

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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 hepatitis B ^{3,4}	20 mikrogramů

¹Vyrobeno na lidských diploidních buňkách (MRC-5)

²Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý

0,05 miligramů Al³⁺

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

⁴Adsorbováno na fosforečnan hlinitý

0,4 miligramů Al³⁺

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 dospělých a mladistvých 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 mladistvým 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 standardní vakcinace podle schématu 0., 1. a 6. měsíc, podat tři intramuskulární injekce podle schématu 0., 7. a 21. den.

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

Imunizační schéma je nutné dodržet. Základní očkování se má v celém období provádět 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. Při tomto způsobu podání může nicméně dojít k suboptimální imunitní odpovědi na vakcínu (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv z pomocných látek 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, 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 hepatitidy B je možné, že očkovaná 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

Přípravek 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 ≥ 30 kg/m²) 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 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 protilátkové 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

- Klinické studie

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 0, 1, 6 měsíců (n=5683) nebo podle zrychleného schématu 0, 7, 21 dní (n=320). Ve dvou klinických studiích, v nichž byl Twinrix Adult podáván podle schématu 0, 7, 21 dní, byly sledované celkové a lokální symptomy hlášeny se stejnou četností výskytu, jak je uvedeno níže. Po čtvrté dávce podané ve 12. měsíci byl výskyt celkových a lokálních nežádoucích reakcí srovnatelný s těmi, které byly pozorovány po očkování podle schématu 0, 7, 21 dní.

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.

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:	$< 1/10000$

*s odkazem na nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích provedených s vakcínou pro děti

Poruchy krve a lymfatického systému:

Vzácné: lymfadenopatie

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať

Vzácné: hypestézie, parestézie

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální potíže, průjem, nauzea

Méně časté: zvracení, bolest břicha*

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: svědění, vyrážka

Velmi vzácné: kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Méně časté: myalgie

Vzácné: artralgie

Poruchy metabolismu a výživy:

Vzácné: snížená chuť k jídlu

Infekce a infestace:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích

Cévní poruchy:

Vzácné: hypotenze

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 ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)

Vzácné: onemocnění podobné chřipce, zimnice

- Postmarketinkové sledování

Po podání vakcíny Twinrix nebo monovalentních vakcín proti hepatitidě A nebo B společnosti GlaxoSmithKline byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy krve a lymfatického systému

Trombocytopenie, trombocytopenická purpura

Poruchy nervového systému

Encefalitida, encefalopatie, neuritida, neuropatie, paralýza, křeče

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Angioneurotický edém, lichen planus, multifornní erytém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Artritida, svalová slabost

Infekce a infestace

Meningitida

Cévní poruchy

Vaskulitida

Poruchy imunitního systému

Anafylaxe, alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí a reakcí imitujících sérovou nemoc.

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.

Laboratorní vyšetření

Abnormální funkční jaterní testy

Poruchy nervového systému

Roztroušená skleróza, myelitida, faciální paréza, polyneuritida jako je syndrom Guillain-Barré (se vzestupnou paralýzou), zánět zřakového nervu

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Bolest v místě aplikace injekce ihned po jejím podání, pocit bodání a pálení.

4.9 Předávkování

Při postmarketinkovém 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 MRC₅. HBsAg je připravován metodou genového inženýrství v selektivním mediu na kulturách kvasinek.

Twinrix Adult chrání proti HAV a HBV infekcím indukci 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 sedmém měsíci). 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 0., 7. a 21. den s podáním čtvrté dávky ve dvanáctém měsíci. V klinické studii, kde byl Twinrix Adult podáván podle tohoto schématu, mělo 82 % resp. 85 % očkovanych 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 %.

Hodnoty séropozitivity na anti-HAV protilátky byly 100 %, 99,5 % a 100 % po jednom, dvou a třech měsících po podání počáteční dávky. Jeden měsíc po čtvrté dávce měli všichni očkovani jedinci séroprotektivní hladiny anti-HBs protilátek a byli séropozitivní na anti-HAV protilátky.

V klinické studii provedené se subjekty staršími 40 let věku byly srovnány míry séropozitivity na anti-HAV protilátky a séroprotektce proti hepatitidě B získané po podání vakcíny Twinrix Adult podle schématu 0, 1, 6 měsíců 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 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 u jak 7 tak 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 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 179-násobně (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 (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nebyly provedeny, 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 až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 ml suspenze v lahvičce (sklo typu I) s uzavírací zátkou (butylpřez).

Velikost balení 1, 10 a 25 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání vakcíny se může oddělit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant.

Vakcína musí být před použitím řádně protřepána, aby vznikla mírně opalescentní bílá suspenze a vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a na netypické změny vzhledu. Při jakékoliv vizuálně zjištěné odchylce musí být vakcína vyřazena.

Všechny nepoužitý 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)

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twinrix Adult, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.
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 hepatitis B ^{3,4}	20 mikrogramů

¹Vyrobeno na lidských diploidních buňkách (MRC-5)

²Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý

0,05 miligramů Al³⁺

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

⁴Adsorbováno na fosforečnan hlinitý

0,4 miligramů Al³⁺

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.
Zakalená bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Twinrix Adult se používá k imunizaci dospělých a mladistvých 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 mladistvým 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 standardní vakcinace podle schématu 0., 1. a 6. měsíc, podat tři intramuskulární injekce podle schématu 0., 7. a 21. den. Při tomto vakcinačním schématu je doporučeno aplikovat ještě čtvrtou dávku, a to 12 měsíců po první dávce.

Imunizační schéma je nutné dodržet. Základní očkování se má v celém období provádět 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 jiných 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. Při tomto způsobu podání může nicméně dojít k suboptimální imunitní odpovědi na vakcínu (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv z pomocných látek 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, 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 hepatitidy B je možné, že očkovaná 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 virem hepatitidy C a hepatitidy E, ani proti dalším patogenům vyvolávajícím jaterní infekce.

Přípravek 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 ≥ 30 kg/m²) 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 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 protilátkové odpovědi.

4.6 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

- Klinické studie

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 0, 1, 6 měsíců (n=5683) nebo podle zrychleného schématu 0, 7, 21 dní (n=320). Ve dvou klinických studiích, v nichž byl Twinrix Adult podáván podle schématu 0, 7, 21 dní, byly sledované celkové a lokální symptomy hlášeny se stejnou četností výskytu, jak je uvedeno níže. Po čtvrté dávce podané ve 12. měsíci byl výskyt celkových a lokálních nežádoucích reakcí srovnatelný s těmi, které byly pozorovány po očkování podle schématu 0, 7, 21 dní.

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.

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:	$< 1/10000$

*s odkazem na nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích provedených s vakcínou pro děti

Poruchy krve a lymfatického systému:

Vzácné: lymfadenopatie

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať

Vzácné: hypestézie, parestézie

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální potíže, průjem, nauzea

Méně časté: zvracení, bolest břicha*

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: svědění, vyrážka

Velmi vzácné: kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Méně časté: myalgie

Vzácné: artralgie

Poruchy metabolismu a výživy:

Vzácné: snížená chuť k jídlu

Infekce a infestace:

Méně časté: infekce horních cest dýchacích

Cévní poruchy:

Vzácné: hypotenze

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 ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)

Vzácné: onemocnění podobné chřipce, zimnice

- Postmarketinkové sledování

Po podání vakcíny Twinrix nebo monovalentních vakcín proti hepatitidě A nebo B společnosti GlaxoSmithKline byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy krve a lymfatického systému

Trombocytopenie, trombocytopenická purpura

Poruchy nervového systému

Encefalitida, encefalopatie, neuritida, neuropatie, paralýza, křeče

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Angioneurotický edém, lichen planus, multifornní erytém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Artritida, svalová slabost

Infekce a infestace

Meningitida

Cévní poruchy

Vaskulitida

Poruchy imunitního systému

Anafylaxe, alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí a reakcí imitujících sérovou nemoc.

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.

Laboratorní vyšetření

Abnormální funkční jaterní testy

Poruchy nervového systému

Roztroušená skleróza, myelitida, faciální paréza, polyneuritida jako je syndrom Guillain-Barré (se vzestupnou paralýzou), zánět zřakového nervu

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Bolest v místě aplikace injekce ihned po jejím podání, pocit bodání a pálení.

4.9 Předávkování

Při postmarketinkovém 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 MRC₅. HBsAg je připravován metodou genového inženýrství v selektivním mediu na kulturách kvasinek.

Twinrix Adult chrání proti HAV a HBV infekcím indukci 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 sedmém měsíci). 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 0., 7. a 21. den s podáním čtvrté dávky ve dvanáctém měsíci. V klinické studii, kde byl Twinrix Adult podáván podle tohoto schématu, mělo 82 % resp. 85 % očkovanych 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 %.

Hodnoty séropozitivity na anti-HAV protilátky byly 100 %, 99,5 % a 100 % po jednom, dvou a třech měsících po podání počáteční dávky. Jeden měsíc po čtvrté dávce měli všichni očkovani jedinci séroprotektivní hladiny anti-HBs protilátek a byli séropozitivní na anti-HAV protilátky.

V klinické studii provedené se subjekty staršími 40 let věku byly srovnány míry séropozitivity na anti-HAV protilátky a séroprotektce proti hepatitidě B získané po podání vakcíny Twinrix Adult podle schématu 0, 1, 6 měsíců 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 20μg vakcíny proti hepatitidě B společnosti GlaxoSmithKline Biologicals byla 80 % resp. 43 % a po podání registrované monovalentní 10μg 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 u jak 7 tak 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 hepatidě 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 179-násobně (GMC 7234 mIU/ml) což svědčí o odpovědi imunitní paměti.

Ve dvou dlouhodobých klinických studiích prováděných u dospělých ve věku 17 až 43 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 (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nebyly provedeny, 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 až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístem a uzavírací zátkou (butylpryž).

Velikost balení 1, 10 a 25 injekčních stříkaček s jehlami nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání vakcíny se může oddělit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant.

Vakcína musí být před použitím řádně protřepána, aby vznikla mírně opalescentní bílá suspenze a vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a na netypické změny vzhledu.

Při jakékoliv vizuálně zjištěné odchylce musí být vakcína vyřazena.

Všechn nepoužitý 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, Belgique

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU