

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Twinrix Vuxen, injektionsvätska, suspension
Hepatit A- (inaktiverat) och hepatit B- (rDNA) (HAB) vaccin
(adsorberat).

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (1 ml) innehåller:

Hepatit A-virus (inaktiverat) ^{1,2}	720 ELISA-enheter
Hepatit B-ytantigen ^{3,4}	20 mikrogram

¹Producerat i humana diploidceller (MRC-5)

²Adsorberat på aluminiumhydroxidhydrat 0,05 milligram Al³⁺

³Producerat i jästceller (*Saccharomyces cerevisiae*) med rekombinant DNA-teknologi

⁴Adsorberat på aluminiumfosfat 0,4 milligram Al³⁺

Vaccinet kan innehålla spår av neomycin som används vid tillverkningen (se avsnitt 4.3).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension

Mjölkaktig vit suspension

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Twinrix Vuxen är indicerat för användning hos icke immuna vuxna och ungdomar, 16 år och äldre, som riskerar att få både hepatit A- och hepatit B-infektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

- Dos

Till vuxna och ungdomar, 16 år och äldre, rekommenderas en dos av 1,0 ml.

- Schema för primärvaccinering

Standardschema för primärvaccinering med Twinrix Vuxen består av tre doser, den första administreras vid ett bestämt datum, den andra en månad senare och den tredje sex månader efter den första dosen.

I undantagsfall för vuxna, när en resa planeras inom 1 månad eller mer efter att vaccinationsprogrammet påbörjats och otillräcklig tid finns för att standardprogrammet, 0, 1, 6 månader kan fullföljas, kan ett schema med 3 intramuskulära injektioner vid 0, 7 och 21 dagar användas. Om detta schema används rekommenderas en fjärde dos 12 månader efter den första dosen.

Det rekommenderade schemat bör följas. När vaccinationen väl påbörjats bör den slutföras med samma vaccin.

- Boosterdos

Långtidsdata beträffande skyddseffekten efter vaccination med Twinrix Vuxen finns tillgängliga upp till 15 år efter vaccination. Antikroppstitrar för anti-HBs och anti-HAV som observerats efter primärimmunisering med kombinationsvaccinet ligger inom samma område som observerats med de monovalenta vaccinerna. Kinetiken för de sjunkande antikropps nivåerna är också jämförbara. Allmänna riktlinjer för boostervaccination kan därför ges utifrån erfarenheter med de monovalenta vaccinerna.

Hepatit B

Behovet av en boosterdos av hepatit B-vaccin hos friska individer efter en full primärimmunisering har inte fastställts. I vissa officiella vaccinationsprogram rekommenderas för närvarande en boosterdos av hepatit B-vaccin vilket bör beaktas.

För vissa kategorier av individer som utsätts för HBV (t ex hemodialyspatienter eller patienter med nedsatt immunförsvar) bör speciell uppmärksamhet iakttas för att upprätthålla en skyddande antikropstiter på ≥ 10 IU/l.

Hepatit A

Det är ännu inte helt fastlagt om immunkompetenta individer som har svarat på hepatit A vaccination behöver boosterdos eftersom skydd i frånvaro av detekterbara antikropstiter kan vara tillgodosett genom immunologiskt minne. Riktlinjer för boostring baseras på antagandet att antikroppar krävs för skydd. Anti-HAV antikroppar har förutsatts kvarstå i minst 10 år.

När boosterdos av både hepatit A och hepatit B önskas kan Twinrix Vuxen ges. Alternativt kan individer som är primade med Twinrix Vuxen ges en boosterdos av ett av de monovalenta vaccinerna.

Administreringssätt

Twinrix Vuxen är avsett för intramuskulär injektion, företrädesvis i deltoideusregionen.

Vaccinet kan undantagsvis administreras subkutant till patienter med trombocytopeni eller blödningssjukdomar. Detta administrerings sätt kan emellertid resultera i suboptimalt immunsvaret på vaccinet (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot neomycin.

Överkänslighet efter tidigare administrering av hepatit A och/eller hepatit B vaccin.

Administrering av Twinrix Vuxen ska uppskjutas vid akut sjukdom med hög feber.

4.4 Varningar och försiktighet

Synkope (svimning) kan inträffa efter eller till och med före vaccination, framför allt hos ungdomar, som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synrubbing, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

Det är möjligt att patienter kan befinna sig inom inkubationstiden för hepatit A- eller hepatit B-infektion vid tiden för vaccinationen. Det är inte känt om Twinrix Vuxen i sådana fall skyddar mot hepatit A och hepatit B.

Vaccinet skyddar inte mot infektion orsakad av andra agens som hepatit C och hepatit E och andra patogener som infekterar levern.

Twinrix Vuxen rekommenderas inte som profylax efter exponering (t ex skada efter nålstick).

Vaccinet har inte testats på patienter med nedsatt immunitet. Hemodialyspatienter och personer med nedsatt immunförsvar uppnår eventuellt inte adekvata anti-HAV och anti-HBs-antikroppstitrar efter primärimmunisering och dessa patienter kan därför behöva fler vaccindoser.

Fetma ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) har visat sig reducera immunsvaret mot hepatit A-vacciner. Ett antal faktorer har visat sig reducera immunsvaret mot hepatit B-vacciner. Dessa faktorer inkluderar hög ålder, manligt kön, övervikt, rökning, administreringsätt och vissa kroniska underliggande sjukdomar. Man kan överväga serologisk testning av de patienter som löper risk att inte uppnå fullgott skydd efter avslutat program med Twinrix Vuxen. Ytterligare doser kan behöva övervägas för personer som inte svarar eller svarar suboptimalt på vaccinationsprogrammet.

Som med alla vacciner för injektion ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Då intradermal injektion eller intramuskulär administrering i glutealmuskeln kan leda till suboptimalt svar på vaccinet ska dessa administreringsätt undvikas. Twinrix Vuxen kan dock undantagsvis administreras subkutant till personer med trombocytopeni eller blödningsrubbingar eftersom blödning kan

uppstå efter intramuskulär administrering till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Twinrix Vuxen får under inga omständigheter administreras intravaskulärt.

Som med alla vacciner kan ett skyddande immunsvaret eventuellt inte uppnås hos alla vaccinerade.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data finns inte framtaget för samtidig administrering av Twinrix Vuxen och specifikt hepatit A-immunglobulin eller hepatit B-immunglobulin. När monovalenta hepatit A- och hepatit B-vacciner administrerades samtidigt med specifika immunglobuliner, observerades dock ingen påverkan på serokonversion även om det kan resultera i lägre antikroppstitrar.

Även om samtidig administrering av Twinrix Vuxen och andra vacciner inte har studerats specifikt förväntas inga interaktioner om olika sprutor och olika injektionsställen används.

Det kan förväntas att patienter som får immunosuppressiv behandling och patienter med nedsatt immunförsvar eventuellt inte uppnår ett adekvat svar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekten av Twinrix Vuxen på embryo-fetal, perinatal och postnatal överlevnad och utveckling har utvärderats på råttor. Denna studie tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller fertilitet, graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Effekten av Twinrix Vuxen på embryo-fetal, perinatal och postnatal överlevnad och utveckling har inte utvärderats prospektivt i kliniska studier.

Data från ett begränsat antal graviditeter hos vaccinerade kvinnor tyder inte på skadliga effekter av Twinrix Vuxen på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Vaccination med Twinrix Vuxen bör skjutas upp tills efter förlossningen, såvida det inte finns ett akut behov att skydda modern mot hepatit B-infektion. Detta trots att man vid vaccination med ytantigen av rekombinant hepatit B-virus inte förväntar sig några skadliga effekter på graviditeten eller fostret.

Amning

Det är okänt om Twinrix Vuxen utsöndras i bröstmjolk hos människa. Utsöndring av Twinrix Vuxen i mjölk har inte studerats hos djur. Beslutet att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta behandlingen med Twinrix Vuxen ska göras med beaktande av nyttan för barnet av amning och nyttan av behandlingen med Twinrix Vuxen för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Twinrix Vuxen har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Nedanstående säkerhetsprofil baseras på en poolad analys av händelser per dos hos fler än 6000 individer som erhöll vaccinationer enligt standardschemat vid 0, 1, 6 månader (n=5683) eller enligt ett accelererat schema vid 0, 7, 21 dagar (n=320). De vanligaste rapporterade biverkningarna, efter administrering av Twinrix Vuxen med standard 0, 1, 6 månaders schema, är smärta och rodnad, vilka inträffar i en per dos frekvens av 37,6 % respektive 17,0 %.

I de två kliniska studierna där Twinrix Vuxen administrerades vid 0, 7, 21 dagar, rapporterades önskade allmänna och lokala symtom enligt nedanstående frekvensindelning. Efter en fjärde dos vid 12 månader var incidensen av systemiska och lokala biverkningar jämförbar med den efter vaccination vid 0, 7, 21 dagar.

I jämförande studier noterades det att frekvensen önskade händelser efter administrering av Twinrix Vuxen inte avvek från frekvensen önskade händelser efter administrering av de monovalenta vaccinerna.

Lista över biverkningar

Frekvenserna rapporteras som:

Mycket vanlig: $\geq 1/10$

Vanlig:	≥ 1/100 till < 1/10
Mindre vanlig:	≥ 1/1 000 till < 1/100
Sällsynt:	≥ 1/10 000 till < 1/1 000
Mycket sällsynt:	< 1/10 000

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Kliniska studier		
Infektioner och infestationer	Mindre vanlig	Övre luftvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Sällsynt	Lymfadenopati
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Aptitlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	Huvudvärk
	Mindre vanlig	Yrsel
	Sällsynt	Hypestesi, parestesi
Blodkärl	Sällsynt	Hypotoni
Magtarmkanalen	Vanlig	Magtarmbesvär, diarré, illamående
	Mindre vanlig	Kräkningar, buksmärta*
Hud och subkutan vävnad	Sällsynt	Utslag, klåda
	Mycket sällsynt	Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanlig	Myalgi
	Sällsynt	Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanlig	Smärta och rodnad vid injektionsstället, trötthet
	Vanlig	

		Svullnad vid injektion sstället, reaktioner vid injektionsstället (t ex hematom, klåda och blåmärken), sjukdomskänsla
	Mindre vanlig	Feber ($\geq 37,5$ °C)
	Sällsynt	Influensaliknande sjukdom, frossa

Uppföljning efter lansering

Följande biverkningar har rapporterats med antingen Twinrix eller med monovalenta hepatit A- och hepatit B-vacciner från GlaxoSmithKline:

Infektioner och infestationer	Meningit
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni, trombocytopen purpura
Immunsystemet	Anafylaxi, allergiska reaktioner inkluderande anafylaktoida reaktioner och symtom liknande serumsjuka
Centrala och perifera nervsystemet	Encefalit, encefalopati, neurit, neuropati, paralyt, krampanfall
Blodkärl	Vaskulit
Hud och subkutan vävnad	Angioneurotiskt ödem, lichen planus, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artrit, muskelsvaghet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Omedelbar smärta vid injektionsstället

Efter omfattande användning av de monovalenta hepatit A- och/eller hepatit B-vaccinerna har även följande biverkningar rapporterats i samband med vaccination:	
Centrala och perifera nervsystemet	Multipel skleros, myelit, facialispares, polyneurit såsom Guillain-Barrés syndrom (med uppåtstigande paralyt), optikusneurit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sveda och brännande känsla
Undersökningar	Avvikande leverfunktionsvärden

*avser biverkningar som observerats i kliniska studier med beredningsformen avsedd för barn

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Fall av överdosering har rapporterats vid uppföljning efter lansering. De biverkningar som rapporterats vid överdosering liknar dem som rapporterats vid rekommenderad administrering av vaccinet.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hepatit-vacciner, ATC kod J07BC20.

Twinrix Vuxen är ett kombinerat vaccin framställt genom sammanslagning av bulklösningar av renat, inaktiverat hepatit A- (HA) virus och renat hepatit B-ytantigen (HBsAg) separat adsorberat till aluminiumhydroxid respektive aluminiumfosfat. HA viruset är förökat i MRC₅ humana diploida celler. HBsAg är framställt genom odling av genetiskt modifierade jästceller i ett selektivt medium.

Twinrix Vuxen ger immunitet mot HAV- och HBV-infektion genom inducering av specifika anti-HAV- och anti-HBs-antikroppar.

Skydd mot hepatit A och hepatit B utvecklas inom 2-4 veckor. I de kliniska studierna observerades specifika humoral antikroppar mot hepatit A hos ungefär 94% av vaccinerade vuxna en månad efter första dosen och hos 100% en månad efter tredje dosen (d v s månad 7). Specifika humoral antikroppar mot hepatit B observerades hos 70% av vaccinerade vuxna efter första dosen och ungefär 99% efter den tredje dosen.

0, 7 och 21 dagars-schemat plus en fjärde dos vid 12 månader är avsett för användning i undantagsfall till vuxna. I en klinisk studie där Twinrix Vuxen administrerades enligt detta schema hade 82% och 85% av de vaccinerade seroprotektiva nivåer av anti-HBV-antikroppar vid 1 respektive 5 veckor efter tredje dosen (d v s vid 1 respektive 2 månader efter första dosen). Den

seroprotektiva nivån mot hepatit B ökade till 95,1% vid 3 månader efter den första dosen.

De seropositiva nivåerna av anti-HAV-antikroppar var 100%, 99,5% och 100% vid 1, 2 och 3 månader efter den första dosen. En månad efter den fjärde dosen visade alla vaccinerade seroprotektiva nivåer av anti-HBs antikroppar och var seropositiva för anti-HAV antikroppar.

I en klinisk studie på patienter äldre än 40 år jämfördes graden av seropositivitet för anti-HAV-antikroppar och seroprotektionsgraden mot hepatit B för Twinrix Vuxen givet enligt 0, 1 och 6 månaders-schemat med monovalenta hepatit A- och hepatit B-vacciner administrerade i olika behandlingsarmar.

Seroprotektionsgraden mot hepatit B var efter administrering av Twinrix Adult 92% och 56% vid månad 7 respektive månad 48 jämfört med 80% och 43% för GlaxoSmithKline Biologicals monovalenta 20 µg hepatit B-vaccin samt 71% och 31% för ett annat godkänt 10 µg monovalent hepatit B-vaccin.

Anti-HBs-antikroppsniåerna sjönk med stigande ålder och body mass index. Antikroppsniåerna var också lägre hos män än kvinnor.

Graden av seropositivitet för anti-HAV-antikroppar var 97% vid både månad 7 och månad 48 för Twinrix Adult jämfört med 99% och 93% för GlaxoSmithKline Biologicals monovalenta heptit A-vaccin och 99% och 97% för ett annat godkänt monovalent hepatit A-vaccin.

Patienterna fick ytterligare en dos av samma vaccin(er) 48 månader efter den första dosen vid primärvaccinering. En månad efter denna dos hade 95% av patienterna som vaccinerats med Twinrix Vuxen seroprotektiva nivåer av anti-HBV-antikroppar (≥ 10

mIU/ml) och den geometriska medelkoncentrationen (GMC) ökade 179-faldigt (GMC-värde 7234 mIU/ml), vilket tyder på ett immunologiskt minne.

I två långtidsstudier utförda på vuxna i åldrarna 17–43 år hade 56 personer beräkningsbara prover 15 år efter vaccination med Twinrix Vuxen, de seropositiva nivåerna av anti-HAV var 100 % i båda studierna och de seroprotektiva nivåer av anti-HB var 89,3 % respektive 92,9 %. Kinetiken för sjunkande nivåer av anti-HAV och anti-HBs-antikroppar har visats jämförbara med de monovalenta vacciner.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Utvärdering av farmakokinetiska egenskaper krävs inte för vacciner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse icke-kliniska studier avseende säkerhet visade inte några särskilda risker för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

För adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml suspension i en förfylld spruta (typ I glas) med kolvring (butyl).

Förpackningar om 1, 10 och 25 med eller utan nålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid förvaring kan en vit, fin bottensats med ett klart färglöst skikt ovanför observeras.

Före administrering ska vaccinet resuspenderas till en homogen, grumlig vit suspension.

Instruktion för resuspension av vaccinet till en homogen, grumlig vit suspension

Vaccinet ska resuspenderas enligt nedan.

1. Håll sprutan upprätt med en hand.
2. Skaka sprutan genom att vända den upp och ner och sedan tillbaka igen.
3. Upprepa denna åtgärd kraftfullt under minst 15 sekunder.
4. Inspektera vaccinet igen:
 - a. Om vaccinet är en homogen, grumlig vit suspension är den klar att användas – suspensionen ska inte vara klar.
 - b. Om vaccinet fortfarande inte är en homogen, grumlig vit suspension – upprepa genom att vända sprutan upp och ner och sedan tillbaka i ytterligare minst 15 sekunder – inspektera sedan igen.

Vaccinet ska inspekteras visuellt för främmande partiklar och/eller avvikande utseende innan administrering. Administrera inte vaccinet om något av detta observeras.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 20 september 1996

Förnyat godkännande: 28 augusti 2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24/09/2018

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.