

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Adulti sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1 ml) contiene:

Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	720 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	20 microgrammi

¹Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

²Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,05 milligrammi Al³⁺

³Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴Adsorbito su alluminio fosfato 0,4 milligrammi Al³⁺

Il vaccino può contenere tracce di neomicina utilizzata nel processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.
Sospensione bianca torbida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Twinrix Adulti deve essere utilizzato in adulti e adolescenti non immuni a partire dai 16 anni di età, per la protezione contro l'infezione da virus dell'epatite A e dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Dosaggio

Si raccomanda una dose da 1,0 ml negli adulti e negli adolescenti a partire dai 16 anni di età.

- Schema di vaccinazione primaria

Il ciclo standard di vaccinazione primaria con Twinrix Adulti consiste di 3 dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose.

In circostanze eccezionali, in adulti, quando la partenza per un viaggio viene anticipata entro un mese o più dall'inizio del ciclo di vaccinazione, e non è disponibile sufficiente tempo per permettere il completamento della schedula standard a 0, 1, 6 mesi, può essere utilizzata una schedula di tre iniezioni intramuscolari a 0, 7 e 21 giorni. Nel caso venga applicato questo schema di trattamento, si raccomanda la somministrazione di una quarta dose 12 mesi dopo la prima.

Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato. Il ciclo di vaccinazione primaria, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

Dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con Twinrix Adulti sono attualmente disponibili fino a 20 anni dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 5.1). I titoli anticorpali dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBs) e del virus dell'epatite A (anti-HAV), osservati dopo un ciclo di vaccinazione primaria con il vaccino combinato, sono nel range di quanto è stato osservato a seguito della vaccinazione con i vaccini monovalenti. Linee guida generali per vaccinazioni di richiamo possono pertanto essere ricavate dall'esperienza con i vaccini monovalenti.

Epatite B

La necessità di una dose di richiamo di vaccino antiepatite B in soggetti sani, che hanno ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria completo, non è stata stabilita; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono la raccomandazione per una dose di richiamo (booster) di vaccino antiepatite B: tale raccomandazione deve essere seguita.

Per alcune categorie di soggetti o pazienti esposti al virus dell'epatite B (ad esempio: pazienti sottoposti ad emodialisi o pazienti immunocompromessi) deve essere considerato un approccio cautelativo per assicurare un livello protettivo di anticorpi ≥ 10 UI/l.

Epatite A

Non è ancora completamente stabilito se individui immunocompetenti che hanno risposto alla vaccinazione antiepatite A richiedano dosi di richiamo, in quanto la memoria immunologica può assicurare una protezione in assenza di anticorpi rilevabili. Le linee guida per i richiami delle vaccinazioni si basano sul presupposto che, per assicurare una protezione, è richiesto un livello minimo di anticorpi.

In situazioni dove è consigliabile una dose di richiamo di vaccino antiepatite A e antiepatite B, può essere somministrato Twinrix Adulti. In alternativa, a soggetti già vaccinati con Twinrix Adulti, può essere somministrata una dose di richiamo di ciascun vaccino monovalente.

Modo di somministrazione

Twinrix Adulti è indicato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide.

Eccezionalmente il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla neomicina.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di vaccini antiepatite A e/o antiepatite B.

Come con altri vaccini, la somministrazione di Twinrix Adulti deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere

accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

È possibile che alcuni soggetti si trovino nel periodo di post-esposizione dell'infezione da virus di epatite A o di epatite B al momento della vaccinazione. Non è noto se Twinrix Adulti, in tali casi, possa prevenire l'epatite A e l'epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come epatite C ed epatite E ed altri agenti patogeni noti per infettare il fegato.

Twinrix Adulti non è raccomandato per la profilassi post-esposizione (es.: lesioni da punture di ago).

Il vaccino combinato non è stato studiato in pazienti con sistema immunitario compromesso. In pazienti emodializzati e soggetti con sistema immunitario compromesso, è possibile che dopo il ciclo di vaccinazione primario non vengano raggiunti titoli anticorpali anti-HAV e anti-HBs adeguati, e tali pazienti possono quindi richiedere la somministrazione di ulteriori dosi di vaccino.

È stato osservato che l'obesità (definita come $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) riduce la risposta immunitaria ai vaccini antiepatite A. E' stato osservato che alcuni fattori riducono la risposta immunitaria ai vaccini antiepatite B. Questi fattori includono anzianità, appartenenza al genere maschile, obesità, fumo, via di somministrazione ed alcune patologie croniche latenti. Dovrebbero essere presi in considerazione test sierologici per quei soggetti che potrebbero correre il rischio di non raggiungere una sieroprotezione a seguito di un ciclo completo di Twinrix Adulti. Può essere considerata la necessità di somministrare dosi ulteriori a quelle persone che non hanno mostrato una risposta o che hanno avuto una risposta subottimale durante il ciclo di vaccinazione.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

L'inoculazione intradermica o la somministrazione intramuscolare nel gluteo devono essere evitate in quanto possono causare una risposta non ottimale al vaccino. Comunque, eccezionalmente, Twinrix Adulti può essere somministrato per via sottocutanea nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in tali soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare (vedere paragrafo 4.2).

Twinrix Adulti non deve mai essere somministrato per via intravascolare.

Come con ogni altro vaccino, non in tutti i soggetti vaccinati può essere suscitata una risposta immunitaria protettiva.

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono disponibili dati relativi alla co-somministrazione di Twinrix Adulti con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia, quando i vaccini monovalenti antiepatite A e antiepatite B sono stati co-somministrati con immunoglobuline specifiche, non è stato osservato alcun effetto sui tassi di sieroconversione. La co-somministrazione di immunoglobuline può dar luogo a titoli anticorpali più bassi.

Anche se la co-somministrazione di Twinrix Adulti e di altri vaccini non è stata specificatamente studiata, non si prevedono interazioni se si utilizzano siringhe e siti di iniezione diversi.

Si prevede che in pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori o in pazienti affetti da immunodeficienza, sia possibile che non venga raggiunta una risposta adeguata.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

È stato valutato l'effetto di Twinrix Adulti sulla sopravvivenza embrio-fetale, perinatale e postnatale e sullo sviluppo nei ratti. Tale studio non ha mostrato effetti dannosi diretti o indiretti nei confronti della fertilità, della gravidanza, dello sviluppo embrionale/fetale, del parto o dello sviluppo postnatale.

Non è stato valutato prospetticamente negli studi clinici l'effetto di Twinrix Adulti sulla sopravvivenza embrio-fetale, perinatale e postnatale e sullo sviluppo.

I dati sugli esiti di un numero limitato di gravidanze in donne vaccinate non indicano alcun effetto indesiderato di Twinrix Adulti sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Sebbene non ci si attenda che l'antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B abbia effetti indesiderati sulle gravidanze o sul feto, si raccomanda di posticipare la vaccinazione fino a dopo il parto a meno che non vi sia urgente necessità di proteggere la madre contro l'infezione da epatite B.

Allattamento al seno

Non è noto se il Twinrix Adulti sia escreto nel latte materno umano. L'escrezione del Twinrix Adulti nel latte non è stata studiata negli animali. Deve essere presa la decisione se continuare/interrompere l'allattamento al seno oppure continuare/interrompere la terapia con Twinrix Adulti tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con Twinrix Adulti per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Twinrix Adulti non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di seguito presentato è basato su un'analisi aggregata degli eventi per dose ricavati da più di 6.000 soggetti che hanno ricevuto sia la schedula standard a 0, 1, 6 mesi (n=5.683) sia la schedula accelerata a 0, 7, 21 giorni (n=320). Le reazioni avverse più comunemente riportate a seguito della somministrazione di Twinrix Adulti con schedula standard a 0, 1, 6 mesi sono dolore e rossore che si verificano, rispettivamente, in una frequenza per dose del 37,6% e del 17,0%.

Nei due studi clinici in cui Twinrix Adulti è stato somministrato a 0, 7, 21 giorni, è stata richiesta la segnalazione di tutti i sintomi generali e locali che sono stati classificati secondo le frequenze qui di seguito riportate. Dopo la quarta dose, somministrata al dodicesimo mese, l'incidenza di reazioni avverse sistemiche e locali era confrontabile con quella osservata dopo la vaccinazione a 0, 7, 21 giorni.

In studi di confronto, è stato rilevato che la frequenza degli eventi avversi segnalati a seguito della somministrazione di Twinrix Adulti non si differenzia da quella osservata dopo la somministrazione dei vaccini monovalenti.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono riportate di seguito:

Molto comune	≥ 1/10
Comune	≥ 1/100 , < 1/10
Non comune	≥ 1/1.000, < 1/100
Raro	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Molto raro	< 1/10.000

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Studi clinici		
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezione del tratto respiratorio superiore
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Linfoadenopatia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Perdita di appetito
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri
	Raro	Ipoestesia, parestesia
Patologie vascolari	Raro	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Comune	Sintomi gastrointestinali, diarrea, nausea
	Non comune	Vomito, dolore addominale*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Rash, prurito
	Molto raro	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mialgia
	Raro	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore e rossore al sito di iniezione, affaticamento
	Comune	Gonfiore al sito di iniezione, reazioni al sito di iniezione (come ematoma, prurito ed ecchimosi), malessere
	Non comune	Febbre (≥ 37.5°C)
	Raro	Malattia simil-influenzale, brividi
Sorveglianza Post-marketing		
Le seguenti reazioni avverse sono state riportate sia con Twinrix sia con vaccini GlaxoSmithKline monovalenti anti-epatite A o B:		
Infezioni ed infestazioni	Meningite	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, porpora trombocitopenica	
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi, reazioni allergiche comprese reazioni anafilattoidi e forme simili alla malattia da siero	
Patologie del sistema nervoso	Encefalite, encefalopatia, neurite, neuropatia, paralisi, convulsioni	
Patologie vascolari	Vasculiti	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Edema angioneurotico, lichen planus, eritema multiforme	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artrite, debolezza muscolare	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore immediato al sito di iniezione	
A seguito dell'uso diffuso dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o epatite B, sono stati inoltre osservati i seguenti eventi indesiderati in associazione temporale con la vaccinazione:		

Patologie del sistema nervoso	Sclerosi multipla, mielite, paralisi facciale, polinevrite come la sindrome di Guillain Barrè (con paralisi ascendente), neurite ottica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di pizzicore e bruciore
Esami diagnostici	Alterazioni nei test di funzionalità epatica

*si riferisce a reazioni avverse osservate in studi clinici condotti con la formulazione pediatrica

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio durante la sorveglianza post-marketing. Gli eventi avversi riportati in seguito a sovradosaggio erano simili a quelli riportati in seguito alla normale somministrazione del vaccino.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini antiepatite, codice ATC J07BC20.

Twinrix Adulti è un vaccino combinato ottenuto mediante miscelazione di preparazioni separate del virus purificato e inattivato dell'epatite A (HA) e dell'antigene di superficie purificato dell'epatite B (HBsAg), separatamente adsorbiti su idrossido di alluminio e fosfato di alluminio. Il virus HA è coltivato in cellule diploidi umane MRC₅. L'HBsAg è prodotto per coltura, su terreno selettivo, di cellule di lievito geneticamente modificate.

Twinrix Adulti conferisce l'immunità contro le infezioni da HAV e da HBV stimolando la produzione di specifici anticorpi anti-HAV ed anti-HBs.

La protezione contro l'epatite A e l'epatite B si sviluppa in 2-4 settimane. Negli studi clinici, sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite A in circa il 94% degli adulti un mese dopo la prima dose e nel 100% un mese dopo la terza dose (cioè 7 mesi dopo la prima vaccinazione). Sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite B nel 70% degli adulti dopo la prima dose e circa nel 99% dopo la terza dose.

Il ciclo di vaccinazione primario a 0, 7 e 21 giorni, più una quarta dose a 12 mesi, è da utilizzarsi in adulti in circostanze eccezionali. In uno studio clinico in cui Twinrix Adulti è stato somministrato secondo questa schedula, l'82% e 85% dei vaccinati aveva livelli sieroprotettivi di anticorpi antiepatite B, rispettivamente a 1 e 5 settimane dalla terza dose (un mese e 2 mesi dopo la dose iniziale). La percentuale di sieroprotezione contro l'epatite B, 3 mesi dopo la prima dose, è risultata aumentata al 95,1%.

Percentuali di sieropositività per anticorpi antiepatite A sono state del 100%, 99,5% e 100% 1,2 e 3 mesi dopo la dose iniziale.

Un mese dopo la quarta dose, tutti i vaccinati avevano mostrato livelli sieroprotettivi di anticorpi anti-HBs ed erano sieropositivi agli anticorpi anti-HAV.

In uno studio clinico condotto in soggetti di età superiore a 40 anni, il tasso di sieropositività per gli anticorpi antiepatite A e il tasso di sieroprotezione contro l'epatite B di Twinrix Adulti, seguendo la

schedula a 0, 1, 6 mesi, sono stati confrontati con i tassi di sieropositività e di sieroprotezione dei vaccini monovalenti anti-epatite A e B, somministrati in braccia opposte.

Il tasso di sieroprotezione contro l'epatite B dopo la somministrazione di Twinrix Adulti è stato del 92% e 56% rispettivamente a 7 e 48 mesi, contro l'80% e il 43% dopo il vaccino monovalente anti-epatite B 20 µg di GlaxoSmithKline Biologicals e il 71% e 31% dopo un altro vaccino autorizzato, monovalente anti-epatite B 10 µg. Le concentrazioni degli anticorpi anti-HBs sono diminuite all'aumentare dell'età e dell'indice di massa corporea; esse erano anche inferiori nei maschi rispetto alle femmine.

Il tasso di sieropositività per gli anticorpi anti-HAV dopo Twinrix Adulti è stato del 97% sia al 7° che al 48° mese contro il 99% e il 93% dopo il vaccino monovalente anti-epatite A di GlaxoSmithKline Biologicals e il 99% e il 97% dopo un altro vaccino autorizzato, monovalente anti-epatite A.

I soggetti avevano ricevuto una dose supplementare dello stesso vaccino 48 mesi dopo la prima dose del ciclo primario di vaccinazione. Un mese dopo questa dose il 95% dei soggetti vaccinati con Twinrix Adulti hanno raggiunto livelli di sieroprotezione di anticorpi anti HBV (≥ 10 mUI/ml).

In due studi a lungo termine condotti in adulti dai 17 ai 43 anni di età, rispettivamente 18 e 25 soggetti avevano test valutabili 20 anni dopo la vaccinazione primaria con Twinrix Adulti; i tassi di sieropositività anti-HAV erano del 100% e del 96% rispettivamente e i tassi di sieroprotezione anti-HBs erano del 94% e del 92% rispettivamente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici basati sugli studi di sicurezza generale non hanno evidenziato particolare rischio per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili.

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo dello stantuffo (gomma butilica) e cappuccio in gomma.

Il cappuccio e il tappo dello stantuffo della siringa sono prodotti con lattice di gomma sintetica.

Confezioni da 1, 10 e 25 siringhe con o senza aghi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione, si può osservare un fine deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino deve essere risospeso prima dell'uso. Una volta ricreata la sospensione, il vaccino avrà un aspetto bianco velato uniforme.

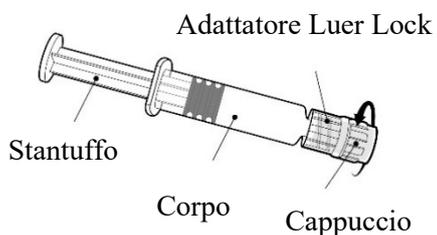
Preparazione della sospensione del vaccino per ottenere l'aspetto bianco velato uniforme

Il vaccino viene risospeso seguendo i passaggi di seguito indicati.

1. Tenere la siringa in posizione verticale con la mano chiusa.
2. Agitare la siringa inclinandola a testa in giù e viceversa.
3. Ripetere questa azione vigorosamente per almeno 15 secondi.
4. Controllare ancora il vaccino:
 - a. se il vaccino appare come una sospensione bianca velata uniforme, è pronto per l'uso - l'aspetto non dovrebbe essere chiaro.
 - b. se il vaccino non appare ancora come una sospensione bianca velata uniforme – agitare la siringa nuovamente a testa in giù e viceversa e poi di nuovo per almeno altri 15 secondi - poi ispezionare di nuovo.

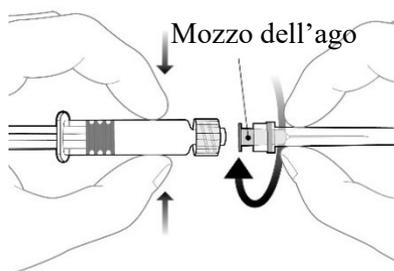
Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e / o cambiamenti nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi quanto sopra, non somministrare il vaccino.

Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il tappo della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare delicatamente il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart (Belgio)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 20 Settembre 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 28 Agosto 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**1 SIRINGA PRERIEMPITA SENZA AGO****10 SIRINGHE PRERIEMPITE SENZA AGO****25 SIRINGHE PRERIEMPITE SENZA AGO****1 SIRINGA PRERIEMPITA CON 1 AGO****10 SIRINGHE PRERIEMPITE CON 10 AGHI****25 SIRINGHE PRERIEMPITE CON 25 AGHI****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Twinrix Adulti – Sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1 ml):

Virus dell'epatite A (inattivato)^{1,2} 720 Unità ELISAAntigene di superficie dell'epatite B^{3,4} 20 microgrammi¹Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)²Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,05 milligrammi Al³⁺³Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA⁴Adsorbito su alluminio fosfato 0,4 milligrammi Al³⁺**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita

1 dose (1 ml)

10 siringhe preriempite

10 x 1 dose (1 ml)

25 siringhe preriempite

25 x 1 dose (1 ml)

1 siringa preriempita + 1 ago

1 dose (1 ml)

10 siringhe preriempite + 10 aghi

10 x 1 dose (1 ml)

25 siringhe preriempite + 25 aghi

25 x 1 dose (1 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/020/001 – confezione da 1 senza ago
EU/1/96/020/002 – confezione da 10 senza ago
EU/1/96/020/003 – confezione da 25 senza ago
EU/1/96/020/007 – confezione da 1 con 1 ago
EU/1/96/020/008 – confezione da 10 con 10 aghi
EU/1/96/020/009 – confezione da 25 con 25 aghi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Twinrix Adulti, sospensione iniettabile
Vaccino HAB
I.M.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (1 ml)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Twinrix Adulti, sospensione iniettabile in siringa preriempita Vaccino (adsorbito) anti-epatite A (inattivato) ed anti-epatite B (rDNA) (HAB)

Legga attentamente questo foglio

prima che le venga somministrato il vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altri.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Twinrix Adulti e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Twinrix Adulti
3. Come usare Twinrix Adulti
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Twinrix Adulti
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Twinrix Adulti e a che cosa serve

Twinrix Adulti è un vaccino usato negli adulti e negli adolescenti a partire da 16 anni di età per la prevenzione di due malattie infettive: epatite A ed epatite B. Il vaccino agisce stimolando l'organismo a produrre una protezione (anticorpi) contro queste malattie.

- **Epatite A:** l'epatite A è una malattia infettiva che colpisce il fegato e che è causata dal virus dell'epatite A. Il virus dell'epatite A può essere trasmesso da persona a persona tramite il cibo e le bevande che contengono il virus o nuotando in acque contaminate da fognature. I sintomi dell'epatite A iniziano 3-6 settimane dopo essere entrati in contatto con il virus. Questi si manifestano con nausea (malessere), febbre, indolenzimento e dolori. Dopo alcuni giorni la parte bianca degli occhi e la pelle diventano gialle (ittero). La gravità ed il tipo di sintomi possono variare. I bambini piccoli possono non sviluppare l'ittero. La maggior parte delle persone si ristabilisce completamente ma la patologia è usualmente abbastanza grave da comportare uno stato di malessere per circa un mese.
- **Epatite B:** l'epatite B è causata dal virus dell'epatite B. Esso provoca l'ingrossamento del fegato (infiammazione). Il virus si trova nei fluidi dell'organismo come sangue, fluido seminale, secrezioni vaginali o saliva (sputo) di persone infette.

La vaccinazione è la soluzione migliore per la protezione contro queste malattie. Nessuno dei componenti contenuti nel vaccino può causare infezione.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Twinrix Adulti

Twinrix Adulti non deve essere somministrato se:

- se è allergico
 - al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
 - alla neomicinaI segni di reazione allergica possono comprendere eritema pruriginoso della pelle, respiro corto, gonfiore del volto o della lingua.
- si è precedentemente avuta una reazione allergica con qualsiasi altro vaccino contro epatite A o B.

- si ha un'infezione grave con temperatura elevata (oltre 38°C). Un'infezione lieve come un raffreddore non comporta problemi, ma bisogna informare prima il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di ricevere Twinrix Adulti se:

- ha avuto qualche problema di salute in seguito a precedenti somministrazioni di vaccino.
- ha un sistema immunitario indebolito a causa di malattie o a trattamento farmacologico.
- ha problemi di sanguinamento o di formazioni eccessive di lividi.

Si può verificare svenimento (soprattutto negli adolescenti) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi iniezione con ago. Pertanto informi il medico o l'infermiere se è svenuto con una iniezione precedente.

Nei soggetti obesi è stata osservata una scarsa risposta al vaccino, con la possibilità che non si raggiunga la protezione contro l'epatite A. È stata anche osservata una scarsa risposta al vaccino, con la possibilità che non si raggiunga la protezione contro l'epatite B, negli anziani, negli uomini piuttosto che nelle donne, nei fumatori, negli obesi, nelle persone ammalate da molto tempo o che ricevono alcuni tipi di trattamento farmacologico.

Il medico può consigliarla di effettuare un esame del sangue dopo il completamento del ciclo di vaccinazione allo scopo di controllare se ha raggiunto una risposta immunitaria soddisfacente. In caso contrario, il medico sarà in grado di consigliarla circa l'eventuale necessità di ulteriori dosi.

Altri medicinali e Twinrix Adulti

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di farti somministrare questo vaccino. Non è noto se Twinrix Adulti passi nel latte materno; tuttavia non sono da attendersi problemi per i bambini che vengono allattati al seno.

Twinrix Adulti contiene neomicina e sodio

Informi il medico se ha manifestato reazioni allergiche alla neomicina (antibiotico).

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Twinrix Adulti

Riceverà un totale di 3 iniezioni in 6 mesi. Ogni iniezione verrà somministrata nel corso di differenti visite. Le rimanenti 2 dosi verranno somministrate un mese e sei mesi dopo la prima dose.

- Prima dose: alla data stabilita
- Seconda dose: 1 mese dopo
- Terza dose: 6 mesi dopo la prima dose

Twinrix Adulti può anche essere somministrato come ciclo di tre dosi in un mese. Questo schema può essere utilizzato esclusivamente in quegli adulti che necessitano di una protezione rapida (ad esempio: viaggiatori). La prima dose verrà somministrata ad una data stabilita. Le rimanenti due dosi verranno date 7 e 21 giorni dopo la prima dose. Si raccomanda la somministrazione di una quarta dose a 12 mesi.

- Prima dose: alla data stabilita
- Seconda dose: 7 giorni dopo
- Terza dose: 21 giorni dopo la prima dose
- Quarta dose: 12 mesi dopo la prima dose

Il medico la informerà se fossero necessarie altre iniezioni o richiami.

Come indicato nel paragrafo 2, una scarsa risposta al vaccino, con la possibilità che non si raggiunga la protezione contro l'epatite B, è molto più comune negli anziani e negli uomini piuttosto che nelle donne, nei fumatori, negli obesi, nelle persone ammalate da molto tempo o che ricevono alcuni tipi di trattamento farmacologico.

Il medico può consigliarla di effettuare un esame del sangue dopo il completamento del ciclo di vaccinazione allo scopo di controllare se ha raggiunto una risposta immunitaria soddisfacente. In caso contrario, il medico sarà in grado di consigliarla circa l'eventuale necessità di ulteriori dosi.

Se non si rispetta il calendario di vaccinazione fissato, informi il medico per concordare un'altra visita.

Si assicuri che tutto il ciclo di vaccinazione composto di tre iniezioni sia stato completato. In caso contrario, potrebbe non essere completamente protetto contro le malattie.

Il medico somministrerà Twinrix Adulti sotto forma di un'iniezione intramuscolare nella parte alta del braccio.

Il vaccino non deve essere iniettato (profondamente) nella cute o per via intramuscolare nella natica visto che la protezione potrebbe essere inferiore.

Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Twinrix Adulti può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati che possono verificarsi sono i seguenti:

Molto comuni (può verificarsi 1 caso ogni 10 o più dosi di vaccino): mal di testa, dolore e gonfiore al sito di iniezione, stanchezza.

Comuni (può verificarsi fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino): diarrea, nausea, gonfiore, ematoma o prurito al sito di iniezione, sensazione generale di malessere.

Non comuni (può verificarsi fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino): capogiri, vomito, dolore di stomaco, dolori muscolari, infezione del tratto respiratorio superiore, febbre maggiore o uguale a 37,5°C.

Rari (può verificarsi fino a 1 caso ogni 1.000 dosi di vaccino): gonfiore alle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine (linfadenopatia), perdita di sensibilità della pelle al dolore o al tatto (ipoestesia) formicolio (parestesia), eruzione della pelle, prurito, dolore articolare, perdita di appetito, pressione sanguigna bassa, sintomi simil-influenzali quali temperatura elevata, mal di gola, naso che gocciola, tosse e brividi.

Molto rari (può verificarsi fino a 1 caso ogni 10.000 dosi di vaccino):

- Gli effetti indesiderati che si sono verificati molto raramente durante gli studi clinici o l'uso routinario del vaccino o dei singoli vaccini anti-epatite A e anti-epatite B comprendono: riduzione delle piastrine nel sangue, che aumenta il rischio di sanguinamento o di formazione di lividi (trombocitopenia), macchie color porpora o rosso bruno, visibili attraverso la pelle (porpora trombocitopenica), gonfiore o infezione del cervello (encefalite), malattia degenerativa del cervello (encefalopatia), infiammazione dei nervi (neurite), intorpidimento o debolezza delle braccia e delle gambe (neuropatia), paralisi, convulsioni, gonfiore al viso, alla bocca o alla gola (edema

angioneurotico), rigonfiamenti sulla pelle di colore porpora o viola-rossastro (lichen planus), gravi eruzioni sulla pelle (eritema multiforme), orticaria, gonfiore alle articolazioni, debolezza muscolare, infezione localizzata attorno al cervello che può dare mal di testa grave con rigidità al collo e sensibilità alla luce (meningite), infiammazione di alcuni vasi sanguigni (vasculite), risultati anomali dei test di laboratorio per il fegato, sclerosi multipla, gonfiore del midollo spinale (mielite), palpebre cascanti e cedimento muscolare in un lato del volto (paralisi facciale), temporanea infiammazione dei nervi, che provoca dolore, debolezza e paralisi alle estremità che spesso progredisce fino al torace e al volto (sindrome di Guillain-Barré), malattia ai nervi dell'occhio (neurite ottica), dolore immediato al sito di iniezione, dolore pungente e sensazione di bruciore.

Gravi reazioni allergiche (anafilassi, reazioni anafilattoidi e forme simili alla malattia da siero possono verificarsi anche molto raramente (fino a 1 su 10.000 dosi di vaccino).). I segni di gravi reazioni allergiche possono essere eruzioni sulla pelle che possono essere pruriginose o bollose, gonfiore agli occhi e al volto, difficoltà nel respirare o nell'inghiottire, improvviso abbassamento della pressione sanguigna e perdita di conoscenza. Queste reazioni possono manifestarsi prima di lasciare l'ambulatorio. Tuttavia, se presenta uno qualsiasi di questi sintomi deve contattare con urgenza il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Twinrix Adulti

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare. Il congelamento rovina il vaccino.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione a altre informazioni

Cosa contiene Twinrix Adulti

- | | |
|-------------------------------------------------------|-----------------|
| - I principi attivi sono: | |
| Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1, 2} | 720 Unità ELISA |
| Antigene di superficie dell'epatite B ^{3, 4} | 20 microgrammi |

¹Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

²Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,05 milligrammi Al³⁺

³Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴Adsorbito su alluminio fosfato 0,4 milligrammi Al³⁺

- Gli altri componenti del vaccino sono: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Twinrix Adulti e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Twinrix Adulti è un liquido bianco leggermente lattiginoso.

Twinrix Adulti è disponibile in siringa preriempita da 1 dose con po senza aghi separati, in confezioni da 1, 10 e 25.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio e produttore:

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

Per ulteriori informazioni su Twinrix Adulti, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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 360448701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

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 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

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

United Kingdom (Irlanda del Nord)

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

Questo foglio illustrativo è stato è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Durante la conservazione, si può osservare un fine deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino deve essere risospeso prima dell'uso. Una volta ricreata la sospensione, il vaccino avrà un aspetto bianco velato uniforme.

Preparazione della sospensione del vaccino per ottenere l'aspetto bianco velato uniforme

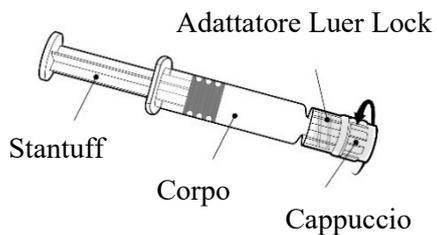
Il vaccino deve essere risospeso seguendo i passaggi di seguito indicati.

1. Tenere la siringa in posizione verticale con la mano chiusa.
2. Agitare la siringa inclinandola a testa in giù e viceversa.
3. Ripetere questa azione vigorosamente per almeno 15 secondi.
4. Controllare ancora il vaccino:

- a. se il vaccino appare come una sospensione bianca velata uniforme, è pronto per l'uso - l'aspetto non dovrebbe essere chiaro.
- b. se il vaccino non appare ancora come una sospensione bianca velata uniforme – agitare la siringa nuovamente a testa in giù e viceversa e poi di nuovo per almeno altri 15 secondi - poi ispezionare di nuovo.

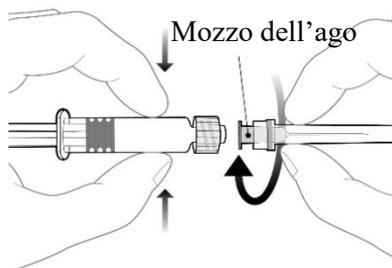
Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e / o cambiamenti nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi quanto sopra, non somministrare il vaccino.

Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il tappo della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare delicatamente il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.