

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Twinrix Voksen, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Hepatitis A (inaktiveret) og hepatitis B (rDNA) (HAB)-vaccine (adsorberet).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (1 ml) indeholder:

Hepatitis A-virus (inaktiveret) ^{1,2}	720 ELISA units
Hepatitis B-overfladeantigen ^{3,4}	20 mikrogram

¹ produceret på human diploid (MRC-5)-celler

² adsorberet til aluminiumhydroxid, hydreret

0,05 milligram Al³⁺

³ produceret på gærceller (*Saccharomyces cerevisiae*) ved rekombinant DNA-teknologi

⁴ adsorberet til aluminiumphosphat

0,4 milligram Al³⁺

Vaccinen kan indeholde spormængder af neomycin, som anvendes under fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektion, suspension.

Uklar hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Twinrix Voksen er indiceret til brug hos ikke-immuniserede voksne og unge på 16 år og derover, som er i risiko for at pådrage sig både hepatitis A- og hepatitis B-infektion.

4.2 Dosering og administration

Dosering

- Dosering

En dosis på 1,0 ml anbefales til voksne og unge på 16 år og derover.

- Primært vaccinationsprogram

Standardvaccinationsprogrammet for primær vaccination med Twinrix Voksen består af tre doser, den første administreres på en udvalgt dato, den anden en måned senere og den tredje seks måneder efter den første dosis.

I specielle situationer hos voksne kan der gives et program bestående af tre intramuskulære injektioner på dag 0, 7 og 21, såfremt en rejse forventes inden for en måned eller mere fra indledningen af vaccinationsserien, men hvor der ikke er tilstrækkeligt med tid til at fuldføre standardprogrammet på 0, 1 og 6 måneder. I disse specielle situationer anbefales en fjerde dosis 12 måneder efter den første dosis.

Det anbefalede skema skal følges nøje. Når det primære vaccinationsprogram er påbegyndt, skal det afsluttes med den samme vaccine.

- Boosterdosis

Langtidsdata for antistofpersistens efter vaccination med Twinrix Voksen er tilgængelige for op til 20 år efter vaccination (se pkt. 5.1). Anti-HBs- og Anti-HAV-antistofniveauerne, som påvises efter et primært vaccinationsforløb med den kombinerede vaccine, ligger inden for samme område som de, der ses efter vaccination med de monovalente vacciner. Generelle retningslinjer for boostervaccination kan derfor overføres fra erfaringerne med de monovalente vacciner.

Hepatitis B

Behovet for en boosterdosis med hepatitis B-vaccine hos raske personer, som har modtaget et fuldt primært vaccinationsprogram, er ikke blevet fastlagt; dog indeholder flere officielle vaccinationsprogrammer for tiden en rekommendation af en boosterdosis af hepatitis B-vaccine, hvilket skal respekteres.

For nogle kategorier af personer eller patienter, som har øget risiko for HBV (f.eks. hæmodialyse- eller immunkompromitterede patienter) skal sikkerhedsforanstaltninger overvejes for at sikre et beskyttende antistofniveau ≥ 10 IE/l.

Hepatitis A

Det er endnu ikke fuldstændigt fastlagt, hvorvidt immunkompetente personer, som har responderet på hepatitis A-vaccination, vil behøve en boosterdosis, eftersom der ved fravær af påviselige antistoffer muligvis kan opnås beskyttelse ved hjælp af immunologisk memory. Vejledning om boosting er baseret på antagelsen om, at antistoffer er nødvendige for beskyttelse.

I situationer, hvor en boosterdosis af både hepatitis A og hepatitis B ønskes, kan Twinrix Voksen gives. Alternativt kan personer, som er påbegyndt Twinrix Voksen, gives en boosterdosis af en af de monovalente vacciner.

Administration

Twinrix Voksen er til intramuskulær injektion, fortrinsvis i deltoidea-regionen.

Hos patienter med trombocytopeni eller blødningsforstyrrelse kan vaccinen undtagelsesvis administreres subkutan. Denne administrationsvej kan imidlertid medføre et suboptimalt immunrespons over for vaccinen (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for neomycin.

Overfølsomhed ved tidligere indgift af hepatitis A- og/eller hepatitis B-vacciner.

Administration af Twinrix Voksen skal udskydes hos personer, der lider af akut alvorlig febril sygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Synkope (besvimelse) kan opstå efter og endda før vaccination især hos unge mennesker, som en psykogen reaktion over for kanylestik. Dette kan være ledsaget af adskillige neurologiske tegn som f.eks. kortvarige synsforstyrrelser, paræstesier og tonisk-kloniske ekstremitetsbevægelser under

opvågningen. Det er vigtigt, at nødvendige foranstaltninger er til stede for at undgå skader i forbindelse med besvimelse.

Nogle personer kan være i inkubationsfasen af en hepatitis A- eller hepatitis B-infektion på vaccinationstidspunktet. Det vides ikke, om Twinrix Voksen vil forebygge hepatitis A og hepatitis B i sådanne tilfælde.

Vaccinen forebygger ikke infektion forårsaget af andre agentia såsom hepatitis C og hepatitis E eller andre patogene organismer, som vides at inficere leveren.

Twinrix Voksen anbefales ikke til post-ekspositionsprofylakse (f.eks. stikuheld med kanyler).

Vaccinen er ikke testet i patienter med svækket immunsystem. Hos hæmodialysepatienter og personer med svækket immunsystem opnås ikke altid adækvat anti-HAV- og anti-HBs-antistofniveauer efter det primære immuniseringsprogram, hvorfor sådanne patienter kan have behov for yderligere doser af vaccinen.

Overvægt (defineret som $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) kan reducere immunrespons over for hepatitis A-vacciner. En række faktorer kan reducere immunrespons over for hepatitis B-vacciner. Disse faktorer omfatter alder, mandligt køn, overvægt, rygning, administrationsmåde og visse kroniske sygdomme. For patienter i risikogruppen kan serologisk testning overvejes efter endt vaccinationsprogram. Ved nedsat eller manglende respons, kan yderligere doser overvejes.

Som ved alle injicerbare vacciner skal passende medicinsk behandling og overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion som følge af administrationen af vaccinen.

Da intradermal injektion eller intramuskulær administration i glutealregionen kan føre til et suboptimalt respons overfor vaccinen, skal disse administrationsveje undgås. Hos personer med trombocytopeni eller blødningsforstyrrelser kan Twinrix Voksen dog administreres subkutant, da blødning kan forekomme efter en intramuskulær administration hos sådanne personer (se pkt. 4.2).

Twinrix Voksen må under ingen omstændigheder administreres intravaskulært.

Som for alle vacciner opnås et beskyttende immunrespons ikke nødvendigvis hos alle vaccinerede.

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der foreligger ikke data for samtidig administration af Twinrix Voksen og specifik hepatitis A-immunglobulin eller hepatitis B-immunglobulin. I tilfælde, hvor de monovalente hepatitis A- og hepatitis B-vacciner blev administreret sammen med specifikke immunglobuliner, sås ingen påvirkning af serokonverteringen, skønt det kan resultere i lavere antistofniveauer.

Skønt samtidig administration af Twinrix Voksen og andre vacciner ikke er specifikt undersøgt, antages det, at hvis forskellige sprøjter og andre injektionssteder anvendes, vil der ikke observeres nogen interaktion.

Hos patienter, som får immunsuppressiv behandling eller har nedsat immunforsvar, kan adækvat respons ikke altid forventes opnået.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Virkningen af Twinrix Voksen på fostrets, den perinatale og postnatale overlevelse og udvikling er undersøgt på rotter. Studiet viste ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger på fertilitet, graviditet, på fosterudviklingen, på parturition eller den postnatale udvikling.

Virkningen af Twinrix Voksen på fostrets, den perinatale og postnatale overlevelse og udvikling er ikke undersøgt prospektivt i kliniske studier.

Data fra et meget begrænset antal gravide vaccinerede kvinder viser ikke nogen bivirkninger af Twinrix Voksen ved graviditet eller på helbredstilstanden for foster/nyfødt barn. Det forventes ikke, at rekombinant hepatitis B-virus overflade-antigen medfører bivirkninger ved graviditet eller på forsteret men, det anbefales at udskyde vaccination til efter fødsel med mindre, det skønnes tvingende nødvendigt at beskytte moderen mod en hepatitis B-infektion.

Amning

Det er ukendt, om Twinrix Voksen udskilles i human mælk. Udskillelsen af Twinrix Voksen i mælk er ikke undersøgt hos dyr. Beslutningen om hvorvidt amningen skal forsættes eller stoppes, eller hvorvidt behandlingen med Twinrix Voksen skal forsættes eller stoppes, må afhænge af en vurdering af fordelene for hhv. amningen af barnet og behandlingen af moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Twinrix Voksen påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Nedennævnte sikkerhedsprofil er fremkommet ved sammenlagt analyse af hændelser per dosis fra flere end 6.000 personer, som modtog enten standardvaccinationsprogrammet 0, 1, 6 måneder (n = 5.683) eller det accelererede vaccinationsprogram 0, 7, 21 dage (n = 320). De hyppigst rapporterede bivirkninger efter Twinrix Voksen, administreret efter 0, 1, 6 måneders standardprogrammet, er smerter og rødme med en frekvens pr. dosis på henholdsvis 37,6 % og 17,0 %.

I de to kliniske studier, hvor Twinrix Voksen blev administreret ved dag 0, 7 og 21, blev generaliserede og lokale symptomer set med samme frekvens som nævnt nedenfor. Efter den fjerde dosis administreret i 12. måned var forekomsten af systemiske og lokale bivirkninger sammenlignelig med, hvad der blev set efter vaccination på dag 0, 7 og 21.

I sammenlignende studier var frekvensen af bivirkninger (der aktivt blev spurgt til) efter administration af Twinrix Voksen, den samme som frekvensen af bivirkninger (der aktivt blev spurgt til) efter administration af de monovalente vacciner.

Tabel over bivirkninger

Hyppighederne er rapporteret som:

Meget almindelig:	$\geq 1/10$
Almindelig:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig:	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Sjælden:	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Meget sjælden:	$< 1/10.000$

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Kliniske studier		
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Infektion i øvre luftveje
Blod og lymfesystem	Sjælden	Lymfadenopati
Metabolisme og ernæring	Sjælden	Nedsat appetit
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
	Sjælden	Hypæstesi, paræstesi
Vaskulære sygdomme	Sjælden	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Gastrointestinale symptomer, diarré, kvalme
	Ikke almindelig	Opkastning, abdominalsmerter*
Hud og subkutane væv	Sjælden	Udslæt, pruritus
	Meget sjælden	Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Myalgi
	Sjælden	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerte og rødme ved administrationsstedet, træthed
	Almindelig	Hævelse ved administrationsstedet, andre reaktioner ved administrationsstedet (såsom hæmatom, pruritus og blå mærker), utilpashed
	Ikke almindelig	Feber ($\geq 37,5$ °C)
	Sjælden	Influenza-lignende symptomer, kulderystelser
Overvågning efter markedsføring		
Følgende bivirkninger er set ved enten Twinrix eller ved GlaxoSmithKlines monovalente hepatitis A- og B-vacciner:		
Infektioner og parasitære sygdomme	Meningitis	
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	
Immunsystemet	Anafylaksi, allergiske reaktioner inklusive anafylaktoide reaktioner og serumsyge-lignende sygdom	
Nervesystemet	Encefalitis, encefalopati, neuritis, neuropati, paralyse, kramper	
Vaskulære sygdomme	Vasculitis	
Hud og subkutane væv	Angioødem, lichen ruber, erythema multiforme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Arthritis, muskelsvaghed	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerte på injektionsstedet umiddelbart efter injektion	
Efter udbredt brug af de monovalente hepatitis A- og/eller hepatitis B-vacciner er følgende bivirkninger yderligere blevet rapporteret i tidsmæssig sammenhæng med vaccination:		
Nervesystemet	Multipel sklerose, myelitis, facialisparese, polyneuritis såsom Guillain-Barré syndrom (med ascenderende paralyse), opticusneuritis	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Sviende og brændende fornemmelse	
Undersøgelser	Unormale leverfunktionstest	

* henviser til bivirkninger set i kliniske studier udført med den pædiatriske formulering.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er set tilfælde af overdosering i forbindelse med overvågning efter markedsføring. Bivirkningerne som er set efter overdosering, er de samme, som er set efter normal administration af vaccine.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hepatitis-vacciner ATC-kode: J07BC20

Twinrix Voksen er en kombineret vaccine formuleret ved pooling af bulk fremstillinger af det oprensede inaktiverede hepatitis A (HA)-virus og oprensede hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg), separat adsorberede til hydreret aluminiumoxid og aluminiumphosphat. HA-virus har formeret sig i MRC₅ humane diploide celler. HBsAg er produceret ved kultur af gensplejsede gærceller i et selektivt medium

Twinrix Voksen giver immunitet mod HAV- og HBV-infektion ved at inducere specifikke anti-HAV- og anti-HBs-antistoffer.

Beskyttelse mod hepatitis A og hepatitis B udvikles indenfor 2-4 uger. I kliniske studier påvistes specifikke humorale antistoffer mod hepatitis A hos ca. 94 % af de voksne personer en måned efter den første vaccination, og hos 100 % en måned efter den tredje dosis (dvs måned 7). Specifikke humorale antistoffer mod hepatitis B påvistes hos 70 % af de voksne efter første dosis og hos omkring 99 % efter den tredje dosis.

Det primære program på dag 0, 7 og 21 plus en fjerde dosis ved 12. måned, er kun til anvendelse i specielle situationer hos voksne. I kliniske studier hvor Twinrix Voksen blev administreret efter dette program, havde 82 % og 85 % af de vaccinerede beskyttende niveauer af anti-HBV-antistoffer efter henholdsvis 1 og 5 uger efter den tredje dosis (dvs. ved 1. og 2. måned efter den initiale dosis). Det beskyttende niveau mod hepatitis B steg til 95,1 % tre måneder efter første dosis.

De sero-positive rater for anti-HAV-antistoffer var 100 %, 99,5 % og 100 % første, anden og tredje måned efter den initiale dosis. En måned efter den fjerde dosis viste alle vaccinerede beskyttende niveauer af anti-HB-antistoffer og var sero-positive for anti-HAV-antistoffer.

I et klinisk studie med personer over 40 år blev Twinrix Voksens seropositive niveau for anti-HAV-antistof og niveau for serobeskyttelse mod hepatitis B (givet som et 0-, 1- og 6-måneders program) sammenlignet med monovalente hepatitis A- og B-vacciners seropositive og serobeskyttende niveau, idet vaccinerne blev administreret i hver sin arm.

Niveauet for serobeskyttelse mod hepatitis B efter administration af Twinrix Voksen var 92 % og 56 % efter henholdsvis 7 og 48 måneder, mens det var 80 % og 43 % med GlaxoSmithKline Biologicals monovalente 20 µg hepatitis B-vaccine og 71 % og 31 % med en anden registreret monovalent 10 µg hepatitis-vaccine. Anti-HB-antistofkoncentrationen faldt med stigende alder og body mass index. Den var også lavere hos mænd end hos kvinder.

Det seropositive niveau for anti-HAV-antistoffer efter Twinrix Voksen var 97 % både efter 7 og 48 måneder, mens det var 99 % og 93 % med GlaxoSmithKline Biologicals monovalente hepatitis A-vaccine og 99 % og 97 % efter en anden registreret monovalent hepatitis A-vaccine.

Nogle personer fik yderligere en dosis af den/de samme vaccine(r) 48 måneder efter den første dosis i det primære vaccinationsprogram. En måned efter denne dosis havde 95 % af de personer, som var

vaccineret med Twinrix Voksen, opnået et serobeskyttende niveau for anti-HBV-antistoffer (> 10 mIE/ml).

I to længerevarende kliniske studier med voksne i alderen 17-43 år havde henholdsvis 18 og 25 forsøgspersoner evaluerbare test 20 år efter det primære vaccinationsprogram med Twinrix Voksen; anti-HAV-seropositivitetsraterne var henholdsvis 100 % og 96 %, og anti-HB-seroprotektionsraterne var henholdsvis 94 % og 92 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Evaluering af farmakokinetiske egenskaber er ikke påkrævet for vacciner.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viste ikke nogen specifikke humane risikofaktorer baseret på generelle sikkerhedsstudier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

Adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (type I glas) med en stempelprop (butylgummi) og en gummispidshætte.

Spidshætten og gummistempelproppen til den fyldte injektionssprøjte er fremstillet af syntetisk gummi.

Pakninger med 1, 10 og 25, med eller uden kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ved opbevaring kan et fint hvidt bundfald med et klart farveløst lag ovenpå observeres.

Vaccinen skal resuspenderes inden brug. Efter resuspension, vil vaccinen have et ensartet, uklart hvidt udseende.

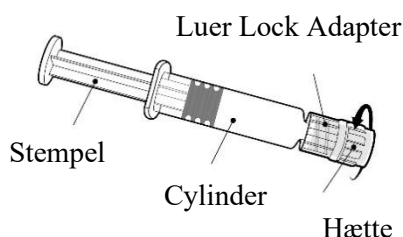
Resuspension af vaccinen for at opnå en ensartet, uklart hvid suspension

Vaccinen skal resuspenderes i henhold til nedenstående vejledning.

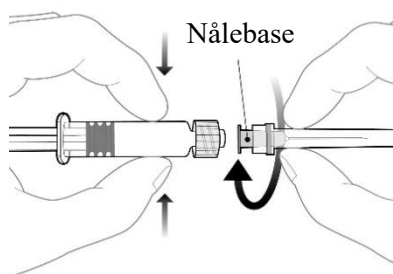
1. Hold sprøjten lodret i en lukket hånd.
2. Ryst sprøjten ved at vende den på hovedet og tilbage igen.
3. Gentag omhyggeligt denne handling i mindst 15 sekunder.
4. Inspicer vaccinen igen:
 - a. Hvis vaccinen fremstår som en ensartet, uklart hvid suspension, er den klar til brug – udseendet af vaccinen må ikke være klar.
 - b. Hvis vaccinen stadig ikke fremstår som en ensartet, uklart hvid suspension – vend den på hovedet og tilbage igen i yderligere mindst 15 sekunder – inspicér derefter igen.

Vaccinen skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende før administration. Hvis noget af dette observeres må vaccinen ikke administreres.

Instruktioner til den fyldte injektionssprøjte efter resuspension



Hold på sprøjtes cylinder, ikke på stemplet.
Skrue sprøjtes hætte af ved at dreje den imod uret.



Fastgør kanylen ved at forbinde nålebasen med Luer Lock Adapteren og dreje en kvart omgang med uret, indtil du mærker, at den låser.

Træk ikke stemplet ud af cylinderen. Hvis dette sker, må vaccinen ikke administreres.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89

1330 Rixensart, Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 1996
Dato for seneste fornyelse: 28. august 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISKE AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af de biologisk aktive stoffer

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Parc de la Noire Epine
Avenue Fleming 20
1300 Wavre
Belgien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
1 FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE UDEN KANYLE
10 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER UDEN KANYLER
25 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER UDEN KANYLER
1 FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE MED 1 KANYLE
10 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER MED 10 KANYLER
25 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER MED 25 KANYLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Twinrix Voksen, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
Hepatitis A (inaktiveret) og hepatitis B (rDNA) (HAB)-vaccine (adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (1 ml):

Hepatitis A-virus (inaktiveret)^{1,2}

720 ELISA units

Hepatitis B-overfladeantigen^{3,4}

20 mikrogram

¹ Produceret på human diploid (MRC-5) -celler

² Adsorberet til aluminiumhydroxid, hydreret

0,05 milligram Al³⁺

³ Produceret på gærceller (*Saccharomyces cerevisiae*) ved rekombinant DNA-teknologi

⁴ Adsorberet til aluminiumphosphat

0,4 milligram Al³⁺

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte

1 dosis (1 ml)

10 fyldte injektionssprøjter

10 x 1 dosis (1 ml)

25 fyldte injektionssprøjter

25 x 1 dosis (1 ml)

1 fyldt injektionssprøjte + 1 kanyler

1 dosis (1 ml)

10 fyldte injektionssprøjter + 10 kanyler

10 x 1 dosis (1 ml)

25 fyldte injektionssprøjter + 25 kanyler

25 x 1 dosis (1 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Intramuskulær anvendelse
Omrystes før brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP: MM/YYYY

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/020/001 – pakning med 1 uden kanyler
EU/1/96/020/002 – pakning med 10 uden kanyler
EU/1/96/020/003 – pakning med 25 uden kanyler
EU/1/96/020/007 – pakning med 1 med 1 kanyler
EU/1/96/020/008 – pakning med 10 med 10 kanyler
EU/1/96/020/009 – pakning med 25 med 25 kanyler

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Twinrix Voksen, injektionsvæske, suspension
HAB-vaccine
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis (1 ml)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Twinrix Voksen, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte Hepatitis A (inaktiveret)- og hepatitis B (rDNA) (HAB)-vaccine (adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dig personligt. Lad derfor være med at give vaccinen til andre.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Twinrix Voksen
3. Sådan får du Twinrix Voksen
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Twinrix Voksen er en vaccine til voksne og unge på 16 år og derover. Vaccinen beskytter mod to sygdomme: hepatitis A og hepatitis B ved at stimulere kroppens naturlige forsvarssystem til at danne antistoffer mod disse sygdomme.

- **Hepatitis A:** Hepatitis A er en smitsom sygdom, der kan angribe leveren. Denne sygdom er forårsaget af hepatitis A-virus. Hepatitis A-virus kan overføres fra person til person via mad og drikke eller ved badning i vand, som er forurenet med spildevand. Symptomer på hepatitis A begynder 3 til 6 uger efter, at man har været i kontakt med virus. Symptomerne kan være kvalme, feber, ømhed og smerter. Efter få dage kan huden og det hvide i øjnene blive gullig (gulst). Sværhedsgraden og arten af symptomerne kan variere. Små børn udvikler ikke altid gulsot. De fleste personer kommer sig fuldstændigt efter sygdommen, som dog almindeligvis er så alvorlig, at man er syg i ca. en måned.
- **Hepatitis B:** Hepatitis B er forårsaget af hepatitis B-virus. Denne sygdom får leveren til at hæve på grund af betændelse. Hepatitis B-virus kan findes i blod, sæd, vaginalsekret og spyt hos smittede personer.

Vaccination er den bedste måde at beskytte sig mod disse sygdomme. Ingen af stofferne i vaccinen er smitsomme.

2. Det skal du vide, før du får Twinrix Voksen

Du må ikke få Twinrix Voksen, hvis

- du er allergisk over for:
 - et af de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i vaccinen (angivet i punkt 6).
 - neomycin.
- Tegn på en overfølsomhedsreaktion kan være kløende udslæt, åndedrætsbesvær eller hævelse af ansigtet, munden eller svælget.

- du tidligere har haft en overfølsomhedsreaktion over for andre vacciner mod hepatitis A eller hepatitis B.
- du har en alvorlig infektion med høj feber (over 38 °C). En lettere infektion såsom forkølelse er normalt ikke noget problem, men tal med din læge om det først.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Twinrix Voksen, hvis:

- du tidligere har haft helbredsproblemer efter at være blevet vaccineret.
- du har nedsat immunforsvar på grund af en sygdom eller som følge af behandling med medicin.
- du har tendens til blødninger eller let får blå mærker.

Besvimelse kan opstå (overvejende hos unge) efter og endda før vaccination med nål. Du skal derfor fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis du tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.

En utilstrækkelig virkning af vaccinen, som kan medføre, at der ikke opnås beskyttelse mod hepatitis A, er set hos overvægtige personer. En utilstrækkelig virkning af vaccinen, som kan medføre, at der ikke opnås beskyttelse mod hepatitis B, er også set hos ældre personer, hos flere mænd end kvinder, hos rygere og hos overvægtige personer samt hos personer med langvarig sygdom eller personer, der tager visse typer medicin. Din læge vil muligvis tage en blodprøve efter sidste vaccination for at kontrollere, om du har opnået et tilstrækkeligt beskyttelsesniveau. Hvis du ikke har det, vil din læge muligvis give dig ekstra vaccinationer.

Brug af anden medicin sammen med Twinrix Voksen

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også andre vacciner og medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får denne vaccine.

Det vides ikke, om Twinrix Voksen udskilles i mælk. Vaccinen forventes dog ikke at medføre nogen risiko for det ammede barn.

Twinrix Voksen indeholder neomycin og natrium

Fortæl lægen, hvis du er overfølsom over for neomycin (et antibiotikum).

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan får du Twinrix Voksen

Du vil få i alt tre injektioner i løbet af 6 måneder. Hver injektion gives ved separate lægebesøg. Den første vaccinedosis gives på en udvalgt dato. De næste to doser gives henholdsvis en måned og seks måneder efter den første dosis.

- Første dosis: på en udvalgt dato
- Anden dosis: 1 måned senere
- Tredje dosis: 6 måneder efter den første dosis

Twinrix Voksen kan også gives som tre injektioner i løbet af 1 måned. Dette vaccinationsprogram må kun gives til voksne, som har behov for hurtig beskyttelse (f.eks. oversøisk rejsende). Den første vaccinedosis gives på en udvalgt dato. De to næste doser gives henholdsvis 7 dage og 21 dage efter den første dosis. Det anbefales, at der gives yderligere en fjerde dosis efter 12 måneder.

- Første dosis: på en udvalgt dato
- Anden dosis: 7 dage senere

- Tredje dosis: 21 dage efter den første dosis
- Fjerde dosis: 12 måneder efter den første dosis

Din læge vil fortælle dig, om du har behov for at få ekstra vaccinedoser og fremtidige re-vaccinationer.

Som beskrevet i afsnit 2, kan en utilstrækkelig virkning af vaccinen medføre, at du ikke opnår beskyttelse mod hepatitis B. Dette sker oftere for ældre personer, for mænd frem for kvinder, for rygere og for overvægtige personer samt for personer med langvarig sygdom eller personer, der tager visse typer medicin. Din læge vil muligvis tage en blodprøve efter den sidste vaccination for at kontrollere, om du har opnået et tilstrækkeligt beskyttelsesniveau. Hvis du ikke har det, vil din læge give dig ekstra vaccinationer.

Hvis du ikke får en planlagt injektion, skal du tale med din læge og få en ny tid.

Sørg for at få det fulde vaccinationsprogram på tre injektioner, da du ellers ikke får den fulde beskyttelse mod sygdommene.

Lægen vil give Twinrix Voksen som en injektion i din muskel i overarmen.

Vaccinen må ikke gives dybt i huden eller i sædemusklen, da virkningen herved kan forringes.

Vaccinen må aldrig gives direkte ind i en blodåre.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger kan forekomme:

Meget almindelige (kan forekomme ved 1 ud af 10 vaccinedoser eller flere): hovedpine, smerte og rødme ved injektionsstedet, træthed.

Almindelige (kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinedoser): diarré, kvalme, hævelse, blå mærker eller kløe ved injektionsstedet, utilpashed.

Ikke almindelige (kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinedoser): svimmelhed, opkastning, mavesmerter, muskelsmerter, betændelse i øvre luftveje (næse, hals og luftrør), feber på 37,5 °C eller derover.

Sjældne (kan forekomme ved op til 1 ud af 1.000 vaccinedoser): hævede lymfekirtler i halsen, armhulen eller lysken (lymfadenopati), nedsat følsomhed i huden over for smerter og berøring (hypoæstesi), prikkende, stikkende eller snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden (parestesi), udslæt, kløe, smerter i leddene, appetitløshed, svimmelhed, evt. besvimelse pga. lavt blodtryk, influenzalignende symptomer som høj feber, ondt i halsen, løbende næse, hoste og kulderystelser.

Meget sjældne (kan forekomme ved op til 1 ud af 10.000 vaccinedoser):

Følgende bivirkninger er set meget sjældent i kliniske studier, ved rutinemæssig brug af vaccinen eller ved brug af særskilte hepatitis A- og hepatitis B-vacciner: Blødning fra hud og slimhinder og blå mærker på grund af forandringer i blodet (for få blodplader), violette eller rødbrune pletter under huden, hævelse i hjernen eller hjernebetændelse (encephalitis), forstyrrelser i hjernen med nedbrydning af hjerneceller (encefalopati), nervebetændelse (neuritis), smerter, føleforstyrrelser og muskelsvaghed i arme og ben (neuropati), lammelser, krampeanfald, hævelse af ansigt, mund eller

hals (angioneurotisk ødem), rød-violette blærer eller knuder på huden (lichen planus), alvorligt udslæt (erythema multiforme), nældefeber, hævelse af led, muskelsvaghed, alvorlig hovedpine, nakkestivhed og øget lysfølsomhed pga. betændelse i hjernehinden (meningitis), betændelse i visse blodkar (vasculitis), unormale resultater af leverprøver, multipel sklerose, hævelse af rygmærven (rygmærvsbetændelse), hængende øjenlåg og muskler i den ene side af ansigtet på grund af ansigtslammelser (facialisparese), smerter, svaghed og lammelse i ben og arme, som ofte kan sprede sig til bryst og ansigt, på grund af en forbigående betændelse i nervesystemet (Guillain-Barré syndrom), betændelse i synsnerven (optisk neuritis), smerte ved injektionsstedet umiddelbart efter injektion, sviende og brændende fornemmelse.

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi, anafylaktiske reaktioner og serumsyge lignende symptomer) kan også forekomme meget sjældent (ved op til 1 ud af 10.000 vaccinedoser). Tegn på alvorlige overfølsomhedsreaktioner kan være udslæt, som kan være kløende eller med blærer, hævelse af øjne og ansigt, åndedrætsbesvær og synkebesvær, pludseligt blodtryksfald og bevidsthedstab. Disse reaktioner kan optræde, inden du forlader lægens klinik. Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du øjeblikkeligt søge lægehjælp.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses. Frysning ødelægger vaccinen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Twinrix Voksen indeholder:

- | | |
|--|-----------------|
| - Aktive stoffer: | |
| Hepatitis A-virus (inaktiveret) ^{1,2} | 720 ELISA Units |
| Hepatitis B-overfladeantigen ^{3,4} | 20 mikrogram |

¹produceret på human diploid (MRC-5) -celler

²adsorberet til aluminiumhydroxid, hydreret

0,05 milligram Al³⁺

³produceret på gærceller (*Saccharomyces cerevisiae*) ved rekombinant DNA-teknologi

⁴adsorberet til aluminiumphosphat

0,4 milligram Al³⁺

- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte.

Twinrix Voksen en en hvid, næsten mælkeagtig væske.

Twinrix Voksen findes som 1 dosis fyldt injektionssprøjte med eller uden separate kanyler, pakninger med 1, 10 og 25.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 970 75-0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

Smith Kline & French Portuguesa - Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Ved opbevaring kan et fint hvidt bundfald med et klart farveløst lag ovenpå observeres.

Vaccinen skal resuspenderes inden brug. Efter resuspension, vil vaccinen have et ensartet, uklart hvidt udseende.

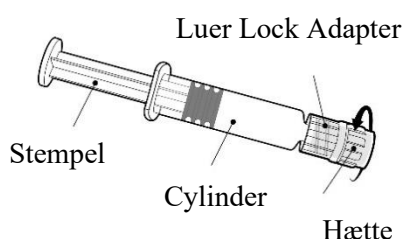
Resuspension af vaccinen for at opnå en ensartet, uklar hvid suspension

Vaccinen skal resuspenderes i henhold til nedenstående vejledning.

1. Hold sprøjten lodret i en lukket hånd.
2. Ryst sprøjten ved at vende den på hovedet og tilbage igen.
3. Gentag omhyggeligt denne handling i mindst 15 sekunder.
4. Inspicer vaccinen igen:
 - a. Hvis vaccinen fremstår som en ensartet, uklar hvid suspension, er den klar til brug – udseendet af vaccinen må ikke være klar.
 - b. Hvis vaccinen stadig ikke fremstår som en ensartet, uklar hvid suspension – vend den på hovedet og tilbage igen i yderligere mindst 15 sekunder – inspicer derefter igen.

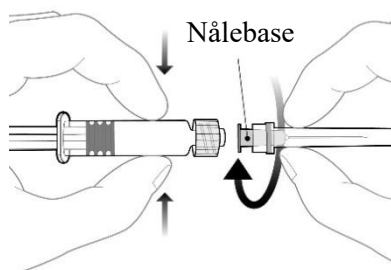
Vaccinen skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller ændringer i det fysiske udseende før administration. Hvis noget af dette observeres må vaccinen ikke administreres.

Instruktioner til den fyldte injektionssprøjte efter resuspension



Hold på sprøjtes cylinder, ikke på stemplet.

Skrub sprøjtes hætte af ved at dreje den imod uret.



Fastgør kanylen ved at forbinde nålebasen med Luer Lock Adapteren og dreje en kvart omgang med uret, indtil du mærker, at den låser.

Træk ikke stemplet ud af cylinderen. Hvis dette sker, må vaccinen ikke administreres.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.