

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Twinrix Adult, suspensie voor injectie

Hepatitis-A- (geïnactiveerd) en hepatitis-B- (rDNA) (HAB) vaccin (geadsorbeerd).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (1 ml) bevat:

Hepatitis-A-virus (geïnactiveerd) ^{1,2}	720 ELISA eenheden
Hepatitis-B-oppervlakte-antigeen ^{3,4}	20 microgram

¹Geproduceerd op humane diploïde (MRC-5) cellen

²Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd

0,05 milligram Al³⁺

³Geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) met behulp van recombinant DNA technologie

⁴geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat

0,4 milligram Al³⁺

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Troebele, witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Twinrix Adult kan worden gebruikt bij niet beschermde volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder die risico lopen op zowel infectie van hepatitis A en hepatitis B.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Dosering

De aanbevolen dosis voor zowel volwassenen als adolescenten van 16 jaar en ouder is 1,0 ml.

- Schema voor primaire vaccinatie

De standaardkuur voor primaire vaccinatie met Twinrix Adult bestaat uit drie doses, waarbij de eerste wordt toegediend op een zelf gekozen datum, de tweede één maand later en de derde zes maanden na toediening van de eerste dosis.

Onder uitzonderlijke omstandigheden kan bij volwassenen een schema van 3 intramusculaire injecties worden toegediend op dag 0, 7 en 21 wanneer wordt verwacht dat er een reis wordt gemaakt binnen een maand of langer na het starten van een vaccinatieluur, doch waar onvoldoende tijd beschikbaar is om het standaard 0, 1, 6 maanden schema te voltooien. Indien dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen 12 maanden na de eerste dosis een vierde dosis toe te dienen.

Het aanbevolen schema dient te worden gevolgd. Als met vaccinatie is begonnen, dient het primaire vaccinatieschema afgemaakt te worden met hetzelfde vaccin.

- Booster-dosis

Er zijn gegevens over een periode van 15 jaar beschikbaar over de aanwezigheid van antistoffen op lange termijn na vaccinatie met Twinrix Adult. De anti-HBs en anti-HAV antistoftiters die werden waargenomen na een primaire vaccinatieluur met het gecombineerde vaccin liggen in dezelfde grootteorde als waargenomen na vaccinatie met de monovalente vaccins. De kinetiek van de afname in antilichamen is eveneens vergelijkbaar. Algemene richtlijnen voor boostervaccinatie kunnen derhalve worden afgeleid uit ervaring met de monovalente vaccins.

Hepatitis B

De noodzaak voor een hervaccinatie met het hepatitis-B-vaccin bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatieluur ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatieprogramma's is een aanbeveling voor hervaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. hemodialyse of immuungedeprimeerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van ≥ 10 IE/l zeker te stellen.

Hepatitis A

Het is nog niet geheel vastgesteld of immunocompetente personen die hebben gereageerd op een hepatitis-A-vaccinatie(s), een hervaccinatie nodig hebben omdat bescherming bij afwezigheid van aantoonbare antilichamen gegarandeerd kan worden door immunologisch geheugen. Richtlijnen voor hervaccinatie zijn gebaseerd op het vermoeden dat voor bescherming antilichamen vereist zijn; voorzien wordt dat anti-HAV antilichamen gedurende minimaal 10 jaar aanwezig zijn.

In omstandigheden dat hervaccinatie met zowel hepatitis A en hepatitis B gewenst is, kan Twinrix Adult worden gegeven. Aan personen die een primaire kuur met Twinrix Adult voltooiden, kan als alternatief een hervaccinatiedosis met de afzonderlijke vaccins worden toegediend.

Wijze van toediening

Twinrix Adult is bedoeld voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de regio deltoidea.

Bij patiënten met trombocytopenie of een neiging tot bloedingen kan het vaccin bij uitzondering subcutaan worden toegediend. Echter, deze wijze van toediening kan resulteren in een suboptimale immuunrespons op het vaccin (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen of neomycine.

Overgevoeligheid na eerdere toediening van hepatitis-A- en/of hepatitis-B-vaccins.

Men dient te wachten met de toediening van Twinrix Adult bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische klachten zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen,

paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Het is mogelijk dat personen zich op het moment van vaccinatie in de incubatie-periode van een hepatitis-A- of hepatitis-B-infectie bevinden. Het is niet bekend of Twinrix Adult in dergelijke gevallen hepatitis A en hepatitis B zal voorkomen.

Het vaccin biedt geen bescherming tegen infecties die worden veroorzaakt door andere agentia, zoals hepatitis C en hepatitis E, of andere ziekteverwekkers waarvan bekend is dat ze de lever infecteren.

Twinrix Adult wordt ontraden voor profylaxe na infectie (bijvoorbeeld na een prikaccident).

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een aangetast immuunsysteem. Bij hemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem is het mogelijk dat de anti-HAV en anti-HBs antistoftiters niet worden verkregen na het primaire vaccinatieschema en het kan daarom vereist zijn deze patiënten extra doses vaccin toe te dienen.

Zwaarlijvigheid (gedefinieerd als BMI ≥ 30 kg/m²) blijkt de immuunrespons op hepatitis-A-vaccins te verminderen. Een aantal factoren is waargenomen welke de immuunrespons op hepatitis-B-vaccins doen verminderen. Deze factoren omvatten hogere leeftijd, mannelijk geslacht, obesitas, roken, toedieningsweg en sommige chronische onderliggende ziekten. Er dient overwogen te worden om personen die het risico lopen geen seroprotectie te halen na een volledige vaccinatiekuur met Twinrix Adult, serologisch te testen. Aanvullende doseringen dienen te worden overwogen bij personen die niet reageren of suboptimaal reageren op de vaccinatiekuur.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dienen te allen tijde adequate medische behandeling en medisch toezicht direct aanwezig te zijn in het geval dat er zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Aangezien intradermale injectie of intramusculaire toediening in de bilspier kan resulteren in een suboptimale reactie op het vaccin, dienen deze toedieningswegen te worden vermeden. Echter, bij wijze van uitzondering kan Twinrix Adult subcutaan worden toegediend aan personen met trombocytopenie of bloedingsneigingen, aangezien intramusculaire injectie bij deze personen bloedingen kan veroorzaken (zie rubriek 4.2).

TWINRIX ADULT MAG IN GEEN GEVAL INTRAVENEUS WORDEN TOEGEDIEND.

Zoals bij elk vaccin kan het zijn dat niet alle vaccinaties een beschermende immuunrespons geven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens verzameld over de gelijktijdige toediening van Twinrix Adult met specifiek hepatitis-A-immunoglobuline of hepatitis-B-immunoglobuline. Bij gelijktijdige toediening van het monovalente hepatitis-A- en hepatitis-B-vaccin met het specifieke immunoglobuline is echter geen invloed op de seroconversie waargenomen, alhoewel dit kan leiden tot lagere antistoftiters.

Ofschoon de gelijktijdige toediening van Twinrix Adult met andere vaccins niet specifiek is bestudeerd, wordt verwacht dat er geen interactie zal optreden als verschillende spuitjes worden gebruikt en de injecties niet op dezelfde plaats worden gegeven.

Verwacht kan worden dat bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen of bij patiënten met immuundeficiëntie geen adequate respons wordt bereikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect van Twinrix Adult op de embryofetale, perinatale en postnatale overleving en de ontwikkeling is onderzocht bij ratten. Dit onderzoek heeft geen directe of indirecte schadelijke effecten aangetoond op het gebied van vruchtbaarheid, zwangerschap, embryo/foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling.

Het effect van Twinrix Adult op de embryofetale, perinatale en postnatale overleving en ontwikkeling is niet prospectief onderzocht in klinische onderzoeken.

Uit de uitkomsten van een beperkt aantal zwangerschappen bij met Twinrix Adult gevaccineerde vrouwen bleken geen bijwerkingen op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/de pasgeborene. Hoewel het niet de verwachting is dat recombinant hepatitis-B-virus oppervlakte-antigeen bijwerkingen zal hebben op de zwangerschap of de foetus, wordt aanbevolen vaccinatie uit te stellen tot na de bevalling, tenzij er een urgente noodzaak is om de moeder te beschermen tegen een hepatitis-B-infectie.

Borstvoeding

Het is onbekend of Twinrix Adult in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van Twinrix Adult in moedermelk is niet in dierstudies bestudeerd. Bij het nemen van de beslissing om borstvoeding te continueren/discontinueren of de therapie met Twinrix Adult te continueren/discontinueren moet rekening worden gehouden met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de Twinrix Adult therapie voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Twinrix Adult heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

- Klinisch onderzoek

Het veiligheidsprofiel dat hieronder wordt weergegeven is gebaseerd op een gepoolde analyse van bijwerkingen per dosering bij meer dan 6.000 personen die of het standaard 0, 1, 6 maanden schema (n=5683) ontvingen of het versnelde 0, 7, 21 dagen schema (n=320). In de twee klinische studies waarin Twinrix Adult werd toegediend op dag 0, 7 en 21 werden de algemene symptomen waar naar in de totale populatie werd gekeken en de lokale symptomen met dezelfde frequentie categorieën gerapporteerd als hieronder gedefinieerd. Na een vierde dosis in maand 12 was de incidentie van systemische en lokale bijwerkingen vergelijkbaar met die, die zijn gezien na vaccinatie op dag 0, 7 en 21.

In vergelijkende onderzoeken werd waargenomen dat de frequentie van gemelde bijwerkingen na toediening van Twinrix Adult niet verschillend is van de frequentie van gemelde bijwerkingen na toediening van de monovalente vaccins.

Frequenties worden als volgt gerapporteerd:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
Zeldzaam	$\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$
Zeer zeldzaam:	$< 1/10.000$

* verwijst naar bijwerkingen die zijn gezien tijdens klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd met de formulering voor kinderen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylaxie, allergische reacties inclusief anafylactoïde reacties en op serumziekte lijkende ziekte

Na wijdverbreid gebruik van het monovalente hepatitis-A- en/of hepatitis-B-vaccin werden bovendien de volgende bijwerkingen gemeld in een tijdsverband met vaccinatie.

Onderzoeken:

Abnormale leverfunctietests

Zenuwstelselaandoeningen:

Multipiele sclerose, myelitis, facialis verlamming, polyneuritis zoals Guillain-Barré-syndroom (met opstijgende paralyse), opticus neuritis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Onmiddellijke pijn en een stekend en branderig gevoel op de injectieplaats

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering gerapporteerd tijdens postmarketing surveillance. Bijwerkingen die zijn gerapporteerd na overdosering waren gelijk aan die, die werden gemeld na normale toediening van het vaccin.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hepatitis-vaccins, ATC-code: J07BC20.

Twinrix Adult is een combinatievaccin dat geformuleerd is op basis van de samenvoeging van bulkpreparaten van het gezuiverde, geïnactiveerde hepatitis-A-virus (HA) en gezuiverd hepatitis-B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), apart geadsorbeerd op aluminiumhydroxide en aluminiumfosfaat. Het HA-virus wordt gekweekt in MRC₅ menselijke diploïde cellen. HBsAg is in een cultuur met een selectief medium van genetisch gemanipuleerde gistcellen geproduceerd.

Twinrix Adult biedt immuniteit tegen infectie met het HAV en HBV doordat het aanzet tot het aanmaken van specifieke anti-HAV en anti-HBs antistoffen.

Bescherming tegen hepatitis A en hepatitis B ontwikkelt zich binnen 2-4 weken. In klinische onderzoeken zijn 1 maand na de eerste dosis bij 94% van de volwassenen specifieke humorale antistoffen tegen hepatitis A waargenomen en bij 100% 1 maand na de derde dosis (d.w.z. maand 7). Specifieke humorale antistoffen tegen hepatitis B werden na de eerste dosis bij 70% van de volwassenen waargenomen. Na de derde dosis bedroeg dit ongeveer 99%.

Het 0, 7 en 21 dagen primaire schema gevolgd door een vierde dosis na 12 maanden is voor gebruik onder uitzonderlijke omstandigheden bij volwassenen. In een klinische studie waarin Twinrix Adult toegediend werd volgens dit schema, hadden 82% en 85% van de gevaccineerden serumprotectieve niveaus van anti-HBV antilichamen binnen 1 week resp. 5 weken na de derde dosis (d.w.z. op maand 1 en 2 na de begin dosering). De seroprotectiviteitsgraad tegen Hepatitis B nam toe tot 95.1% op de derde maand na de eerste dosis.

De seropositiviteitsgraad voor anti-HAV antilichamen was 100%, 99,5% en 100% op maand 1, 2 en 3 na de begin dosering. Één maand na de vierde dosis toonden alle gevaccineerden serumprotectieve niveaus van anti-HBV antilichamen en waren seropositief voor anti-HAV antilichamen.

In een klinisch onderzoek uitgevoerd bij personen ouder dan 40 jaar, werd de seropositiviteitsgraad voor anti-HAV antilichamen en seroprotectiepercentage voor hepatitis B van Twinrix Adult na een 0,

1, 6 maanden schema vergeleken met de seropositiviteitsgraad en seroprotectiepercentage van monovalente hepatitis-A- en -B-vaccins, wanneer het werd toegediend in verschillende armen. Het percentage personen dat seroprotectie vertoont voor hepatitis B na toediening van Twinrix Adult was respectievelijk 92% en 56% in maand 7 en 48, versus 80% en 43% na het GlaxoSmithKline Biologicals monovalent 20 µg hepatitis-B-vaccin en 71% en 31% na een ander geregistreerd monovalent 10 µg hepatitis-B-vaccin. Anti-HB antilichaamconcentraties namen af bij toenemende leeftijd en toenemende body mass index; en waren tevens lager bij mannen dan bij vrouwen. De seropositiviteitsgraad voor anti-HAV antilichamen na Twinrix Adult was 97% in zowel maand 7 als maand 48 versus 99% en 93% na toediening van het monovalente hepatitis-A-vaccin van GlaxoSmithKline Biologicals en 99% en 97% na een ander geregistreerd monovalent hepatitis-A-vaccin.

De proefpersonen kregen 48 maanden na de eerste dosis van het primaire vaccinatieschema een extra dosis van hetzelfde vaccin. Een maand na deze dosis bereikte 95% van de personen die gevaccineerd waren met Twinrix Adult seroprotectieve waarden van anti-HBV antilichamen (≥ 10 mIE/ml) en de Meetkundig Gemiddelde Concentraties (GMC: Geometric Mean Concentrations) namen 179-voudig toe (GMC van 7.234 mIE/ml), een indicatie van een immunologische geheugenrespons.

In twee langetermijn klinische studies onder volwassenen van 17 tot 43 jaar hadden 56 personen evalueerbare testen 15 jaar na de eerste vaccinatie met Twinrix Adult; de anti-HAV seropositiviteitswaarden waren in beide studies 100%, de anti-HBs waarden waren respectievelijk 89,3% en 92,9%. De kinetiek van de afname in anti-HAV en anti-HBs antilichamen bleken vergelijkbaar met die van de monovalente vaccins.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor vaccins is geen beoordeling van de farmacokinetische eigenschappen vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op algemene veiligheidsstudies (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie.

Voor adjuvantia, zie rubriek 2

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) met plunjerstopper (butylrubber).

Verpakking à 1, 10 en 25.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tijdens bewaring kan een fijne witte neerslag en helder supernatans worden waargenomen.

Het vaccin dient vóór toediening goed te worden geschud om een homogene troebele witte suspensie te verkrijgen, en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of een abnormale verschijningsvorm. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, vernietig het vaccin dan.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/020/004
EU/1/96/020/005
EU/1/96/020/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 1996
Datum van de laatste hernieuwing: 20 september 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Twinrix Adult, suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Hepatitis-A- (geïnactiveerd) en hepatitis-B- (rDNA) (HAB) vaccin (geadsorbeerd).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (1 ml) bevat:

Hepatitis-A-virus (geïnactiveerd) ^{1,2}	720 ELISA eenheden
Hepatitis-B-oppervlakte-antigeen ^{3,4}	20 microgram

¹Geproduceerd op humane diploïde (MRC-5) cellen

²Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd 0,05 milligram Al³⁺

³Geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) met behulp van recombinant DNA technologie

⁴geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat 0,4 milligram Al³⁺

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit.
Troebele, witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Twinrix Adult kan worden gebruikt bij niet beschermde volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder die risico lopen op zowel infectie van hepatitis A en hepatitis B.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Dosering

De aanbevolen dosis voor zowel volwassenen als adolescenten van 16 jaar en ouder is 1,0 ml.

- Schema voor primaire vaccinatie

De standaardkuur voor primaire vaccinatie met Twinrix Adult bestaat uit drie doses, waarbij de eerste wordt toegediend op een zelf gekozen datum, de tweede één maand later en de derde zes maanden na toediening van de eerste dosis.

Onder uitzonderlijke omstandigheden kan bij volwassenen een schema van 3 intramusculaire injecties worden toegediend op dag 0, 7 en 21 wanneer wordt verwacht dat er een reis wordt gemaakt binnen een maand of langer na het starten van een vaccinatiëkuur, doch waar onvoldoende tijd beschikbaar is om het standaard 0, 1, 6 maanden schema te voltooien. Indien dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen 12 maanden na de eerste dosis een vierde dosis toe te dienen.

Het aanbevolen schema dient te worden gevolgd. Als met vaccinatie is begonnen, dient het primaire vaccinatieschema afgemaakt te worden met hetzelfde vaccin.

- Booster-dosis

Er zijn gegevens over een periode van 15 jaar beschikbaar over de aanwezigheid van antistoffen op lange termijn na vaccinatie met Twinrix Adult. De anti-HBs en anti-HAV antistoftiters die werden waargenomen na een primaire vaccinatieluur met het gecombineerde vaccin liggen in dezelfde grootteorde als waargenomen na vaccinatie met de monovalente vaccins. De kinetieken van de afname in antilichamen zijn eveneens vergelijkbaar. Algemene richtlijnen voor boostervaccinatie kunnen derhalve worden afgeleid uit ervaring met de monovalente vaccins.

Hepatitis B

De noodzaak voor een hervaccinatie met het hepatitis-B-vaccin bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatieluur ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatieprogramma's is een aanbeveling voor hervaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. hemodialyse of immuungedeprimeerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van ≥ 10 IE/l zeker te stellen.

Hepatitis A

Het is nog niet geheel vastgesteld of immunocompetente personen die hebben gereageerd op een hepatitis-A-vaccinatie(s), een hervaccinatie nodig hebben omdat bescherming bij afwezigheid van aantoonbare antilichamen gegarandeerd kan worden door immunologisch geheugen. Richtlijnen voor hervaccinatie zijn gebaseerd op het vermoeden dat voor bescherming antilichamen vereist zijn; voorzien wordt dat anti-HAV antilichamen gedurende minimaal 10 jaar aanwezig zijn.

In omstandigheden dat hervaccinatie met zowel hepatitis A en hepatitis B gewenst is, kan Twinrix Adult worden gegeven. Aan personen die een primaire kuur met Twinrix Adult voltooiden, kan als alternatief een hervaccinatiedosis met de afzonderlijke vaccins worden toegediend.

Wijze van toediening

Twinrix Adult is bedoeld voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de regio deltoidea.

Bij patiënten met trombocytopenie of een neiging tot bloedingen kan het vaccin bij uitzondering subcutaan worden toegediend. Echter, deze wijze van toediening kan resulteren in een suboptimale immuunrespons op het vaccin (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen of neomycine.

Overgevoeligheid na eerdere toediening van hepatitis-A- en/of hepatitis-B-vaccins.

Men dient te wachten met de toediening van Twinrix Adult bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische klachten zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen,

paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Het is mogelijk dat personen zich op het moment van vaccinatie in de incubatie-periode van een hepatitis-A- of hepatitis-B-infectie bevinden. Het is niet bekend of Twinrix Adult in dergelijke gevallen hepatitis A en hepatitis B zal voorkomen.

Het vaccin biedt geen bescherming tegen infecties die worden veroorzaakt door andere agentia, zoals hepatitis C en hepatitis E, of andere ziekteverwekkers waarvan bekend is dat ze de lever infecteren.

Twinrix Adult wordt ontraden voor profylaxe na infectie (bijvoorbeeld na een prikaccident).

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een aangetast immuunsysteem. Bij hemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem is het mogelijk dat de anti-HAV en anti-HBs antistoftiters niet worden verkregen na het primaire vaccinatieschema en het kan daarom vereist zijn deze patiënten extra doses vaccin toe te dienen.

Zwaarlijvigheid (gedefinieerd als $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) blijkt de immunrespons op hepatitis-A-vaccins te verminderen. Een aantal factoren is waargenomen welke de immunrespons op hepatitis-B-vaccins doen verminderen. Deze factoren omvatten hogere leeftijd, mannelijk geslacht, obesitas, roken, toedieningsweg en sommige chronische onderliggende ziekten. Er dient overwogen te worden om personen die het risico lopen geen seroprotectie te halen na een volledige vaccinatiekuur met Twinrix Adult, serologisch te testen. Aanvullende doseringen dienen te worden overwogen bij personen die niet reageren of suboptimaal reageren op de vaccinatiekuur.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dienen te allen tijde adequate medische behandeling en medisch toezicht direct aanwezig te zijn in het geval dat er zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Aangezien intradermale injectie of intramusculaire toediening in de bilspier kan resulteren in een suboptimale reactie op het vaccin, dienen deze toedieningswegen te worden vermeden. Echter, bij wijze van uitzondering kan Twinrix Adult subcutaan worden toegediend aan personen met trombocytopenie of bloedingsneigingen, aangezien intramusculaire injectie bij deze personen bloedingen kan veroorzaken (zie rubriek 4.2).

TWINRIX ADULT MAG IN GEEN GEVAL INTRAVENEUS WORDEN TOEGEDIEND.

Zoals bij elk vaccin kan het zijn dat niet alle vaccinaties een beschermende immunrespons geven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens verzameld over de gelijktijdige toediening van Twinrix Adult met specifiek hepatitis-A-immunoglobuline of hepatitis-B-immunoglobuline. Bij gelijktijdige toediening van het monovalente hepatitis-A- en hepatitis-B-vaccin met het specifieke immunoglobuline is echter geen invloed op de seroconversie waargenomen, alhoewel dit kan leiden tot lagere antistoftiters.

Ofschoon de gelijktijdige toediening van Twinrix Adult met andere vaccins niet specifiek is bestudeerd, wordt verwacht dat er geen interactie zal optreden als verschillende spuitjes worden gebruikt en de injecties niet op dezelfde plaats worden gegeven.

Verwacht kan worden dat bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen of bij patiënten met immuundeficiëntie geen adequate respons wordt bereikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect van Twinrix Adult op de embryofoetale, perinatale en postnatale overleving en de ontwikkeling is onderzocht bij ratten. Dit onderzoek heeft geen directe of indirecte schadelijke effecten aangetoond op het gebied van vruchtbaarheid, zwangerschap, embryo/foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling.

Het effect van Twinrix Adult op de embryofoetale, perinatale en postnatale overleving en ontwikkeling is niet prospectief onderzocht in klinische onderzoeken.

Uit de uitkomsten van een beperkt aantal zwangerschappen bij met Twinrix Adult gevaccineerde vrouwen bleken geen bijwerkingen op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/de pasgeborene. Hoewel het niet de verwachting is dat recombinant hepatitis-B-virus oppervlakte-antigeen bijwerkingen zal hebben op de zwangerschap of de foetus, wordt aanbevolen vaccinatie uit te stellen tot na de bevalling, tenzij er een urgente noodzaak is om de moeder te beschermen tegen een hepatitis-B-infectie.

Borstvoeding

Het is onbekend of Twinrix Adult in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van Twinrix Adult in moedermelk is niet in dierstudies bestudeerd. Bij het nemen van de beslissing om borstvoeding te continueren/discontinueren of de therapie met Twinrix Adult te continueren/discontinueren moet rekening worden gehouden met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de Twinrix Adult therapie voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Twinrix Adult heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

- Klinisch onderzoek

Het veiligheidsprofiel dat hieronder wordt weergegeven is gebaseerd op een gepoolde analyse van bijwerkingen per dosering bij meer dan 6.000 personen die of het standaard 0, 1, 6 maanden schema (n=5683) ontvingen of het versnelde 0, 7, 21 dagen schema (n=320). In de twee klinische studies waarin Twinrix Adult werd toegediend op dag 0, 7 en 21 werden de algemene symptomen waar naar in de totale populatie werd gekeken en de lokale symptomen met dezelfde frequentie categorieën gerapporteerd als hieronder gedefinieerd. Na een vierde dosis in maand 12 was de incidentie van systemische en lokale bijwerkingen vergelijkbaar met die, die zijn gezien na vaccinatie op dag 0, 7 en 21.

In vergelijkende onderzoeken werd waargenomen dat de frequentie van gemelde bijwerkingen na toediening van Twinrix Adult niet verschillend is van de frequentie van gemelde bijwerkingen na toediening van de monovalente vaccins.

Frequenties worden als volgt gerapporteerd:

Zeer vaak:	≥1/10
Vaak:	≥1/100 en <1/10
Soms:	≥1/1.000 en <1/100
Zeldzaam	≥1/10.000 en <1/1.000
Zeer zeldzaam:	<1/10.000

* verwijst naar bijwerkingen die zijn gezien tijdens klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd met de formulering voor kinderen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: lymfadenopathie

Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylaxie, allergische reacties inclusief anafylactoïde reacties en op serumziekte lijkende ziekte

Na wijdverbreid gebruik van het monovalente hepatitis-A- en/of hepatitis-B-vaccin werden bovendien de volgende bijwerkingen gemeld in een tijdsverband met Twinrix Adult vaccinatie.

Onderzoeken:

Abnormale leverfunctietests

Zenuwstelselaandoeningen:

Multipiele sclerose, myelitis, facialis verlamming, polyneuritis zoals Guillain-Barré-syndroom (met opstijgende paralyse), opticus neuritis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Onmiddellijke pijn en een stekend en branderig gevoel op de injectieplaats

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering gerapporteerd tijdens postmarketing surveillance. Bijwerkingen die zijn gerapporteerd na overdosering waren gelijk aan die, die werden gemeld na normale toediening van het vaccin.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hepatitis-vaccins, ATC-code: J07BC20.

Twinrix Adult is een combinatievaccin dat geformuleerd is op basis van de samenvoeging van bulkpreparaten van het gezuiverde, geïnactiveerde hepatitis-A-virus (HA) en gezuiverd hepatitis-B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), apart geadsorbeerd op aluminiumhydroxide en aluminiumfosfaat. Het HA-virus wordt gekweekt in MRC₅ menselijke diploïde cellen. HBsAg is in een cultuur met een selectief medium van genetisch gemanipuleerde gistcellen geproduceerd.

Twinrix Adult biedt immuniteit tegen infectie met het HAV en HBV doordat het aanzet tot het aanmaken van specifieke anti-HAV en anti-HBs antistoffen.

Bescherming tegen hepatitis A en hepatitis B ontwikkelt zich binnen 2-4 weken. In klinische onderzoeken zijn 1 maand na de eerste dosis bij 94% van de volwassenen specifieke humorale antistoffen tegen hepatitis A waargenomen en bij 100% 1 maand na de derde dosis (d.w.z. maand 7). Specifieke humorale antistoffen tegen hepatitis B werden na de eerste dosis bij 70% van de volwassenen waargenomen. Na de derde dosis bedroeg dit ongeveer 99%.

Het 0, 7 en 21 dagen primaire schema gevolgd door een vierde dosis na 12 maanden is voor gebruik onder uitzonderlijke omstandigheden bij volwassenen. In een klinische studie waarin Twinrix Adult toegediend werd volgens dit schema, hadden bij 82% resp. 85% van de gevaccineerden serumprotectieve niveaus van anti-HBV antilichamen binnen 1 week resp. 5 weken na de derde dosis (d.w.z. op maand 1 en 2 na de begin dosering). De seroprotectiviteitsgraad tegen Hepatitis B nam toe tot 95.1% op de derde maand na de eerste dosering.

De seropositiviteitsgraad voor anti-HAV antilichamen was 100%, 99,5% en 100% op maand 1, 2 en 3 na de begin dosering. Één maand na de vierde dosis toonden alle gevaccineerden serumprotectieve niveaus van anti-HBV antilichamen en waren seropositief voor anti-HAV antilichamen.

In een klinisch onderzoek uitgevoerd bij personen ouder dan 40 jaar, werd de seropositiviteitsgraad voor anti-HAV antilichamen en seroprotectiepercentage voor hepatitis B van Twinrix Adult na een 0,

1, 6 maanden schema vergeleken met de seropositiviteitsgraad en seroprotectiepercentage van monovalente hepatitis-A- en -B-vaccins, wanneer het werd toegediend in verschillende armen. Het percentage personen dat seroprotectie vertoont voor hepatitis B na toediening van Twinrix Adult was respectievelijk 92% en 56% in maand 7 en 48, versus 80% en 43% na het GlaxoSmithKline Biologicals monovalent 20 µg hepatitis-B-vaccin en 71% en 31% na een ander geregistreerd monovalent 10 µg hepatitis-B-vaccin. Anti-HB antilichaamconcentraties namen af bij toenemende leeftijd en toenemende body mass index; en waren tevens lager bij mannen dan bij vrouwen. De seropositiviteitsgraad voor anti-HAV antilichamen na Twinrix Adult was 97% in zowel maand 7 als maand 48 versus 99% en 93% na toediening van het monovalente hepatitis-A-vaccin van GlaxoSmithKline Biologicals en 99% en 97% na een ander geregistreerd monovalent hepatitis-A-vaccin.

De proefpersonen kregen 48 maanden na de eerste dosis van het primaire vaccinatieschema een extra dosis van hetzelfde vaccin. Een maand na deze dosis bereikte 95% van de personen die gevaccineerd waren met Twinrix Adult seroprotectieve waarden van anti-HBV antilichamen (≥ 10 mIE/ml) en de Meetkundig Gemiddelde Concentraties (GMC: Geometric Mean Concentrations) namen 179-voudig toe (GMC van 7.234 mIE/ml), een indicatie van een immunologische geheugenrespons.

In twee langetermijn klinische studies onder volwassenen van 17 tot 43 jaar hadden 56 personen evalueerbare testen 15 jaar na de eerste vaccinatie met Twinrix Adult; de anti-HAV seropositiviteitswaarden waren in beide studies 100%, de anti-HBs waarden waren respectievelijk 89,3% en 92,9%. De kinetiek van de afname in anti-HAV en anti-HBs antilichamen bleken vergelijkbaar met die van de monovalente vaccins.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor vaccins is geen beoordeling van de farmacokinetische eigenschappen vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op algemene veiligheidsstudies (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie.

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met plunjerstopper (butylrubber).

Verpakking à 1, 10 en 25 met of zonder naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tijdens bewaring kan een fijne witte neerslag en helder supernatans worden waargenomen.

Het vaccin dient vóór toediening goed te worden geschud om een homogene troebele witte suspensie te verkrijgen, en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of een abnormale verschijningsvorm. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, vernietig het vaccin dan.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 1996
Datum van de laatste hernieuwing: 20 september 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST