

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Twinrix Paediatric, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv hepatitisa A (inaktiviranog) i hepatitisa B (rDNA) (HAB) (adsorbirano).

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadrži:

inaktivirani virus hepatitisa A ^{1,2}	360 ELISA jedinica
površinski antigen virusa hepatitisa B ^{3,4}	10 mikrograma

¹ proizveden na humanim diploidnim (MRC-5) stanicama

² adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani

0,025 miligrama Al³⁺

³ proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*)

⁴ adsorbiran na aluminijev fosfat

0,2 miligrama Al³⁺

Cjepivo može sadržavati tragove neomicina, koji se koristi tijekom proizvodnog postupka (vidjeti dio 4.3).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Mutno bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Twinrix Paediatric indiciran je za primjenu u neimune djece i adolescenata od navršene 1. godine do uključivo 15. godina života koji su pod rizikom od zaraze i hepatitisom A i hepatitisom B.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

- Doza

Doza od 0,5 ml (360 ELISA jedinica HA/10 µg HbsAg) preporučuje se za djecu i adolescente od navršene 1. godine do uključivo 15. godina života.

- Shema primarnog cijepljenja

Standardno primarno cijepljenje cjepivom Twinrix Paediatric sastoji se od tri doze, od kojih se prva primjenjuje odabranog datuma, druga mjesec dana kasnije, a treća šest mjeseci nakon prve doze. Treba se pridržavati preporučenog rasporeda. Jednom započeto, primarno cijepljenje treba dovršiti istim cjepivom.

- Docjepljivanje

U slučaju kada je potrebno docjepljivanje protiv hepatitisa A i/ili hepatitisa B, može se dati monovalentno ili kombinirano cjepivo. Nije procijenjena sigurnost i imunogenost cjepiva Twinrix Paediatric primijenjenog docjepljivanjem nakon primarnog ciklusa cijepljenja trima dozama.

Postoje dugoročni podaci o perzistenciji protutijela nakon cijepljenja cjepivom Twinrix Paediatric do 15 godina nakon cijepljenja (vidjeti dio 5.1).

Titri anti-HBs i anti-HAV protutijela utvrđeni nakon primarnog ciklusa cijepljenja kombiniranim cjepivom u rasponu su titara utvrđenih nakon cijepljenja monovalentnim cjepivima. Stoga se opće smjernice za docjepljivanje mogu izvesti iz iskustva s monovalentnim cjepivima kako slijedi.

Hepatitis B

Nije ustanovljeno treba li docjepljivanje za cjepivo protiv hepatitisa B zdravim osobama koje su završile primarni ciklus cijepljenja; međutim, neki službeni programi cijepljenja trenutno uključuju preporuke za docjepljivanje cjepivom protiv hepatitisa B, te ih treba poštovati.

Za neke kategorije osoba ili bolesnika izloženih virusu HBV (npr. bolesnici na hemodijalizi ili imunokompromitirani), treba osigurati da im razina protutijela bude jednaka ili iznad zaštitne razine od 10 IU/l.

Hepatitis A

Još nije u potpunosti utvrđeno treba li imunokompetentnim osobama koje su odgovorile na cijepljenje protiv hepatitisa A docjepljivanje, budući da se, u slučaju da nema protutijela koja se mogu detektirati, zaštita može osigurati imunološkim pamćenjem. Smjernice za docjepljivanje temelje se na pretpostavci da su za zaštitu potrebna protutijela.

U slučaju da je potrebno docjepljivanje i protiv hepatitisa A i protiv hepatitisa B može se dati Twinrix Paediatric. Alternativno, u osoba koje su primarno cijepljene cjepivom Twinrix Paediatric, za docjepljivanje se može primijeniti jedno od monovalentnih cjepiva.

Način primjene

Twinrix Paediatric daje se intramuskularnom injekcijom, poželjno u deltoidno područje adolescentima i većoj djeci ili u anterolateralni dio bedra maloj djeci.

Iznimno se cjepivo može primijeniti supkutano u bolesnika s trombocitopenijom ili poremećajima hemostaze. Međutim, ovaj put primjene može rezultirati suboptimalnim imunološkim odgovorom na cjepivo (vidjeti dio 4.4.).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na neomicin.

Preosjetljivost nakon prethodne primjene cjepiva protiv hepatitisa A i/ili hepatitisa B.

Primjenu cjepiva Twinrix Paediatric treba odgoditi u osoba oboljelih od teže akutne bolesti praćene vrućicom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sinkopa (nesvjestica) može nastupiti nakon, ili čak prije bilo kojeg cijepljenja pogotovo kod adolescenata, kao psihogena reakcija na ubod igle. Može biti popraćena sa nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazni vizualni poremećaji, parestezija i toničko-klonički grčevi ekstremiteta za

vrijeme oporavka. Važno je na adekvatan način provoditi cijepljenje kako bi se izbjegle ozljede prilikom pada u nesvijest.

Moguće je da osobe u vrijeme cijepljenja budu u periodu inkubacije infekcije hepatitisa A ili hepatitisa B. Nije poznato hoće li u tom slučaju Twinrix Paediatric spriječiti obolijevanje od hepatitisa A, odnosno hepatitisa B.

Cjepivo neće spriječiti zarazu uzrokovanu drugim uzročnicima poput virusa hepatitisa C, hepatitisa E ili drugih poznatih patogena koji inficiraju stanice jetre.

Twinrix Paediatric se ne preporučuje za postekspozicijsku profilaksu (npr. nakon uboda iglom).

Cjepivo nije ispitivano u bolesnika s oslabljenim imunitetom. Može se dogoditi da se u bolesnika na hemodijalizi, kod bolesnika na imunosupresivnoj terapiji te bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom ne postigne predviđeni imunološki odgovor nakon primarne imunizacije. Takvim će bolesnicima možda biti potrebne dodatne doze cjepiva; unatoč tome u imunokompromitiranih bolesnika možda se neće postići adekvatan odgovor.

Kao i kod svih cjepiva za injiciranje, uvijek mora biti odmah dostupno odgovarajuće medicinsko liječenje i liječnički nadzor, u slučaju rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Treba izbjegavati intradermalno injiciranje ili intramuskularnu primjenu u glutealni mišić jer ti putevi primjene mogu rezultirati suboptimalnim odgovorom na cjepivo. Ipak, iznimno se Twinrix Paediatric može primijeniti supkutano u osoba s trombocitopenijom ili poremećajima hemostaze jer nakon intramuskularne primjene u tih osoba može doći do krvarenja (vidjeti dio 4.2).

Twinrix Paediatric se ni u kom slučaju ne smije primijeniti intravaskularno.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva Twinrix Paediatric i specifičnih imunoglobulina protiv hepatitisa A ili hepatitisa B. Ipak, prilikom istovremene primjene monovalentnih cjepiva protiv hepatitisa A i hepatitisa B sa specifičnim imunoglobulinima, nije opažen utjecaj na serokonverziju, iako takva primjena može rezultirati nižim titrima protutijela.

Twinrix Paediatric može se istodobno dati s cjepivom protiv humanog papilomavirusa (HPV). Istodobna primjena cjepiva Twinrix Paediatric s cjepivom Cervarix (HPV cjepivo) nije pokazala klinički značajnu interferenciju u imunološkom odgovoru na HPV i hepatitis A antigen. Geometrijske sredine koncentracije anti-HBs antitijela bile su niže kod istodobne primjene, ali nije poznata klinička važnost ovog opažanja s obzirom da su stope seroprotekcije ostale nepromijenjene. Udio ispitanika koji su postigli anti-HBs ≥ 10 mIU/ml bio je 98,3% kod istodobnog cijepljenja i 100% kod cijepljenja samo cjepivom Twinrix.

Jedino je istovremena primjena cjepiva Twinrix Paediatric i cjepiva Cervarix posebno ispitivana. Ne preporučuje se Twinrix Paediatric primijeniti istodobno s drugim cjepivima, osim ako nije riječ o cjepivu Cervarix.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Učinak cjepiva Twinrix Paediatric na embrio-fetalno, perinatalno i postnatalno preživljenje i razvoj procjenjivan je na štakorima. To ispitivanje nije pokazalo direktan ili indirektan štetni utjecaj na plodnost, trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj.

Učinak cjepiva Twinrix Paediatric na embrio-fetalno, perinatalno i postnatalno preživljenje i razvoj nije bilo prospektivno praćeno u kliničkim ispitivanjima.

Podaci o ishodu ograničenog broja trudnoća u cijepljenih žena ne ukazuju na bilo kakve neželjene učinke cjepiva Twinrix Paediatric na tijek trudnoće ili zdravlje fetusa/novorodjenčeta. Iako se ne očekuje da bi rekombinantni površinski antigen virusa hepatitisa B imao negativnog utjecaja na trudnoću ili fetus, preporučuje se odgoditi cijepljenje do nakon poroda, osim ako ne postoji hitna potreba za zaštitom majke od hepatitisa B infekcije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Twinrix Paediatric u majčino mlijeko u ljudi. Nije ispitivano izlučivanje cjepiva Twinrix Paediatric u mlijeko kod životinja. Kod odluke da li nastaviti/prestatati dojiti ili nastaviti/prestatati s terapijom cjepivom Twinrix Paediatric treba uzeti u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit cijepljenja cjepivom Twinrix Paediatric za majku.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Twinrix Paediatric ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil, koji je naveden u nastavku, temelji se na podacima dobivenim na oko 800 ispitanika. Najčešće prijavljene nuspojave nakon primjene cjepiva Twinrix Paediatric su bol i crvenilo, koje se javljaju s učestalošću po dozi od 28,5% odnosno 11,5%.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti pojavljivanja definirane su kao:

Vrlo često:	$\geq 1/10$
Često:	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često:	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko:	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Vrlo rijetko:	$< 1/10\ 000$

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Klinička ispitivanja		
Infekcije i infestacije	manje često	infekcija gornjih dišnih putova*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	rijetko	limfadenopatija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen tek
Psihijatrijski poremećaji	često	razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	često	omamljenost, glavobolja
	rijetko	hipoestezija*, parestezija*, omaglica
Krvožilni poremećaji	rijetko	hipotenzija*
Poremećaji probavnog sustava	često	gastrointestinalni simptomi, mučnina
	manje često	proljev, povraćanje, bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	osip
	rijetko	urtikarija, pruritus*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	mialgija*
	rijetko	artralgija*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol i crvenilo na mjestu injiciranja
	često	oticanje na mjestu injiciranja, reakcije na mjestu injiciranja (poput modrica), umor, malaksalost, vrućica ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)
	rijetko	bolest nalik gripi*, zimica*
Praćenje nakon stavljanja cjepiva u promet		
Sljedeće su nuspojave prijavljene nakon primjene cjepiva Twinrix ili monovalentnih cjepiva protiv hepatitisa A odnosno hepatitisa B proizvođača GlaxoSmithKline:		
Infekcije i infestacije	meningitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija, trombocitopenična purpura	
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaksija, alergijske reakcije, uključujući anafilaktoidne reakcije i one koje oponašaju serumsku bolest	
Poremećaji živčanog sustava	encefalitis, encefalopatija, neuritis, neuropatija, paraliza, konvulzije	
Krvožilni poremećaji	vaskulitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioneurotski edem, <i>lichen planus</i> , multififormni eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artritis, mišićna slabost	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	trenutna bol na mjestu injiciranja	
Nakon široke primjene monovalentnih cjepiva protiv hepatitisa A i/ili hepatitisa B, dodatno su prijavljene sljedeće nuspojave koje su vremenski povezane s cijepljenjem:		
Poremećaji živčanog sustava	multipla skleroza, mijelitis, paraliza lica, polineuritis poput Guillain-Barréova sindroma (s ascendentnom paralizom), optički neuritis	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	osjećaj peckanja i žarenja	
Pretrage	abnormalni nalazi jetrene funkcije	

*odnosi se na nuspojave zamijećene u kliničkim ispitivanjima provedenima s adultnim oblikom cjepiva

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Tijekom praćenja nakon stavljanja cjepiva u promet zabilježeni su slučajevi predoziranja. Nuspojave prijavljene nakon predoziranja su bile slične onima koje su bile zabilježene prilikom normalne primjene cjepiva.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepiva protiv hepatitisa, ATK oznaka: J07BC20.

Twinrix Paediatric je kombinirano cjepivo spravljeno puliranjem bulk pripravaka pročišćenog, inaktiviranog virusa hepatitisa A (HA) i pročišćenog površinskog antigena virusa hepatitisa B (HBsAg), odvojeno adsorbiranih na aluminijev hidroksid, odnosno aluminijev fosfat. HA virus umnaža se na humanim diploidnim stanicama MRC₅. HBsAg se proizvodi iz kulture stanica kvasca na selektivnoj podlozi dobivenih genetičkim inženjeringom. Twinrix Paediatric pruža imunitet protiv zaraze HAV i HBV potičući stvaranje specifičnih anti-HA i anti-HBs protutijela.

Zaštita protiv hepatitisa A i hepatitisa B razvija se unutar 2 - 4 tjedna. U kliničkim ispitivanjima, specifična humoralna protutijela protiv hepatitisa A utvrđena su u približno 89% ispitanika mjesec dana nakon prve doze, te u 100% njih mjesec dana nakon treće doze (tj. mjesec 7). Specifična humoralna protutijela protiv hepatitisa B utvrđena su u oko 67% ispitanika nakon prve doze, te u 100% njih nakon treće doze.

U dva dugotrajna klinička ispitivanja dokazana je perzistencija anti-HAV i anti-HBs protutijela do 5 godina kod djece u dobi od 1 do 11 godina i do 15 godina kod djece starosti od 12 do 15 godina. U 5 godina nakon uvođenja rasporeda cijepljenja od 0, 1, 6 mjeseci cjepivom Twinrix Paediatric kod djece u dobi od 1 do 11 godina, svi praćeni ispitanici zadržali su anti-HAV protutijela na ≥ 15 mIU/ml, dok ih je 97% zadržalo anti-HBs protutijela na ≥ 10 mIU/ml.

U 15 godina nakon uvođenja rasporeda cijepljenja od 0, 1, 6 mjeseci cjepivom Twinrix Paediatric kod djece u dobi od 12 do 15 godina, svi praćeni ispitanici zadržali su anti-HAV protutijela na ≥ 15 mIU/ml, dok ih je 81,8% zadržalo anti-HBs protutijela na ≥ 10 mIU/ml. Provokacijska doza (engl. *challenge dose*) HBV cjepiva bila je dana ograničenom broju ispitanika (n=11) čija se koncentracija anti-HBs protutijela smanjila na < 10 mIU/ml te je 10 od 11 ispitanika (90,9%) postiglo anamnestički odgovor.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Za cjepiva se ne zahtijeva određivanje farmakokinetičkih svojstava.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na temelju općih ispitivanja sigurnosti primjene, neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije

Za adjuvanse vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (butil guma) i gumenim zatvaračem vrha.

Zatvarač vrha i gumeni čep klipa napunjene štrcaljke izrađeni su od sintetičke gume.

Veličine pakiranja od 1,10 i 50 sa ili bez igli.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Stajanjem može doći do pojave finog bijelog taloga s bistrim bezbojnim supernatantom.

Cjepivo je potrebno resuspendirati prije primjene. Nakon resuspendiranja cjepivo će biti jednolično mutno bijelog izgleda.

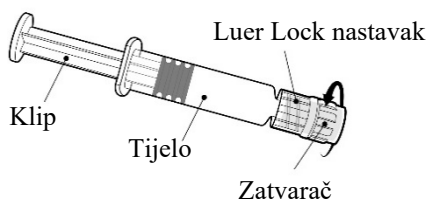
Resuspendiranje cjepiva kako bi se dobila jednolična mutno bijela suspenzija

Cjepivo se treba resuspendirati slijedeći korake opisane ispod:

1. Držite štrcaljku u uspravnom položaju u zatvorenoj šaci.
2. Protresite štrcaljku okrećući ju naopako i vraćajući ju u početni položaj.
3. Ponavljajte ovu radnju snažno tijekom najmanje 15 sekundi
4. Ponovno provjerite izgled cjepiva:
 - a. Ako cjepivo izgleda kao jednolično mutno bijela suspenzija, spremno je za primjenu - izgled ne smije biti bistar.
 - b. Ako cjepivo još uvijek ne izgleda kao jednolično mutno bijela suspenzija - ponovno protresite okrećući ga naopako i vraćajući ga u početni položaj za najmanje dodatnih 15 sekundi - ponovno provjerite izgled.

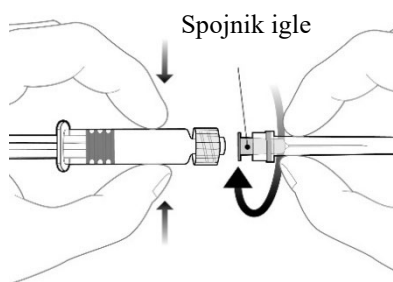
Prije primjene cjepivo treba vizualno pregledati zbog moguće prisutnosti bilo kakvih stranih čestica i/ili abnormalnog fizičkog izgleda. U slučaju da ste uočili nešto od navedenog, cjepivo nemojte primijeniti.

Upute za napunjenu štrcaljku nakon resuspendiranja cjepiva



Držite štrcaljku za tijelo, a ne za klip.

Odvrnite zatvarač štrcaljke okrećući ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.



Da biste pričvrstili iglu, umetnite spojnik igle u Luer Lock nastavak i okrenite ga četvrtinu kruga u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je čvrsto sjela na svoje mjesto.

Nemojte izvlačiti klip štrcaljke iz tijela štrcaljke. Ako se to dogodi, nemojte primijeniti cjepivo.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. veljače 1997.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. kolovoza 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača bioloških djelatnih tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

1 NAPUNJENA ŠTRCALJKA BEZ IGLE
10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI BEZ IGLE
50 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI BEZ IGLE
1 NAPUNJENA ŠTRCALJKA S 1 IGLOM
10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI S 10 IGALA
1 NAPUNJENA ŠTRCALJKA S 2 IGLE
10 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI S 20 IGALA

1. NAZIV LIJEKA

Twinrix Paediatric – Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Cjepivo protiv hepatitisa A (inaktiviranog) i hepatitisa B (rDNA) (HAB) (adsorbirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml) sadrži:

inaktivirani virus hepatitisa A ^{1,2}	360 ELISA jedinica
površinski antigen virusa hepatitisa B ^{3,4}	10 mikrograma

¹ proizveden na humanim diploidnim (MRC-5) stanicama

² adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani

0,025 miligrama Al³⁺

³ proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*)

⁴ adsorbiran na aluminijev fosfat

0,2 miligrama Al³⁺

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka
1 doza (0,5 ml)

10 napunjenih štrcaljki
10 x 1 doza (0,5 ml)

50 napunjenih štrcaljki
50 x 1 doza (0,5 ml)

1 napunjena štrcaljka + 1 igla
1 doza (0,5 ml)

10 napunjenih štrcaljki + 10 igli
10 x 1 doza (0,5 ml)

1 napunjena štrcaljka + 2 igle

1 doza (0,5 ml)

10 napunjenih štrcaljki + 20 igli
10 x 1 doza (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku
Za primjenu u mišić
Protresti prije primjene

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/029/001 – pakiranje s 1 štrcaljkom bez igle
EU/1/97/029/002 – pakiranje s 10 štrcaljki bez igle
EU/1/97/029/008 – pakiranje s 50 štrcaljki bez igle
EU/1/97/029/006 – pakiranje s 1 štrcaljkom s 1 iglom
EU/1/97/029/007 – pakiranje s 10 štrcaljki s 10 igala
EU/1/97/029/009 – pakiranje s 1 štrcaljkom s 2 igle
EU/1/97/029/010 – pakiranje s 10 štrcaljki s 20 igala

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Twinrix Paediatric, suspenzija za injekciju
HAB cjepivo
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Twinrix Paediatric, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Cjepivo protiv hepatitisa A (inaktiviranog) i hepatitisa B (rDNA) (HAB) (adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi/ Vaše dijete počnete primati ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovo cjepivo je propisano samo Vama/Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Ova uputa je pisana s pretpostavkom da će ju čitati osoba koja prima cjepivo, no cjepivo može biti dano adolescentu ili djetetu tako da ga Vi možete čitati za svoje dijete.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Twinrix Paediatric i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite cjepivo Twinrix Paediatric
3. Kako se primjenjuje Twinrix Paediatric
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Twinrix Paediatric
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Twinrix Paediatric i za što se koristi

Twinrix Paediatric je cjepivo namijenjeno za primjenu u djece i adolescenata od navršene 1. godine života do uključivo 15. godine, u svrhu prevencije dviju bolesti: hepatitisa A i hepatitisa B.

Cjepivo djeluje tako da potiče tijelo na stvaranje vlastite zaštite (protutijela) protiv ovih bolesti.

- **Hepatitis A:** Hepatitis A je zarazna bolest koja pogađa jetru. Ova je bolest izazvana virusom hepatitisa A. Virus hepatitisa A može se prenijeti s osobe na osobu hranom ili pićem, ili plivajući u vodi koja je kontaminirana otpadnim vodama. Simptomi hepatitisa A počinju 3 do 6 tjedana nakon dolaska u kontakt s virusom. Simptomi uključuju mučninu, vrućicu i bolove. Nakon par dana, bjeloočnice i koža mogu požutjeti (žutica). Težina i tip simptoma mogu varirati. Kod male djece se ne mora javiti žutica. Većina bolesnika se potpuno oporavi, no bolest je obično dosta teška da zadrži osobu bolesnu oko mjesec dana.
- **Hepatitis B:** Hepatitis B je bolest uzrokovana virusom hepatitisa B, koji uzrokuje oteknuće jetre (upalu). Virus je nađen u tjelesnim tekućinama kao što su krv, sjemena tekućina, vaginalni sekret ili slina (ispljuvak) zaraženih osoba.

Cijepljenje je najbolji način zaštite protiv ovih bolesti. Niti jedna komponenta u cjepivu nije infektivna.

2. Što morate znati prije nego primite cjepivo Twinrix Paediatric

Twinrix Paediatric se ne smije dati ako:

- ste alergični na:
 - djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
 - neomicinZnakovi alergijske reakcije mogu uključivati osip na koži sa svrbežom, nedostatak zraka i oticanje lica ili jezika.
- ste prethodno imali alergijsku reakciju na bilo koje cjepivo protiv hepatitisa A i hepatitisa B.

- imate tešku infekciju sa povišenom tjelesnom temperaturom (iznad 38°C). Manje infekcije kao što je prehlada ne bi trebale biti problem, ali savjetujte se prethodno sa svojim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Twinrix Paediatric ako

- ste imali bilo kakve zdravstvene probleme nakon prethodne primjene cjepiva.
- imate oslabljen imunološki sustav zbog bolesti ili drugih terapija.
- imate problema s krvarenjem ili lako dobivate modrice.

Nesvjestica se može pojaviti (većinom u adolescenata) nakon ili čak prije bilo kojeg uboda s iglom. Zbog toga recite liječniku ili medicinskoj sestri ako ste se onesvijestili kod prijašnje injekcije.

Drugi lijekovi i Twinrix Paediatric

Twinrix Paediatric može se dati istovremeno s cjepivom protiv humanog papilomavirusa (HPV) na odvojenim mjestima aplikacije (drugi dio tijela, npr. druga ruka) tijekom iste posjete liječniku.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Nije poznato izlučuje li se Twinrix Paediatric u majčino mlijeko, no ne očekuju se problemi od cjepiva u dojene djece.

Twinrix Paediatric sadrži neomicin i natrij

Molimo recite svom liječniku ako ste ikad imali alergijsku reakciju na neomicin (antibiotik). Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se primjenjuje Twinrix Paediatric

Dobiti ćete ukupno tri injekcije unutar 6 mjeseci. Svaka injekcija će biti dana tijekom odvojene posjete. Prva doza će se dati odabranog datuma, druga mjesec dana kasnije, a treća šest mjeseci nakon prve doze.

- Prva doza: na odabrani datum
- Druga doza: 1 mjesec kasnije
- Treća doza: 6 mjeseci nakon prve doze

Vaš liječnik će Vas savjetovati da li su potrebne dodatne doze ili buduće docjepljivanje.

Ako ste propustili dozu cjepiva prema rasporedu, recite to svojem liječniku i dogovorite sljedeći posjet.

Vodite računa o tome da primite cjelokupni slijed cijepjenja od 3 injekcije, inače nećete biti u potpunosti zaštićeni od bolesti.

Liječnik će dati Twinrix Paediatric kao injekciju u mišić Vaše nadlaktice ili u bedreni mišić Vašeg djeteta.

Cjepivo se ni u kom slučaju ne smije primijeniti u venu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave:

Nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja ili rutinske primjene ovog cjepiva ili zasebnih cjepiva protiv hepatitisa A i hepatitisa B ili cjepiva Twinrix za odrasle:

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 doza cjepiva): bol i crvenilo na mjestu uboda.

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 doza cjepiva): omamljenost, glavobolja; mučnina; gubitak apetita; oticanje ili pojava modrice na mjestu uboda; opće loše osjećanje, umor; vrućica jednaka ili viša od 37,5°C; razdražljivost.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 doza cjepiva): proljev, mučnina, bolovi u trbuhu; osip; bolovi u mišićima; infekcije gornjih dišnih puteva.

Rijetke (mogu se javiti kod do 1 na 1000 doza cjepiva): oticanje limfnih čvorova na vratu, pod pazuhom ili u preponama (limfadenopatija); omaglica; gubitak osjeta boli ili dodira na koži (hipoestezija); osjećaj trnaca i bockanja (parestezije); koprivnjača, svrbež; bolovi u zglobovima; nizak krvni tlak; simptomi nalik gripi, kao što su visoka temperatura, grlobolja, curenje nosa, kašalj i zimica.

Vrlo rijetke (mogu se javiti kod do 1 na 10 000 doza cjepiva): smanjenje broja krvnih pločica, što povećava rizik od krvarenja ili pojave modrica (trombocitopenija); ljubičaste ili crveno-smeđe točkice po koži (trombocitopenična purpura); oticanje ili infekcija mozga (encefalitis); degenerativna bolest mozga (encefalopatija); upala živaca (neuritis); utrnulost ili slabost ruku i nogu (neuropatija), paraliza; napadaji; oticanje lica, usana, ždrijela (angioneurotski edem); ljubičaste ili crvenkasto-ljubičaste izbočine na koži (*lichen planus*), ozbiljan kožni osip (multiformni eritem); oticanje zglobova, slabost mišića; upala moždanih ovojnica koja može uzrokovati tešku glavobolju s ukočenošću vrata i osjetljivošću na svjetlost (meningitis); upala nekih krvnih žila (vaskulitis); abnormalni nalazi pretraga funkcije jetre; multipla skleroza, oticanje kralježnične moždine (mijelitis); spuštene očne kapak i mišići jedne strane lica (paraliza lica); privremena upala živaca, koja uzrokuje bolove, slabost i paralizirajuća udova i često se širi na prsni koš i lice (Guillain-Barréov sindrom); bolest očnih živaca (optički neuritis); trenutna bol u mjestu uboda, osjećaj peckanja i žarenja.

Teške alergijske reakcije (anafilaksija, anafilaktoidne reakcije i one koje oponašaju serumsku bolest) također se mogu rijetko javiti (u do 1 na 10 000 doza cjepiva).

Znakovi ozbiljne alergijske reakcije mogu biti osip koji može svrbjeti ili imati mjehuriće, oticanje očiju i lica, otežano disanje ili gutanje, nagli pad krvnog tlaka ili gubitak svijesti. Ovakve reakcije mogu nastupiti prije napuštanja liječničke ordinacije. U svakom slučaju, ako razvijete bilo koji od ovih simptoma, hitno potražite pomoć liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Twinrix Paediatric**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne zamrzavati. Zamrzavanje uništava cjepivo.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Twinrix Paediatric sadrži:

- Djelatne tvari su:

inaktivirani virus hepatitisa A ^{1,2}	360 ELISA jedinica
površinski antigen virusa hepatitisa B ^{3,4}	10 mikrograma

- ¹ proizveden na humanim diploidnim (MRC-5) stanicama
- ² adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani 0,025 miligrama Al³⁺
- ³ proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*)
- ⁴ adsorbiran na aluminijev fosfat 0,2 miligrama Al³⁺

- Drugi sastojci u cjepivu Twinrix Paediatric su: natrijev klorid, voda za injekcije.

Kako Twinrix Paediatric izgleda i sadržaj pakiranja

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Twinrix Paediatric je bijela, lagano mliječna tekućina.

Twinrix Paediatric je dostupan u pakiranjima od napunjene štrcaljke s jednom dozom s ili bez igli, u pakiranju od 1, 10 i 50 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel. +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Danmark

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

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Stajanjem može doći do pojave finog bijelog taloga s bistrim bezbojnim supernatantom.

Cjepivo je potrebno resuspendirati prije primjene. Nakon resuspendiranja cjepivo će biti jednolično mutno bijelog izgleda.

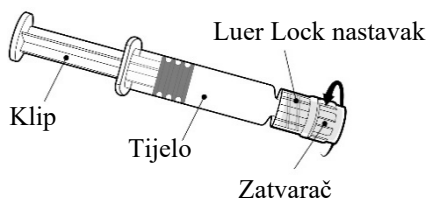
Resuspendiranje cjepiva kako bi se dobila jednolična mutna bijela suspenzija.

Cjepivo se treba resuspendirati slijedeći korake opisane ispod:

1. Držite štrcaljku u uspravnom položaju u zatvorenoj šaci.
2. Protresite štrcaljku okrećući ju naopako i vraćajući ju u početni položaj
3. Ponavljajte ovu radnju snažno tijekom najmanje 15 sekundi
4. Ponovno provjerite izgled cjepiva:
 - a. Ako cjepivo izgleda kao jednolično mutno bijela suspenzija, spremno je za primjenu- izgled ne smije biti bistar.
 - b. Ako cjepivo još uvijek ne izgleda kao jednolično mutno bijela suspenzija-ponovno protresite okrećući ga naopako i vraćajući ga u početni položaj za najmanje dodatnih 15 sekundi - ponovno provjerite izgled.

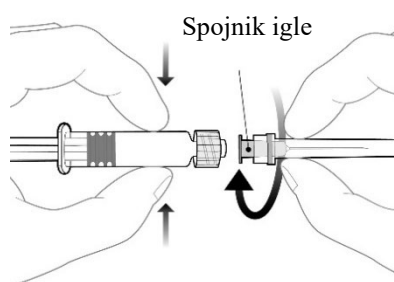
Prije primjene cjepivo treba vizualno pregledati zbog moguće prisutnosti bilo kakvih stranih čestica i/ili abnormalnog fizičkog izgleda. U slučaju da ste uočili nešto od navedenog, cjepivo nemojte primijeniti.

Upute za napunjenu štrcaljku nakon resuspendiranja cjepiva



Držite štrcaljku za tijelo, a ne za klip.

Odvrnite zatvarač štrcaljke okrećući ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.



Da biste pričvrstili iglu, umetnite spojnik igle u Luer Lock nastavak i okrenite ga četvrtinu kruga u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je čvrsto sjela na svoje mjesto.

Nemojte izvlačiti klip štrcaljke iz tijela štrcaljke. Ako se to dogodi, nemojte primijeniti cjepivo.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.