

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Hepatitis A virus (geïnactiveerd) ^{1,2}	360 ELISA eenheden
Hepatitis B oppervlakte-antigeen ^{3,4}	10 microgram
¹ Geproduceerd op humane diploïde (MRC-5) cellen	
² Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd	0,025 milligram Al ³⁺
³ Geproduceerd in gistcellen (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) met behulp van recombinant DNA-technologie	
⁴ Geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat	0,2 milligram Al ³⁺

Het vaccin kan sporen van neomycine bevatten, dat wordt gebruikt in het productieproces (zie rubriek 4.3).

Voor de 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 Paediatric is geïndiceerd voor gebruik bij niet beschermde zuigelingen, kinderen en adolescenten vanaf 1 jaar tot en met 15 jaar die risico lopen op zowel infectie van hepatitis A en hepatitis B.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Dosering

De dosis van 0,5 ml (360 ELISA eenheden HA/10µg HBsAg) wordt aanbevolen bij zuigelingen, kinderen en adolescenten vanaf de leeftijd van 1 jaar tot en met 15 jaar.

- Schema voor primaire vaccinatie

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

- Boosterdosis

In situaties waar een boosterdosis van hepatitis A en/of hepatitis B gewenst is, kan een monovalent of gecombineerd vaccin worden gegeven. De veiligheid en immunogeniteit van Twinrix Paediatric toegediend als een boosterdosis na het primaire drie doses schema is niet geëvalueerd.

Er zijn langetermijngegevens van antilichampersistentie na vaccinatie met Twinrix Paediatric beschikbaar tot maximaal 15 jaar na de vaccinatie (zie rubriek 5.1).

De anti-HBs en anti-HAV antistoffiters die werden waargenomen na een primaire vaccinatiekuur met het gecombineerde vaccin liggen in dezelfde grootteorde als waargenomen na een vaccinatie met de monovalente vaccins. Algemene richtlijnen voor boostervaccinatie kunnen derhalve worden afgeleid uit ervaring met de monovalente vaccins en zijn als volgt.

Hepatitis B

De noodzaak voor een hervaccinatie met het hepatitis B-vaccin bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatiekuur 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 immuungecompromiteerde 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 de aanname dat voor bescherming antilichamen vereist zijn.

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

Wijze van toediening

Twinrix Paediatric is bedoeld voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de regio deltoïdea bij adolescenten en kinderen en bij zuigelingen in het anterolaterale deel van het dijbeen.

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 stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of neomycine.

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

Men dient te wachten met de toediening van Twinrix Paediatric 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 bevinden in de incubatie-periode van een HA- of HB-infectie op het moment van vaccinatie. Niet bekend is of Twinrix Paediatric in dergelijke gevallen HA of HB 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 Paediatric wordt niet aangeraden voor profylaxe na infectie (bijvoorbeeld na een prikaccident).

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een aangetast immuunsysteem. Bij hemodialysepatiënten, patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen of patiënten met een aangetast immuunsysteem is het mogelijk dat de verwachte respons niet wordt verkregen na de primaire vaccinatiekuur. Het kan zijn dat het bij deze patiënten vereist is extra doses vaccin toe te dienen; ondanks dat kan het zijn dat er bij immuungecompromiteerde personen een onvoldoende respons wordt waargenomen.

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

Twinrix Paediatric mag in geen geval intraveneus worden toegediend.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens verzameld over de gelijktijdige toediening van Twinrix Paediatric 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.

Twinrix Paediatric kan gelijktijdig met het Humaan Papillomavirus (HPV) vaccin worden gegeven. Toediening van Twinrix Paediatric tegelijkertijd met Cervarix (HPV-vaccin) heeft geen klinisch relevante interferentie met de antilichaamrespons tegen HPV en hepatitis A-antigenen aangetoond. De geometrische gemiddelde antilichaamtiter anti-HBs waren lager bij gelijktijdige toediening, maar de klinische significantie van deze uitkomst is niet bekend, omdat het percentage seroprotectie onveranderd blijft. Het aantal personen dat een anti-HBs ≥ 10 mIE/ml bereikte, was 98,3% bij gelijktijdige vaccinatie en 100% voor Twinrix alleen.

Er is alleen specifiek onderzoek gedaan naar de gelijktijdige toediening van Twinrix Paediatric met Cervarix. Het wordt aangeraden andere vaccins dan Cervarix niet op hetzelfde moment met Twinrix Paediatric toe te dienen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect van Twinrix Paediatric 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, embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling.

Het effect van Twinrix Paediatric op de embryofoetale, perinatale en postnatale overleving en ontwikkeling is niet prospectief onderzocht in klinisch onderzoek.

Uit de uitkomsten van een beperkt aantal zwangerschappen bij met Twinrix Paediatric 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 Paediatric in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van Twinrix Paediatric in moedermelk is niet in dierstudies bestudeerd. Bij het nemen van de beslissing om borstvoeding te continueren/discontinueren of de therapie met Twinrix Paediatric te continueren/discontinueren moet rekening worden gehouden met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de Twinrix Paediatric therapie voor de vrouw.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel dat hieronder wordt weergegeven is gebaseerd op gegevens van ongeveer 800 personen. De meest gerapporteerde bijwerkingen na toediening van Twinrix Paediatric zijn pijn en roodheid die per dosis in een frequentie voorkwamen van respectievelijk 28,5% en 11,5%.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Frequenties worden als volgt gerapporteerd:

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

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Klinische onderzoeken		
Infecties en parasitaire aandoeningen	soms	bovenste luchtweginfectie*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zelden	lymfadenopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak	verminderde eetlust
Psychische stoornissen	vaak	prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	zich suf voelen, hoofdpijn
	zelden	hypo-esthesie*, paresthesie*, duizeligheid
Bloedvataandoeningen	zelden	hypotensie*
Maagdarmsstelselaandoeningen	vaak	gastro-intestinale symptomen, nausea
	soms	diarree, braken, abdominale pijn
Huid en onderhuidaandoeningen	soms	rash
	zelden	urticaria, pruritus*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	soms	myalgie*
	zelden	artralgie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	pijn en roodheid op de injectieplaats
	vaak	zwellen op de injectieplaats, injectieplaatsreactie (zoals blauwe plek), vermoeidheid, malaise, koorts (≥ 37,5 °C)
	zelden	influenza-achtige ziekte*, koude rillingen*
Post-marketing surveillance		
De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd met Twinrix of met monovalent hepatitisA- of B-vaccins van GlaxoSmithKline:		
Infecties en parasitaire aandoeningen	meningitis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	trombocytopenie, trombocytopenische purpura	
Immuunsysteemaandoeningen	anafylaxie, allergische reacties inclusief anafylactoïde reacties en op serumziekte lijkende ziekte	
Zenuwstelselaandoeningen	encefalitis, encefalopathie, neuritis, neuropathie, paralyse, convulsies	
Bloedvataandoeningen	vasculitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen	angioneurotisch oedeem, lichen planus, erythema multiforme	
Skeletspierselsel- en bindweefsel-aandoeningen	artritis, spierzwakte	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	onmiddellijke pijn op de injectieplaats	
Na wijdverbreid gebruik van het monovalente hepatitis A- en/of hepatitis B-vaccin werden bovendien de volgende bijwerkingen gemeld in een tijdsverband met vaccinatie:		
Zenuwstelselaandoeningen	multiple sclerose, myelitis, facialis verlamming, polyneuritis zoals Guillain-Barré-syndroom (met opstijgende paralyse), neuritis optica	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	een stekend en branderig gevoel	

Onderzoeken	abnormale leverfunctietests
-------------	-----------------------------

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 Paediatric is een combinatievaccin dat geformuleerd is op basis van 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 Paediatric 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 89% van de personen 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 67% van de volwassenen waargenomen en bij 100% na de derde dosis.

In twee klinische langetermijnstudies zijn anti-HAV en anti-HBs antilichamen aangetoond tot 5 jaar bij kinderen in de leeftijd van 1-11 jaar en tot 15 jaar bij kinderen in de leeftijd van 12-15 jaar.

Vijf jaar na de start van een 0-, 1-, 6-maanden schema van Twinrix Paediatric bij kinderen in de leeftijd van 1-11 jaar hadden alle onderzochte personen een antilichaamrespons van ≥ 15 mIE/ml anti-HAV antilichamen en 97% had anti-HBs antilichamen ≥ 10 mIE/ml.

Vijftien jaar na de start van een 0-, 1-, 6-maanden schema van Twinrix Paediatric bij kinderen in de leeftijd van 12-15 jaar hadden alle onderzochte personen een antilichaamrespons van ≥ 15 mIE/ml anti-HAV antilichamen en 81,8% had anti-HBs antilichamen ≥ 10 mIE/ml. Aan een beperkt aantal personen (n=11) bij wie de concentraties anti-HBs antilichamen was afgenomen tot < 10 mIE/ml werd een zogenaamde 'challenge'-dosis HBV-vaccin gegeven en 10 van de 11 personen (90,9%) had een anamnestic respons.

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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan 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 invriezen.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas) met een zuigerstop (butylrubber) en met een rubberen afsluitdop.

De afsluitdop en de rubberen zuigerstop van de voorgevulde spuit zijn gemaakt met synthetisch rubber.

Verpakkingsgrootten van 1, 10 en 50, met of zonder naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tijdens het bewaren kan een fijne, witte neerslag met een heldere kleurloze laag erboven worden waargenomen.

Het vaccin moet geresuspendeerd worden voor gebruik. Nadat het is geresuspendeerd, heeft het vaccin een homogeen troebel wit uiterlijk.

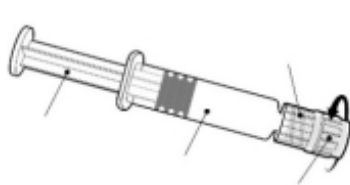
Resuspenderen van het vaccin om een homogene troebele witte suspensie te verkrijgen

Het vaccin moet volgens de stappen hieronder tot een homogene suspensie worden geresuspendeerd:

1. Houd de spuit verticaal in een gesloten hand.
2. Schud de spuit door deze ondersteboven en weer terug te draaien.
3. Herhaal dit krachtig gedurende ten minste 15 seconden.
4. Inspecteer het vaccin opnieuw:
 - a. Als het vaccin eruit ziet als een homogene troebele witte suspensie is het klaar voor gebruik – het mag niet helder ogen.
 - b. Als het vaccin er nog steeds niet uit ziet als een homogene troebele witte suspensie, blijf dan de spuit ondersteboven en weer terug draaien gedurende opnieuw ten minste 15 seconden en inspecteer het opnieuw.

Het vaccin moet voor toediening visueel gecontroleerd worden op enige vreemde deeltjes en/of een abnormale verschijningsvorm. Mocht een van deze verschijnselen worden waargenomen, dien het vaccin dan niet toe.

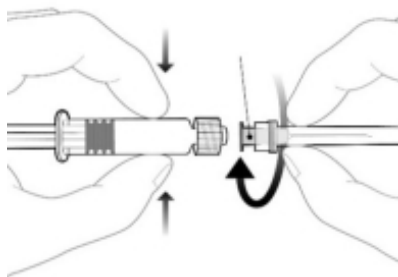
Instructies voor de voorgevulde spuit na resuspensie



ter

Houd de spuit vast bij de cilinder, niet bij de zuiger.
Draai de afsluitdop van de spuit door hem tegen de klok in te draaien.

uitdop



Om de naald te bevestigen, sluit de naaldhouder aan op de Luer-Lock Adapter en draai een kwartslag met de klok mee totdat u een weerstand voelt.
Trek de zuiger niet uit de cilinder. Als dit gebeurt, dien het vaccin dan niet toe.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient 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/1/97/029/001
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. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 februari 1997
Datum van laatste verlenging: 28 augustus 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26/04/2023 (v25)

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.