

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

|  |                 |
|--|-----------------|
| Virus dell'epatite A (inattivato) <sup>1,2</sup>     | 360 Unità ELISA |
| Antigene di superficie dell'epatite B <sup>3,4</sup> | 10 microgrammi  |

<sup>1</sup> Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

<sup>2</sup> Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al<sup>3+</sup>

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

<sup>4</sup> Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al<sup>3+</sup>

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 Pediatrico è indicato per l'utilizzo in bambini ed adolescenti non immuni da 1 a 15 anni di età, esposti al rischio di contrarre 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 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA / 10 µg di HBsAg) in bambini ed adolescenti da 1 a 15 anni di età.

- Schema di vaccinazione primario

Il ciclo standard di vaccinazione primario con Twinrix Pediatrico consiste di tre dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose. Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato.

Il ciclo di vaccinazione primario, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

In situazioni in cui è desiderata una dose di richiamo contro l'epatite A e/o l'epatite B, può essere somministrato sia un vaccino monovalente che un vaccino combinato. Non sono state valutate la sicurezza e l'immunogenicità di Twinrix Pediatrico somministrato come dose di richiamo a seguito di un ciclo di vaccinazione primario a tre dosi.

Dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con Twinrix Pediatrico sono attualmente disponibili fino a 15 anni dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 5.1).

I titoli anticorpali anti-HBs e anti-HAV, registrati a seguito del ciclo di vaccinazione primario 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 tuttavia essere ricavate dall'esperienza con i vaccini monovalenti, come segue.

#### Epatite B

La necessità di una dose di richiamo di vaccino anti-epatite 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 di vaccino anti-epatite B: tale raccomandazione deve essere rispettata.

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  $\geq 10$  UI/l.

#### Epatite A

Non è ancora completamente stabilito se individui immunocompetenti che hanno risposto alla vaccinazione anti-epatite 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 anti-epatite A e anti-epatite B, può essere somministrato Twinrix Pediatrico. In alternativa, a soggetti già vaccinati con Twinrix Pediatrico, può essere somministrata una dose di richiamo di ciascun vaccino monovalente.

#### Modo di somministrazione

Twinrix Pediatrico è indicato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea in bambini ed adolescenti e nella regione antero-laterale della coscia nella prima infanzia.

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.

La somministrazione di Twinrix Pediatrico deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi.

### **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.

E' possibile che alcuni soggetti possano essere nel periodo di post-esposizione dell'infezione da virus di epatite A (HA) o di epatite B (HB) al momento della vaccinazione. Non è noto se Twinrix Pediatrico, 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 Pediatrico 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, pazienti in trattamento immunosoppressivo o pazienti con sistema immunitario compromesso la risposta immunitaria attesa, dopo un ciclo di vaccinazione primario, può non essere raggiunta. Tali pazienti possono richiedere ulteriori dosi di vaccino; ciò nonostante i pazienti immunocompromessi possono dimostrare una risposta inadeguata.

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 portare ad una risposta non ottimale al vaccino. Comunque, eccezionalmente, Twinrix Pediatrico 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 Pediatrico non deve mai essere somministrato per via intravascolare. 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 e altre forme d'interazione**

Non sono disponibili dati relativi alla co-somministrazione di Twinrix Pediatrico con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia quando i vaccini monovalenti anti-epatite A e anti-epatite B sono stati co-somministrati con immunoglobuline specifiche non è stata osservata alcuna influenza sulla sierconversione, sebbene si possono riscontrare titoli anticorpali più bassi.

Twinrix Pediatrico può essere co-somministrato con il vaccino contro il Papilloma Virus Umano (HPV). La co-somministrazione di Twinrix Pediatrico e Cervarix (vaccino anti-HPV) non ha mostrato alcuna interferenza clinicamente rilevante nella risposta anticorpale agli antigeni HPV ed epatite A. La media geometrica delle concentrazioni anticorpali anti-epatite B era più bassa a seguito della co-somministrazione, ma la rilevanza clinica di questa osservazione non è nota dato che i tassi di sieroprotezione risultano inalterati. La proporzione di soggetti che hanno raggiunto una concentrazione di anticorpi anti-epatite B  $\geq 10$  mUI/ml è stata del 98,3% in caso di vaccinazione concomitante e del 100% in caso di somministrazione del solo Twinrix.

Solo la co-somministrazione di Twinrix Pediatrico con Cervarix è stata specificamente studiata. Si consiglia di non somministrare Twinrix Pediatrico contemporaneamente ad altri vaccini diversi da Cervarix.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

È stato valutato l'effetto di Twinrix Pediatrico 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 Pediatrico 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 Pediatrico 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 Pediatrico sia escreto nel latte materno umano. L'escrezione del Twinrix Pediatrico 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 Pediatrico tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con Twinrix Pediatrico per la donna.

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

Twinrix Pediatrico non ha effetti o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Il profilo di sicurezza di seguito presentato è basato su dati ricavati da approssimativamente 800 soggetti. Le reazioni avverse più comunemente riportate a seguito della somministrazione di Twinrix Pediatrico sono dolore e rossore che si verificano, rispettivamente, in una frequenza per dose del 28,5% e del 11,5%.

##### **Tabella delle reazioni avverse**

Le frequenze sono riportate come:

|               |                             |
|---------------|-----------------------------|
| Molto comuni: | ≥ 1/10                      |
| Comuni:       | ≥ 1/100 fino a < 1/10       |
| Non comuni:   | ≥ 1/1.000 fino a < 1/100    |
| Rari:         | ≥ 1/10.000 fino a < 1/1.000 |
| Molto rari:   | < 1/10.000                  |

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b> | <b>Frequenza</b> | <b>Reazioni avverse</b> |
|---|------------------|-------------------------|
| <b>Studi clinici</b>                        |                  |                         |

|   |   |   |
|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni   | Non comune  | Infezione del tratto respiratorio superiore*  |
| Patologie del sistema emolinfopoietico  | Raro  | Linfoadenopatia   |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione   | Comune  | Perdita di appetito   |
| Disturbi psichiatrici   | Comune  | Irritabilità  |
| Patologie del sistema nervoso   | Comune  | Sonnolenza, cefalea   |
|   | Raro  | Ipoestesia*, parestesia*, capogiri  |
| Patologie vascolari   | Raro  | Ipotensione*  |
| Patologie gastrointestinali   | Comune  | Sintomi gastrointestinali, nausea   |
|   | Non comune  | Diarrea, vomito, dolore addominale  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo   | Non comune  | Rash  |
|   | Raro  | Orticaria, prurito*   |
| 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   |
|   | Comune  | Gonfiore al sito di iniezione, reazioni al sito di iniezione (come ematoma), affaticamento, malessere, febbre ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ) |
|   | Raro  | Malattia simil-influenzale*, brividi*   |
| <b>Sorveglianza Post-marketing</b>  |   |   |
| 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 adulti

#### 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 anti-epatite, codice ATC: J07BC20.

Twinrix Pediatrico 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 Pediatrico conferisce l'immunità contro le infezioni da HAV e da HBV stimolando la produzione di specifici anticorpi anti-HA 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 l'89% dei soggetti 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 67% dei soggetti dopo la prima dose e nel 100% dopo la terza dose.

In due studi clinici a lungo termine, la persistenza di anticorpi anti-epatite A e anti-epatite B è stata dimostrata fino a 5 anni in bambini di età compresa tra 1 e 11 anni e fino a 15 anni in bambini di età compresa tra i 12 -e 15 anni.

A 5 anni dall'inizio della vaccinazione secondo la schedula a 0, 1, 6 mesi con Twinrix Pediatrico in bambini tra 1 e 11 anni di età, tutti i soggetti seguiti mantenevano una concentrazione di anticorpi anti-HAV  $\geq 15$  mUI/ml e il 97% aveva una concentrazione di anticorpi anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml.

A 15 anni dall'inizio della vaccinazione secondo la schedula a 0, 1, 6 mesi con Twinrix Pediatrico in bambini tra i 12 e i 15 anni di età, tutti i soggetti seguiti mantenevano una concentrazione di anticorpi anti-HAV  $\geq 15$  mUI/ml e l'81,8% aveva una concentrazione di anticorpi anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml.

Una dose "challenge" di vaccino anti-epatite B è stata somministrata a un numero limitato di soggetti (n = 11) le cui concentrazioni di anticorpi anti-HBs erano diminuite a  $< 10$  mIU / ml e in 10 su 11 soggetti (90.9%) ha prodotto una risposta anamnesticca.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

### 5.3 Dati preclinici

I dati non-clinici derivanti dagli studi di sicurezza generale non mostrano particolari rischi 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, questa specialità medicinale non deve essere miscelata con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

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

Non congelare.

Conservare nel confezionamento originale, per proteggere dalla luce

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro Tipo I) con tappo dello stantuffo (gomma butilica) e con cappuccio in gomma.

Confezioni da 1, 10 e 50 siringhe con o senza aghi.

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

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**

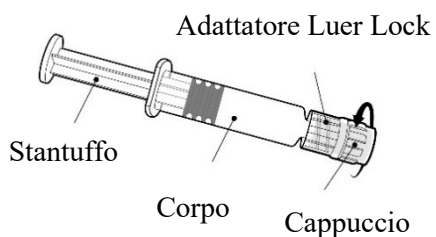
Il vaccino deve essere risospeso seguendo i passaggi di seguito indicati.

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.

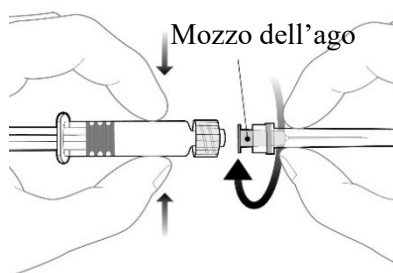


## Istruzioni per la siringa pre-riempita



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.

### Smaltimento

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

## **7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 10 Febbraio 1997

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**  
**50 SIRINGHE PRERIEMPITE SENZA AGO**  
**1 SIRINGA PRERIEMPITA CON 1 AGO**  
**10 SIRINGHE PRERIEMPITE CON 10 AGHI**  
**1 SIRINGA PRERIEMPITA CON 2 AGHI**  
**10 SIRINGHE PRERIEMPITE CON 20 AGHI**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, - Sospensione iniettabile in siringa preriempita.  
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):  
Virus dell'epatite A (inattivato)<sup>1,2</sup> 360 Unità ELISA  
Antigene di superficie dell'epatite B<sup>3,4</sup> 10 microgrammi

<sup>1</sup> Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

<sup>2</sup> Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al<sup>3+</sup>

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

<sup>4</sup> Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al<sup>3+</sup>

### 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 (0,5 ml)

10 siringhe preriempite  
10 x 1 dose (0,5 ml)

50 siringhe preriempite  
50 x 1 dose (0,5 ml)

1 siringa preriempita + 1 ago  
1 dose (0,5 ml)

10 siringhe preriempite + 10 aghi  
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 siringa preriempita + 2 aghi  
1 dose (0,5 ml)

10 siringhe preriempite + 20 aghi  
10 x 1 dose (0,5 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 il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo 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 (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/97/029/001 – confezione da 1 senza ago  
EU/1/97/029/002 – confezione da 10 senza ago  
EU/1/97/029/008 – confezione da 50 senza ago  
EU/1/97/029/006 – confezione da 1 con 1 ago



EU/1/97/029/007 – confezione da 10 con 10 aghi  
EU/1/97/029/009 – confezione da 1 con 2 aghi  
EU/1/97/029/010 – confezione da 10 con 20 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 Pediatrico, 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 (0,5 ml)

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

### **Twinrix Pediatrico, Sospensione iniettabile in siringa preriempita** Vaccino (adsorbito) anti-epatite A (inattivato) ed anti-epatite B (rDNA) (HAB)

**Leggere attentamente questo foglio prima che il bambino riceva 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 il bambino. 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.

Questo foglio illustrativo è stato scritto supponendo che la persona che riceve il vaccino lo legga, ma questo vaccino può essere somministrato agli adolescenti e bambini quindi deve leggerlo lei per il suo bambino.

#### **Contenuto di questo foglio:**

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

#### **1. Che cos'è Twinrix Pediatrico e a che cosa serve**

Twinrix Pediatrico è un vaccino usato nei bambini e negli adolescenti a partire da 1 anno fino ai 15 anni inclusi per la prevenzione di due malattie: 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 può colpire il fegato. Questa malattia 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 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 possono diventare 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 malattia è usualmente abbastanza grave da comportare una assenza dal lavoro di 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 del vaccino può causare infezione.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Twinrix Pediatrico**

**Twinrix Pediatrico non deve essere somministrato se:**

- lei è allergico a:

- principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- neomicina

I segni di reazione allergica possono comprendere eritema pruriginoso della pelle, respiro corto, gonfiore del volto o della lingua.

- lei ha precedentemente avuto una reazione allergica con qualsiasi altro vaccino contro epatite A o B.
- lei ha un'infezione grave con temperatura elevata (oltre 38°C). Un'infezione lieve come un raffreddore non comporta problemi, ma bisogna dirlo prima al medico.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Twinrix Pediatrico se:

- lei ha avuto qualche problema di salute in seguito a precedenti somministrazioni di vaccino
- il suo sistema immunitario è indebolito a causa di malattia o trattamento farmacologico
- lei 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 lei è svenuto con una iniezione precedente.

### **Altri medicinali e Twinrix Pediatrico**

Twinrix Pediatrico può essere somministrato in concomitanza ad un vaccino contro il Papillomavirus Umano (HPV) in un sito separato (un'altra parte del corpo, ad esempio l'altro braccio) durante la stessa visita.

Informi il medico o il farmacista se lei 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 ricevere questo vaccino.

Non è noto se Twinrix Pediatrico passi nel latte materno; tuttavia, non sono da attendersi problemi per i bambini che vengono allattati al seno.

### **Twinrix Pediatrico contiene neomicina e sodio**

Informi il medico se lei 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 viene somministrato Twinrix Pediatrico**

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

- Prima dose: alla data stabilita
- Seconda dose: un mese dopo
- Terza dose: sei mesi dopo la prima dose

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

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

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

Il medico somministrerà Twinrix Pediatrico sotto forma di un'iniezione intramuscolare nella parte alta del braccio o nella parte alta della coscia nei bambini.

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, questo vaccino può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati che possono verificarsi sono i seguenti:

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante gli studi clinici o durante l'uso routinario del vaccino o con i singoli vaccini anti-epatite A e anti-epatite B o con la formulazione adulti di Twinrix.

**Molto comuni** (può verificarsi 1 caso ogni 10 o più dosi di vaccino): dolore e rossore al sito di iniezione.

**Comuni** (può verificarsi fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino): sonnolenza, mal di testa, nausea, perdita di appetito, gonfiore o ematoma al sito di iniezione, sensazione generale di malessere, stanchezza, febbre maggiore o uguale a 37,5°C, irritabilità.

**Non comuni** (può verificarsi fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino): diarrea, vomito, dolore allo stomaco, eruzione della pelle, dolori muscolari, infezione del tratto respiratorio superiore.

**Rari** (può verificarsi fino a 1 caso ogni 1.000 dosi di vaccino): gonfiore alle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine (linfadenopatia), capogiri, perdita di sensibilità della pelle al dolore o al tatto (ipoestesia), formicolio (parestesia), orticaria, prurito, dolore articolare, 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): 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), 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 lei 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 Pediatrico

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 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 e altre informazioni

### Cosa contiene Twinrix Pediatrico

- I principi attivi sono:

|  |                 |
|--|-----------------|
| Virus dell'epatite A (inattivato) <sup>1,2</sup>     | 360 Unità ELISA |
| Antigene di superficie dell'epatite B <sup>3,4</sup> | 10 microgrammi  |
  
  - <sup>1</sup> Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)
  - <sup>2</sup> Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al<sup>3+</sup>
  - <sup>3</sup> Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA
  - <sup>4</sup> Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al<sup>3+</sup>
- Gli altri componenti del vaccino sono: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Twinrix Pediatrico e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Twinrix Pediatrico è un liquido bianco leggermente lattiginoso.

Twinrix Pediatrico è disponibile in siringa preriempita da 1 dose con o senza aghi separati, confezioni da 1, 10 e 50.

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 Pediatrico, 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

**България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел. +359 80018205

**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 SATel: +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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel. +370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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 1 970 75-0  
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



**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

**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 ((Northern Ireland)**

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

**Questo foglio 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 riservate al personale sanitario.

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

Il vaccino deve essere ri-sospeso prima dell'uso. Una volta ricreato la sospensione, il vaccino avrà un aspetto bianco velato uniforme.

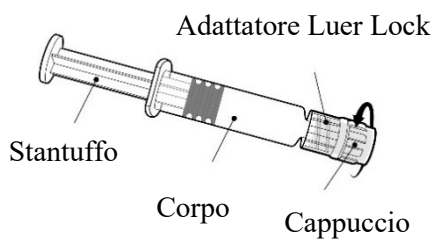
**Preparazione della sospensione del vaccino per ottenere l'aspetto bianco velato uniforme**

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.

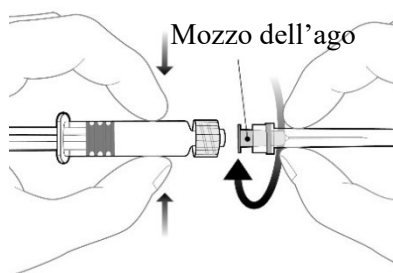
Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per eventuali corpi estranei e / o cambiamenti nell'aspetto fisico prima della somministrazione. Nel caso si osservi quanto sopra, non somministrare il vaccino.

## 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 ai requisiti di legge locali.