

1. NÁZOV LIEKU

Twinrix Paediatric, injekčná suspenzia
Očkovacia látka (adsorbovaná) proti hepatitíde A (inaktivovaná) a hepatitíde B (rDNA) (HAB).

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Vírus hepatitídy A (inaktivovaný) ^{1,2}	360 ELISA jednotiek
Povrchový antigén hepatitídy B ^{3,4}	10 mikrogramov

¹Vyrábaný na ľudských diploidných bunkách (MRC-5)

²Adsorbovaný na hydroxid hlinitý, hydratovaný

0,025 miligramu Al³⁺

³Vyrábaný na kultúre buniek kvasníc (*Saccharomyces cerevisiae*) technológiou rekombinantnej DNA

⁴Adsorbovaný na fosforečnan hlinitý

0,2 miligramu Al³⁺

Táto očkovacia látka môže obsahovať stopy neomycínu, ktorý sa používa počas výrobného procesu (pozri časť 4.3).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia.

Biela zakalená suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Twinrix Paediatric sa používa na imunizáciu dojčiat, detí a dospelých vo veku od 1 roka až do 15 rokov, ktorí sú vystavení riziku infekcie spôsobenej vírusom hepatitídy A aj vírusom hepatitídy B.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

- Veľkosť dávky

Dávka 0,5 ml (360 ELISA jednotiek HA/10 µg HBsAg) je odporúčaná pre dojčatá, deti a dospelých vo veku od 1 roka do 15 rokov.

- Základná očkovacia schéma

Štandardná základná očkovacia schéma očkovacou látkou Twinrix Paediatric pozostáva z troch dávok, prvá sa podá vo zvolenej dobe, druhá o mesiac neskôr a tretia po šiestich mesiacoch po prvej dávke. Odporúčaná očkovacia schéma sa musí dodržať. Od začiatku základného očkovania po jeho ukončenie sa má očkovať rovnakou očkovacou látkou.

- Posilňovacia dávka

V prípadoch, kedy sa vyžaduje posilňovacia dávka očkovacej látky proti hepatitíde A a hepatitíde B, sa môže podať monovalentná alebo kombinovaná očkovacia látka. Bezpečnosť a imunogenita očkovacej látky Twinrix Paediatric, podávanej ako posilňovacia dávka po trojdávkovej základnej schéme, sa nehodnotila.

Titre anti-HBs a anti-HAV protilátok pozorované po ukončení základného očkovania kombinovanou očkovacou látkou sú v rozsahu titrov protilátok, ktoré boli zistené po očkovaní monovalentnými očkovacími látkami. Všeobecné odporúčania pre podanie posilňovacej dávky očkovacej látky preto môžu byť odvodené na základe skúseností s monovalentnými očkovacími látkami, nasledovným spôsobom.

Hepatitída B

Doposiaľ sa nestanovilo, či je potrebné podať posilňovaciu dávku očkovacej látky proti hepatitíde B zdravým jedincom, ktorí podstúpili celú základnú očkovaciu schému; niektoré súčasné oficiálne očkovacie programy však obsahujú odporúčanie pre podanie posilňovacej dávky očkovacej látky proti hepatitíde B a táto skutočnosť sa musí rešpektovať.

U niektorých kategórií jedincov alebo pacientov vystavených HBV (napr. hemodialyzovaní pacienti alebo pacienti s oslabeným imunitným systémom) sa musia zväžiť preventívne opatrenia na zaistenie ochrannej hladiny protilátok ≥ 10 IU/l.

Hepatitída A

Doposiaľ nie je jednoznačne stanovené, či je potrebné podať posilňovacie dávky očkovacej látky imunokompetentným jedincom, u ktorých sa vyvinula odpoveď na očkovaní proti hepatitíde A, keďže ochranu pri absencii detegovateľného množstva protilátok môže zaistiť imunologická pamäť. Odporúčania pre podanie posilňovacej dávky vychádzajú z predpokladu, že protilátky sú nevyhnutné pre ochranu.

V prípadoch, kedy je žiadúce podať posilňovaciu dávku očkovacej látky proti hepatitíde A a hepatitíde B, je možné použiť Twinrix Paediatric. Jedincom, u ktorých bolo základné očkovanie vykonané očkovacou látkou Twinrix Paediatric, je naopak možné podať posilňovaciu dávku monovalentnými očkovacími látkami.

Spôsob podávania

Twinrix Paediatric je určený na intramuskulárne podanie, prednostne do deltoidej oblasti u dospievajúcich a detí alebo do anterolaterálnej časti stehna u dojčiat.

Pacientom s trombocytopéniou alebo s poruchami krvácania sa môže očkovacia látka výnimočne podať subkutánne. Je však možné, že tento spôsob podania nezaistí optimálnu imunitnú odpoveď na očkovaciu látku (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na neomycín.

Precitlivosť po predchádzajúcej aplikácii očkovacích látok proti hepatitíde A a/alebo hepatitíde B.

Podanie očkovacej látky Twinrix Paediatric sa musí odložiť u jedincov, ktorí trpia na závažné akútne febrilné ochorenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Synkopa (strata vedomia) sa môže vyskytnúť po, alebo dokonca pred akýmkoľvek očkovaním zvlášť u dospievajúcich ako psychogénna odpoveď na vpich ihlou. Môže to byť sprevádzané viacerými neurologickými symptómami ako je prechodná vizuálna porucha, parestézia a tonicko-klonické pohyby končatín počas zotavovania. Je dôležité, aby sa zaviedli postupy na predchádzanie zranenia zo straty vedomia.

Je možné, že jedinci môžu byť v inkubačnej dobe infekcie HA alebo HB v čase očkovania. Nie je známe, či v takýchto prípadoch Twinrix Paediatric chráni pred HA a HB.

Očkovacia látka nechráni pred infekciou, ktorá je spôsobená inými pôvodcami, ako napr. vírusmi hepatitídy C a hepatitídy E a inými patogénmi, o ktorých je známe, že infikujú pečeň.

Twinrix Paediatric sa neodporúča na postexpozičnú profylaxiu (napr. po poranení infikovanou ihlou).

Očkovacia látka nebola skúšaná u pacientov s poškodenou imunitou. U hemodialyzovaných pacientov, u pacientov podrobujúcich sa imunosupresívnej liečbe alebo u pacientov s poškodeným imunitným systémom sa po ukončení základného očkovania nemusí dosiahnuť predpokladaná imunitná odpoveď. Títo pacienti môžu potrebovať podanie ďalších dávok očkovacej látky; aj napriek tomu je možné, že pacienti s oslabeným imunitným systémom nedocielia adekvátnu odpoveď.

Rovnako ako u všetkých očkovacích látok podávaných injekčne musí byť pre prípad zriedkavej anafylaktickej reakcie po podaní očkovacej látky vždy k dispozícii zodpovedajúca lekárska pomoc a dohľad.

Keďže intradermálna injekcia alebo intramuskulárne podanie do gluteálneho svalu môže viesť k suboptimálnej odpovedi na očkovaciu látku, tieto spôsoby podávania sa nemajú využívať. Twinrix Paediatric však môže byť výnimočne podaný subkutánne jedincom s trombocytopeniou alebo poruchami krvácania, keďže u týchto jedincov sa po intramuskulárnom podaní môže vyskytnúť krvácanie (pozri časť 4.2).

Twinrix Paediatric sa v žiadnom prípade nesmie podávať intravaskulárne.

4.5 Liekové a iné interakcie

Údaje o súčasnom podaní očkovacej látky Twinrix Paediatric so špecifickými imunoglobulínmi proti hepatitíde A alebo imunoglobulínmi proti hepatitíde B nie sú k dispozícii. Pri podávaní monovalentných očkovacích látok proti hepatitíde A a hepatitíde B súčasne so špecifickými imunoglobulínmi však nebol pozorovaný žiadny vplyv na sérokonverziu, ale môžu sa vyvinúť nižšie titry protilátok.

Twinrix Paediatric môže byť súbežne podaný s očkovacou látkou proti ľudskému papilomavírusu (HPV). Podanie Twinrix Paediatric v rovnakom čase ako Cervarix (očkovacia látka proti HPV) nepreukázalo žiadnu klinicky relevantnú interferenciu v protilátkovej odpovedi na HPV a antigény hepatitídy A. Geometrické priemery titra protilátok anti-HBs boli nižšie pri súbežnom podaní, ale klinická významnosť tohto pozorovania nie je známa, pretože miery séroprotektie zostávajú nezmenené. Podiel jedincov dosahujúcich anti-HBs ≥ 10 mIU/ml bol pri súbežnom očkovaní 98,3 % a 100 % pri samotnom podaní Twinrixu.

Len súčasné podávanie Twinrix Paediatric s očkovacou látkou Cervarix sa špecificky sledovalo. Neodporúča sa, aby sa iné očkovacie látky ako Cervarix podávali v rovnakom čase ako Twinrix Paediatric.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vplyv očkovacej látky Twinrix Paediatric na embryofetálne, perinatálne a postnatálne prežívanie a vývoj sa hodnotil u potkanov. Táto štúdia nepreukázala priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu, graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Vplyv očkovacej látky Twinrix Paediatric na embryofetálne, perinatálne a postnatálne prežívanie a vývoj sa v klinických štúdiách nehodnotil prospektívne.

Údaje o výsledkoch obmedzeného počtu gravidít u očkovaných žien nepreukázali žiadne nežiaduce účinky očkovacej látky Twinrix Paediatric na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca. Hoci sa neočakáva, že rekombinantný povrchový antigén vírusu hepatitídy B bude mať nežiaduce účinky na graviditu alebo na plod, odporúča sa odložiť očkovanie až do času po pôrode, pokiaľ neexistuje naliehavá potreba chrániť matku pred infekciou vírusom hepatitídy B.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Twinrix Paediatric vylučuje do ľudského materského mlieka. U zvierat nebolo vylučovanie očkovacej látky Twinrix Paediatric do mlieka skúmané. Pri rozhodovaní o tom, či ukončiť/prerušit' dojčenie, alebo či pokračovať/prerušit' liečbu očkovacou látkou Twinrix Paediatric, sa musí vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby očkovacou látkou Twinrix Paediatric pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Twinrix Paediatric nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nižšie uvedený bezpečnostný profil vychádza z údajov získaných od približne 800 jedincov. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie po podaní očkovacej látky Twinrix Paediatric sú bolesť a začervenanie, ktorých frekvencia výskytu na dávku bola 28,5 % a 11,5 %, v uvedenom poradí.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie sú vyjadrené takto:

Veľmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté:	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé:	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé:	< 10 000

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Klinické skúšania		
Infekcie a nákazy	Menej časté	Infekcia horných dýchacích ciest*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Lymfadenopatia
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	Časté	Podráždenosť
Poruchy nervového systému	Časté	Ospalosť, bolesť hlavy
	Zriedkavé	Hypoestézia*, parestézia*, závraty
Poruchy ciev	Zriedkavé	Hypotenzia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Gastrointestinálne príznaky, nauzea
	Menej časté	Hnačka, vracanie, bolesť brucha*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka
	Zriedkavé	Urtikária, pruritus*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Myalgia*
	Zriedkavé	Artralgia*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Bolesť a začervenanie v mieste vpichu
	Časté	Opuch v mieste vpichu, reakcia v mieste vpichu (ako je krvná podliatina), únava, malátnosť, horúčka ($\geq 37,5$ °C)
	Zriedkavé	Ochorenie podobné chrípke*, triaška*
Skúsenosti získané po uvedení očkovacej látky na trh		
Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené po očkovaní buď očkovacou látkou Twinrix, alebo monovalentnými očkovacími látkami proti hepatitíde A alebo B spoločnosti GlaxoSmithKline:		
Infekcie a nákazy	Meningitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia, trombocytopenická purpura	
Poruchy imunitného systému	Anafylaxia, alergické reakcie vrátane anafylaktoidných reakcií a ochorenia podobného sérovej chorobe.	
Poruchy nervového systému	Encefalitída, encefalopatia, neuritída, neuropatia, paralýza, kŕče	
Poruchy ciev	Vaskulitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Angioneurotický edém, plochý lišaj, multiformný erytém	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artritída, svalová slabosť	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Okamžitá bolesť v mieste vpichu injekcie	
Po rozšírenom použití monovalentných očkovacích látok proti hepatitíde A a/alebo hepatitíde B boli v časovej súvislosti s očkovaním dodatočne hlásené nasledujúce nežiaduce účinky:		
Poruchy nervového systému	Sclerosis multiplex, myelitída, paréza tváre, polyneuritída ako napr. Guillainov-Barrého syndróm (so vzostupnou paralýzou), zápal zrkového nervu	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bodavý a pálivý pocit	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Abnormálne hodnoty funkčných testov pečene	

*týka sa nežiaducich reakcií pozorovaných v klinických skúšaniach vykonaných s očkovacou látkou pre dospelých

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: nežiaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Prípady predávkovania boli hlásené počas postmarketingového pozorovania. Nežiaduce účinky hlásené po predávkovaní boli podobné ako nežiaduce účinky hlásené po obvyklom podaní očkovacej látky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Očkovacie látky proti hepatitíde, ATC kód J07BC20.

Twinrix Paediatric je kombinovaná očkovacia látka pripravovaná zmiešaním bulku purifikovaného inaktivovaného vírusu hepatitídy A (HA) a purifikovaného povrchového antigénu vírusu hepatitídy B (HBsAg), ktoré sú oddelene adsorbované na hydroxid hlinitý a fosforečnan hlinitý.

Vírus HA je kultivovaný na ľudských diploidných bunkách MRC₅. HBsAg je pripravovaný kultiváciou v selektívnom médiu kultúr geneticky upravených kvasiniek.

Twinrix Paediatric vyvoláva imunitu proti infekcii HAV a HBV indukciou tvorby špecifických anti-HA a anti-HBs protilátok.

Ochrana proti hepatitíde A a hepatitíde B sa vyvinie v priebehu 2 - 4 týždňov. V klinických štúdiách boli špecifické humorálne protilátky proti hepatitíde A zistené u približne 89 % jedincov jeden mesiac po prvej dávke a u 100 % jeden mesiac po tretej dávke (t. j. v 7. mesiaci). Špecifické humorálne protilátky proti hepatitíde B boli zistené u približne 67 % jedincov po prvej dávke a u 100 % po tretej dávke.

V dvoch dlhodobých klinických skúšaní bolo dokázané pretrvávanie anti-HAV a anti-HBs protilátok až 10 rokov u detí vo veku 12 - 15 rokov a až 5 rokov u detí vo veku 1-11 rokov.

Desať rokov po úvodnej schéme 0, 1, 6 mesiacov očkovacou látkou Twinrix Paediatric u detí vo veku 12-15 rokov, si všetci sledovaní jedinci udržali hladiny protilátok anti-HAV ≥ 15 mIU/ml a 85 % malo hladinu protilátok anti-HBs ≥ 10 mIU/ml.

Päť rokov po úvodnej schéme 0, 1, 6 mesiacov očkovacou látkou u detí vo veku 1 - 11 rokov, si všetci sledovaní jedinci udržali hladiny anti-HAV protilátok ≥ 15 mIU/ml a 97 % malo hladinu protilátok anti-HBs ≥ 10 mIU/ml.

Kinetika poklesu anti-HAV a anti-HBs protilátok bola podobná ako u monovalentných očkovacích látok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vyhodnotenie farmakokinetických vlastností sa pre očkovacie látky nevyžaduje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekcie

Adjuvanty, pozri časť 2.

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml suspenzie v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s gumovým uzáverom (butylkaučuk). Veľkosti balenia 1, 10 a 50 s ihlami alebo bez nich.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Počas uchovávaní sa môže vytvoriť jemný biely sediment, nad ktorým je číra bezfarebná vrstva.

Očkovacia látka sa má pred použitím resuspendovať. Po resuspendovaní bude mať očkovacia látka vzhľad homogénnej bielej zakalenej suspenzie.

Resuspendovanie očkovacej látky, aby sa získala homogénna biela zakalená suspenzia

Očkovacia látka sa má resuspendovať podľa nasledujúcich krokov:

1. Držte injekčnú striekačku vo zvislej polohe v zovretej ruke.
2. Pretrepte obsah injekčnej striekačky tak, že ju prevrátite hore dnom a znovu späť.
3. Opakujte tento pohyb energicky aspoň 15 sekúnd.
4. Očkovaciu látku znovu skontrolujte:
 - a) Ak očkovacia látka vyzerá ako homogénna biela zakalená suspenzia, je pripravená na použitie - vzhľadovo nemá byť číra.
 - b) Ak očkovacia látka stále nevyzerá ako homogénna biela zakalená suspenzia - prevracajte ju hore dnom a znovu späť aspoň ďalších 15 sekúnd - potom ju znovu skontrolujte.

Pred podaním sa má očkovacia látka opticky skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo abnormálny fyzikálny vzhľad. V prípade ich výskytu očkovaciu látku nepodajte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. februára 1997
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. augusta 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.