negli adolescenti a partire dai 16 anni di età.

Programma di vaccinazione primaria

Il ciclo standard di vaccinazione primaria con Twinrix Adulti 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.

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 anti-HBs e anti-HAV, registrati a seguito del 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 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 (booster) di vaccino anti-epatite 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 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 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 nella regione deltoidea, fatta eccezione per i pazienti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, nei quali si consiglia la somministrazione del vaccino per via sottocutanea. 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 anti-epatite A e/o anti-epatite B.

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 che notoriamente infettano 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 alcuni fattori riducono la risposta immunitaria ai vaccini anti-epatite 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

Il tiomersal (un composto organico del mercurio) è stato utilizzato durante il processo di fabbricazione di questo medicinale e suoi residui sono presenti nel prodotto finale. Possono quindi verificarsi reazioni di sensibilizzazione.

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

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 anti-epatite A e anti-epatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche non è stata osservata alcuna influenza sulla sierconversione, sebbene si possono riscontrare 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 presume 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.

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione a Twinrix Adulti nel corso della gravidanza.

Gli studi condotti nell'animale sono insufficienti a definire gli eventuali effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o lo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia come con tutti i vaccini inattivati, non sono attesi danni per il feto. Si deve adottare cautela nella prescrizione del vaccino alle donne in gravidanza.

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 ha effetti o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati.

• Durante gli studi clinici effettuati con Twinrix Adulti, gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati reazioni al sito di iniezione, inclusi dolore, rossore e gonfiore. In uno studio comparativo è stato rilevato che la frequenza degli eventi avversi previsti a seguito della somministrazione di Twinrix Adulti non si differenzia da quella osservata dopo la somministrazione dei vaccini monovalenti.

La frequenza viene riportata come:

Molto comuni $\geq 10\%$

Comuni $\geq 1\%$ e $< 10\%$

Non comuni $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Rari $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$

Molto rari $< 0,01\%$

Reazioni generali che possono verificarsi in associazione temporale con la somministrazione di Twinrix Adulti includono: Alterazioni del sistema nervoso

Comuni: cefalea

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: nausea

Non comuni: vomito

Alterazioni generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comuni: fatica

Comuni: malessere

Non comuni: febbre

In uno studio clinico in cui Twinrix Adulti è stato somministrato a 0,7,21 giorni, i sintomi generali attesi sono stati riportati con la stessa classe di frequenza definita precedentemente, tranne per quanto concerne la cefalea che è stata riportata molto comunemente. Dopo una quarta dose somministrata a 12 mesi, l'incidenza delle reazioni avverse sistemiche è stata comparabile a quella riscontrata dopo vaccinazione a 0,7,21 giorni.

• Durante la farmacovigilanza a seguito della commercializzazione sono stati osservati, in associazione temporale con la vaccinazione i seguenti eventi indesiderati.

Alterazioni del sangue e sistema linfatico

trombocitopenia, porpora trombocitopenica, linfadenopatia

Alterazioni del sistema immunitario

reazioni allergiche incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi e sintomatologia simile a malattia da siero

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

diminuzione dell'appetito

Alterazioni del sistema nervoso

sincope, vertigini, parestesia, convulsioni

Alterazioni del sistema vascolare

ipotensione

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

nausea, vomito, diarrea, dolore addominale.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

rash, prurito, orticaria

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

sintomi simil influenzali, fatica

Indagini diagnostiche

test della funzionalità epatica alterati

• 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.

Infezioni e infestazioni

meningite

Alterazioni del sistema nervoso

sclerosi multipla, mielite, paralisi facciale, polinevrite come la sindrome di Guillain Barré (con paralisi ascendente), encefalite, encefalopatia

Disturbi oculari

neurite ottica

Alterazioni del sistema vascolare

vasculiti

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

eritema multiforme essudativo

4.9 Sovradosaggio.

Non sono noti casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.

5.1 Proprietà farmacodinamiche.

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

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 anti-epatite 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 anti-epatite 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 due studi a lungo termine condotti in adulti, la persistenza di anticorpi anti-epatite A e anti-epatite 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 anti-epatite A e anti-epatite B si è rilevata 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 di sicurezza.

I dati non-clinici basati sugli studi di sicurezza generale non hanno evidenziato particolare rischio per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE.

6.1 Elenco degli eccipienti.

Fenossietanolo, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità.

In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità.

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari 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.

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.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.

Dopo conservazione, si può osservare un fine deposito bianco con un surnatante limpido. Il vaccino deve essere agitato bene per ottenere una sospensione bianca leggermente opaca e deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per verificare l'assenza di particelle estranee o variazioni dell'aspetto fisico. Nel caso si verificasse uno di questi 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

1330 Rixensart (Belgio)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) 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.

09/11/2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.

Ultima revisione 28/08/2006.