

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Twinrix Adult инжекционна суспензия
Адсорбирана ваксина срещу хепатит А (инактивирана) и хепатит В (р-ДНК) (Hepatitis A (inactivated) and hepatitis B (rDNA) (HAB) vaccine (adsorbed)).

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (1 ml) съдържа:

Хепатит А вирус (инактивиран) (<i>Hepatitis A virus (inactivated)</i>) ^{1,2}	720 ELISA Units
Хепатит В повърхностен антиген (<i>Hepatitis B surface antigen</i>) ^{3,4}	20 микрограма

¹Произведен върху човешки диплоидни (MRC-5) клетки

²Адсорбиран върху алуминиев хидроксид, хидратиран 0,05 милиграма Al³⁺

³Произведен в дрождеви клетки (*Saccharomyces cerevisiae*) по рекомбинантна ДНК технология.

⁴Адсорбиран върху алуминиев фосфат 0,4 милиграма Al³⁺

Ваксината може да съдържа следи от неомицин, който се използва по време на производствения процес (вж. точка 4.3).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия.

Мътна, бяла суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Twinrix Adult е показан за приложение при неимунни възрастни и юноши на и над 16 години, които са изложени на риск от хепатит А и хепатит В инфекции.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

- Доза

За възрастни и юноши на и над 16 години се препоръчва доза от 1,0 ml.

- Схема на първична ваксинация

Стандартният курс на първична ваксинация с Twinrix Adult се състои от три дози, като първата се прилага на избрана дата, втората един месец по-късно и третата, шест месеца след първата доза.

При възрастни при изключителни условия, когато се предвижда пътуване в рамките на един

месец или повече след началото на ваксинационния курс, но няма достатъчно време за завършването на стандартната схема 0, 1, 6 месец, може да бъде използвана схема, състояща се от три дози ваксина, приложени интрамускулно, съответно на 0, 7, 21 ден. В случай, че се използва тази схема, е препоръчително приложението на четвърта доза 12 месеца след първата.

Препоръчаната схема трябва да се спазва. Веднъж започнат, курсът на първична ваксинация трябва да бъде завършен със същата ваксина.

- Бустер доза

Понастоящем са налични данни за дългосрочното персистиране на антителата след ваксинация с Twinrix Adult за период до 15 години след ваксинацията. Измерените след първичния ваксинационен курс с комбинираната ваксина титри на анти-НВs и анти-НАV антитела са сравними с тези след приложението на моновалентните ваксини. Кинетиката на спадане на антителата също е подобна. Ето защо, по отношение на бустер ваксинацията може да бъде използван опитът с моновалентните ваксини.

Хепатит В

Не е установена необходимостта от бустер доза хепатит В ваксина при здрави лица, на които е приложен пълен курс на първична ваксинация. Въпреки това, някои настоящи официални ваксинационни програми включват препоръка за бустер доза хепатит В ваксина и те трябва да бъдат взети под внимание.

За някои групи лица, подложени на риск от хепатит В (НВV) вирусна инфекция (напр. пациенти на хемодиализа и имунокомпроментирани пациенти), трябва да се обмисли прилагането на предпазни мерки за поддържане на протективно ниво на антителата ≥ 10 IU/L.

Хепатит А

Не е напълно установено дали при имунокомпетентните лица, които са изработили имунен отговор след хепатит А ваксинация, ще се наложи приложение на бустер дози, тъй като защитата при липса на откриваеми антитела може да бъде осигурена от имунологичната памет. Принципите за бустер ваксинация се основават на предположението, че за защита са необходими антитела. Предполага се, че антителата срещу вируса на хепатит А (анти-НАV) персистират най-малко 10 години.

В случаите, когато е необходима реимунизация, както срещу хепатит В, така и срещу хепатит А, може да бъде приложен Twinrix Adult. Обратно, при лица, при които първичният ваксинационен курс е извършен с Twinrix Adult, може да бъде приложена бустер доза с някоя от моновалентните ваксини.

Начин на приложение

Twinrix Adult е предназначен за интрамускулно инжектиране, за предпочитане в делтоидния мускул.

По изключение, ваксината може да бъде приложена подкожно при пациенти с тромбоцитопения или нарушения в кръвосъсирването. Този начин на приложение може да доведе до намален имунен отговор към ваксината (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества,

изброени в точка 6.1, или неомицин.

Свръхчувствителност след предшестващо прилагане на ваксини срещу хепатит А и/или хепатит В.

Прилагането на Twinrix Adult трябва да бъде отложено при лица, страдащи от остри тежки фебрилни заболявания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация, особено при юноши, като психогенна реакция към инжектирането с игла. Той може да се съпровожда от няколко неврологични признака като преходно смущение на зрението, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Важно е да са налице процедури за избягване на нараняване вследствие на припадъците.

Възможно е по време на ваксинацията пациентите да са в инкубационен период на хепатит А или хепатит В инфекция. Не е установено дали в тези случаи Twinrix Adult ще предотврати хепатит А и хепатит В.

Ваксината не предпазва от инфекция, причинена от други агенти като вирусите на хепатит С и хепатит Е, и други патогени, които инфектират черния дроб.

Не се препоръчва приложение на Twinrix Adult за постекспозиционна профилактика (напр. убождане с игла).

Ваксината не е проучвана при пациенти с увреден имунитет. При пациенти на хемодиализа и лица с увредена имунна система може да не бъдат достигнати адекватни титри на анти-НВs и анти-НАV антителата след курса на първична имунизация. При такива пациенти може да се наложи приложение на допълнителни дози ваксина.

Установено е, че затлъстяването (определено като $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) намалява имунния отговор към хепатит А ваксините. Установено е, че имунният отговор към хепатит В ваксините може да бъде намален от редица фактори. Тези фактори включват по-напреднала възраст, мъжки пол, затлъстяване, тютюнопушене, начин на приложение и някои хронични съпътстващи заболявания. Трябва да се обсъди извършване на серологично изследване при такива лица, при които е налице риск да не се постигне серопротекция след пълния курс с Twinrix Adult. Трябва да се има предвид приложението на допълнителни дози за лица без или с по-слаб имунен отговор след ваксинационния курс.

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да има готовност за прилагане на подходящо лечение в случай на рядка анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Тъй като интрадермалното инжектиране или интрамускулното приложение в глутеалния мускул могат да доведат до по-нисък от оптималния отговор към ваксината, тези начини на приложение трябва да се избягват. Обаче, по изключение Twinrix Adult може да се приложи подкожно при пациенти с тромбоцитопения или с нарушения в кръвосъсирването, тъй като при тях може да се появи кръвене след интрамускулно приложение (вж. точка 4.2).

При никакви обстоятелства Twinrix Adult не трябва да се прилага вътресъдово.

Както и при всички ваксини, защитен имунен отговор може да не бъде постигнат при всички ваксинирани.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма данни за едновременно приложение на Twinrix Adult със специфичен хепатит А или хепатит В имуноглобулин. Обаче, не е наблюдавано повлияване на сероконверсията при едновременно приложение на моновалентна хепатит А и хепатит В ваксини със специфични имуноглобулини, макар че това може да доведе до по-ниски титри на антителата.

Макар че, едновременното приложение на Twinrix Adult с други ваксини не е специфично проучвано, очаква се, че ако се използват различни спринцовки и различни инжекционни места, няма да се осъществи взаимодействие.

Може да се очаква, че при пациенти на имunosупресивно лечение или при пациенти с имуноен дефицит, може да не се постигне адекватен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът на Twinrix Adult върху ембриофеталното, перинаталното и постнаталното преживяване и развитие е оценен при плъхове. Това проучване не показва преки или непреки вредни въздействия върху фертилитета, бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Ефектът на Twinrix Adult върху ембриофеталното, перинаталното и постнаталното преживяване и развитие не е оценяван проспективно в клинични изпитвания.

Данните от резултатите при ограничен брой ваксинирани бременни жени не показват нежелани ефекти на Twinrix Adult върху бременността или върху здравето на фетуса/новороденото дете. Въпреки че, не се очаква рекомбинантния повърхностен антиген на вируса на хепатит В да има нежелани ефекти върху бременността или фетуса, препоръчва се ваксинацията да бъде отложена за след раждането, освен ако има спешна необходимост от защита на майката срещу хепатит В инфекция.

Кърмене

Не е установено дали Twinrix Adult се екскретира в човешкото мляко. Екскрецията на Twinrix Adult в млякото не е проучвана при животни. При вземане на решение, дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови приложението на Twinrix Adult, трябва да се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от приложението на Twinrix Adult за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Twinrix Adult не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Представеният по-долу профил на безопасност е въз основа на сборен анализ на събития за доза при над 6 000 лица, получили или стандартната 0, 1 и 6 месец схема (n=5 683) или ускорената 0, 7 и 21 ден схема (n=320) на ваксинацията. Най-често съобщаваните нежелани реакции след приложение на Twinrix Adult по стандартната схема на 0, 1, 6 месец са болка и зачервяване,

настъпващи в честота на доза, съответно 37,6% и 17,0%.

При двете клинични проучвания, при които Twinrix Adult е приложен на 0, 7 и 21 ден обобщените провокирани общи симптоми и локалните симптоми са съобщавани в същите групи по честота като изброените по-долу. След приложение на четвърта доза на месец 12-ти честотата на системните и локални нежелани лекарствени реакции е сравнима с тази, наблюдавана след ваксинацията на 0, 7 и 21 ден.

В сравнителни проучвания е отбелязано, че честотата на очакваните нежелани реакции след приложение на Twinrix Adult не се различава от честотата на очакваните нежелани реакции след приложение на моновалентните ваксини.

Табличен списък на нежеланите реакции

По честота нежеланите реакции са съобщени като:

Много чести:	≥ 1/10
Чести:	≥ 1/100 до < 1/10
Нечести:	≥ 1/1 000 до < 1/100
Редки:	≥ 1/10 000 до < 1/1 000
Много редки:	< 1/10 000

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Клинични изпитвания		
Инфекции и инфестации	Нечести	Инфекция на горните дихателни пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Лимфаденопатия
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	Загуба на апетит
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Нечести	Замайване
	Редки	Хипоестезия, парестезии
Съдови нарушения	Редки	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Стомашно-чревни симптоми, диария, гадене
	Нечести	Повръщане, коремна болка *
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, пруритус
	Много редки	Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Миалгия
	Редки	Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка и зачервяване на мястото на инжектиране, умора
	Чести	Подуване на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране (като хематом, пруритус и образуване на синини), неразположение
	Нечести	Повишена температура (≥37,5°C)
	Редки	Грипоподобно заболяване, студени тръпки

Постмаркетингово наблюдение	
Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани или при Twinrix, или при моновалентните ваксини на GlaxoSmithKline срещу хепатит А и хепатит В:	
Инфекции и инфестации	Менингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система	Анафилаксия, алергични реакции, включително анафилактоидни реакции и такива, наподобяващи серумна болест
Нарушения на нервната система	Енцефалит, енцефалопатия, неврит, невропатия, парализа, конвулсии
Съдови нарушения	Васкулит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангioneвротичен оток, лихен планус, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артрит, мускулна слабост
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в мястото на инжектиране, веднага след прилагане
След широкото приложение на моновалентните хепатит А и/или хепатит В ваксини, допълнително са докладвани следните нежелани реакции, свързани във времето с ваксинацията:	
Нарушения на нервната система	Множествена склероза, миелит, парализа на лицевия нерв, полиневрит като синдром на Guillain-Barré (с асцендентна парализа), неврит на очния нерв
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чувство на парене и смъдене
Изследвания	Отклонения в чернодробните функционални показатели

* отнася се до нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при клинични проучвания, проведени със състава на ваксината за употреба в педиатрията

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Случаи на предозиране са съобщени при постмаркетинговото наблюдение. Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани след предозиране са подобни на тези, съобщавани при обичайното приложение на ваксината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хепатитни ваксини, АТС код: J07BC20

Twinrix Adult е комбинирана ваксина, формулирана чрез смесване на пречистен, инактивиран хепатит А (НА) вирус и пречистен повърхностен антиген на вируса на хепатит В (НВsAg), адсорбирани поотделно върху алуминиев хидроксид и алуминиев фосфат. Вирусът на хепатит А е произведен върху човешки диплоидни клетки MRC₅. НВsAg е произведен от получени по генноинженерен път дрождеви клетки, чрез култивиране в селективна среда.

Twinrix Adult осигурява имунитет срещу НАV и НВV инфекции чрез индуциране на специфични анти-НАV и анти-НВs антители.

Защитата срещу хепатит А и хепатит В се изгражда в рамките на 2 - 4 седмици. По време на клиничните изпитвания, специфични хуморални антители срещу хепатит А са били установени при приблизително 94% от възрастните лица един месец след първата доза и при 100% един месец след третата доза (т.е. на месец 7). Специфични хуморални антители срещу хепатит В са били установени при 70% от ваксинираните възрастни след първата доза и при около 99% след третата доза.

Схемата за първична имунизация 0, 7, 21 ден с четвърта доза на месец 12 се прилага при възрастни лица при изключителни обстоятелства. В едно клинично изпитване, при което Twinrix Adult е приложен по тази схема, 82% и 85% от ваксинираните са изработили анти-НВV антители в серопротективни титри съответно на 1-ва и 5-та седмици след третата доза (т.е. на месец 1 и 2 след началната доза ваксина). Нивото на серопротекция срещу хепатит В се е повишило до 95,1% в рамките на три месеца след първата доза.

Нивата на серопозитивност по отношение на анти-НАV антителата са били 100%, 99,5% и 100% съответно на месец 1, 2 и 3 след началната доза.

Един месец след четвъртата доза, при всички ваксинирани са доказани серопротективни нива на анти-НВs антители. Освен това ваксинираните са били серопозитивни за анти-НАV антители.

В едно клинично проучване, проведено при лица на възраст над 40 години са сравнявани нивото на серопозитивност на анти-НАV антителата, както и нивото на серопротекция срещу хепатит В след приложение на Twinrix Adult по схемата 0, 1, 6 месеци с нивата на серопозитивност и серопротекция след приложение на моновалентните ваксини срещу хепатит А и В, приложени в противоположните ръце.

Нивото на серопротекция срещу хепатит В след приложение на Twinrix Adult е 92% и 56% съответно на месеци 7 и 48, срещу 80% и 43% след приложението на моновалентната хепатит В ваксина от 20µg на GlaxoSmithKline Biologicals, и 71% и 31% след приложението на друга разрешена за употреба моновалентна хепатит В ваксина от 10µg. С увеличаването на възрастта и на индекса телесна маса концентрациите на анти-НВs антители намаляват; установени са и по-ниски концентрации при мъжете в сравнение с жените.

Нивото на серопозитивност за анти-НАV антителата след приложение на Twinrix Adult е 97% на 7-ия и на 48-ия месец срещу 99% и 93% след приложението на моновалентната хепатит А ваксина на GlaxoSmithKline Biologicals и 99%, и 97% след приложението на друга разрешена за употреба моновалентна хепатит А ваксина.

Лицата са получили една допълнителна доза от същата(ите) ваксина(и) 48 месеца след първата доза от първичния ваксинационен курс. Един месец след тази доза 95% от лицата, ваксинирани с Twinrix Adult, достигат серопротективни нива на анти-НВV антителата (≥ 10 mIU/ml) и средните геометрични концентрации (GMC) нарастват 179-кратно (GMC от 7234 mIU/ml),

което е показателно за имунна памет.

В две дългосрочни клинични проучвания, проведени при възрастни на възраст от 17 до 43 години, 56 лица са имали контролни тестове 15 години след първичната ваксинация с Twinrix Adult; нивата на анти-НАV серопозитивност са били 100% в двете проучвания, а нивата на анти-НВs серопротекция, са били съответно 89,3% и 92,9%. Кинетиката на спадане на анти-НАV и анти-НВs антитела е подобна на тази при моновалентните ваксини.

5.2 Фармакокинетични свойства

За ваксините не е необходимо определяне на фармакокинетичните свойства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции

За адювантите, вижте точка 2.

6.2 Несъвместимости

Не са извършвани проучвания за съвместимост. Twinrix Adult не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

1 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с глава на буталото (бутилова гума).

Опаковки по 1, 10 и 25 със или без игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По време на съхранението може да се образува фина, бяла утайка и прозрачен, безцветен

супернатант.

Ваксината трябва да се ресуспендира преди употреба. След като се ресуспендира, ваксината ще изглежда еднородна, мътна, бяла на вид.

Ресуспендиране на ваксината, за получаване на еднородна, мътна, бяла суспензия

Ваксината трябва да се ресуспендира следвайки стъпките по-долу.

1. Дръжте спринцовката с върха нагоре, стискайки я в юмрука си.
2. Разклатете спринцовката като я обръщате надолу и нагоре.
3. Повторете това действие енергично най-малко за 15 секунди.
4. Разгледайте внимателно ваксината отново:
 - а) Ако ваксината изглежда като еднородна, мътна, бяла суспензия, тя е готова за употреба – не трябва да е бистра на вид.
 - б) Ако ваксината все още не изглежда като еднородна, мътна, бяла суспензия – обръщайте я отново надолу и нагоре най-малко още 15 секунди – след това я разгледайте внимателно отново.

Преди приложение ваксината трябва да се огледа визуално за наличието на чужди частици и/или промени във външния вид. В случай, че забележите някоя от тези промени, не използвайте ваксината.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 септември 1996
Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 28 август 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24/09/2018

Дата на последно одобрение на КХП от регулаторния орган: 24.09.2018 г.
Twinrix Adult инжекционна суспензия

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.