

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Twinrix Adulto, suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina (adsorvida) contra a hepatite A (inativada) e hepatite B (ADNr) (HAB)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1 ml) contém:

Vírus da hepatite A (inativado) ^{1,2}	720 Unidades ELISA
Antigénio de superfície da hepatite B ^{3,4}	20 microgramas

¹Produzido em células diploides humanas (MRC-5)

²Adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado 0,05 miligramas Al³⁺

³Produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante

⁴Adsorvido em fosfato de alumínio 0,4 miligramas Al³⁺

A vacina contém vestígios de neomicina que é utilizada durante o processo de fabrico (ver secção 4.3).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

Suspensão branca e turva.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Twinrix Adulto é indicado para administração em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos de idade, não imunes, e que estejam em risco de contrair infeções por ambos os vírus da hepatite A e hepatite B.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

- Dose

A dose recomendada em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos de idade é de 1,0 ml.

- Esquema de primovacinação

O esquema padrão de primovacinação com Twinrix Adulto consiste em três doses, a primeira administrada na data selecionada, a segunda administrada um mês depois e a terceira, seis meses após a primeira dose.

Nos adultos, em circunstâncias excepcionais, em que uma viagem esteja prevista para dentro de um mês ou mais após a iniciação do esquema de vacinação, e que não exista tempo suficiente para completar o esquema de vacinação padrão de 0, 1 e 6 meses, pode ser utilizado um esquema de três injeções intramusculares administradas aos 0, 7 e 21 dias. É recomendada a

administração de uma quarta dose, 12 meses após a primeira, quando este esquema de vacinação for utilizado.

Deve seguir-se o esquema recomendado. Uma vez iniciado, o esquema de primovacinação deve ser completado com a mesma vacina.

- Dose de reforço

Estão disponíveis dados de persistência a longo prazo de anticorpos até 20 anos após a vacinação com Twinrix Adulto (ver secção 5.1). Os títulos de anticorpos anti-VHA e anti-HBs observados após o esquema de primovacinação com a vacina combinada são sobreponíveis aos títulos observados com as vacinas monovalentes. As recomendações gerais para a vacinação de reforço podem ser baseadas nos dados da experiência adquirida com as vacinas monovalentes.

Hepatite B

Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço da vacina contra a hepatite B em indivíduos saudáveis que completaram o esquema de primovacinação. No entanto, alguns programas oficiais de vacinação atualmente incluem a recomendação de administração de uma dose de reforço desta vacina, a qual deve ser respeitada.

Deve ser considerada uma medida preventiva para alguns grupos de indivíduos ou doentes expostos ao VHB (por ex. doentes hemodialisados ou imunocomprometidos), de modo a assegurar um nível protetor de anticorpos ≥ 10 UI/l.

Hepatite A

Não está ainda completamente estabelecido que os indivíduos imunocompetentes que responderam à vacinação contra a hepatite A necessitem de doses de reforço, uma vez que a proteção na ausência de títulos de anticorpos detetáveis, pode ser assegurada através de memória imunológica. As recomendações para a vacinação de reforço são baseadas no pressuposto de que estes anticorpos são requeridos para proteção.

A vacina Twinrix Adulto pode ser administrada numa situação em que é considerada necessária uma dose de reforço contra ambas as hepatites A e B. Em alternativa, poderá ser administrada uma dose de reforço de ambas as vacinas monovalentes aos indivíduos que receberam Twinrix Adulto na primovacinação.

Modo de administração

Twinrix Adulto deve ser administrado por via intramuscular, de preferência na região deltoide.

Excecionalmente, a vacina pode ser administrada por via subcutânea em doentes com trombocitopenia ou outra alteração da coagulação. Contudo, esta via de administração pode resultar numa resposta imunológica subótima à vacina (ver secção 4.4.).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou à neomicina.

Hipersensibilidade após administração anterior de vacinas contra a hepatite A e/ou hepatite B.

A administração de Twinrix Adulto deve ser adiada nos indivíduos com síndrome febril grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes como uma resposta psicogénica à injeção com agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tonicoclónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios.

É possível que alguns indivíduos estejam no período de incubação da infeção pelo vírus da hepatite A ou B no momento da vacinação. Nestes casos, não se sabe se o Twinrix Adulto previne as hepatites A e B.

A vacina não previne infeções causadas por outros vírus, nomeadamente hepatites C e E e por outros agentes patogénicos conhecidos que possam infetar o fígado.

Twinrix Adulto não está recomendado na profilaxia pós-exposição (por ex. picada de agulha acidental).

A vacina não foi testada em doentes com a função imunológica comprometida. Em doentes submetidos a hemodiálise e em indivíduos com o sistema imunitário comprometido podem não ser obtidos títulos de anticorpos anti-VHA ou anti-HBs adequados, após o esquema de imunização primária. Assim estes doentes podem necessitar de doses adicionais de vacina.

Observou-se que a obesidade (definida como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) diminui a resposta imunitária às vacinas contra a hepatite A. Observaram-se vários fatores que diminuem a resposta imunitária às vacinas contra a hepatite B. Estes fatores incluem idade avançada, sexo masculino, obesidade, fumar, via de administração e algumas doenças crónicas subjacentes. Deve ser considerada a realização de exames serológicos nos indivíduos em risco de não atingirem a seroproteção após completarem o esquema de vacinação de Twinrix Adulto. A necessidade de administração de doses adicionais poderá ser considerada nos indivíduos que não respondam ou que obtenham uma resposta subótima ao esquema de vacinação.

Tal como acontece com todas as vacinas injetáveis, deve dispor-se de supervisão clínica e tratamento médico adequado para utilização imediata, caso ocorra uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Uma vez que a administração da vacina por via intradérmica ou intramuscular no músculo glúteo pode originar uma resposta subótima à vacina, devem evitar-se estas vias de administração. Contudo, excepcionalmente, Twinrix Adulto pode ser administrado por via subcutânea a indivíduos com trombocitopenia ou outras alterações da coagulação, uma vez que a administração intramuscular pode causar hemorragia nesses indivíduos (ver secção 4.2).

Em nenhuma circunstância Twinrix Adulto deverá ser administrado por via intravenosa.

Tal como com outras vacinas, a resposta imunitária pode não ser atingida em todos os indivíduos vacinados.

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existem dados sobre a administração concomitante de Twinrix Adulto com imunoglobulina específica da hepatite A ou imunoglobulina específica da hepatite B. No entanto, quando as vacinas monovalentes contra a hepatite A e hepatite B foram administradas concomitantemente com imunoglobulinas específicas, não se observou qualquer influência na seroconversão, embora possa originar títulos de anticorpos mais baixos.

Embora não tenha sido especificamente avaliada a administração concomitante de Twinrix Adulto com outras vacinas, pode pressupor-se que não se observará qualquer interação, desde que se utilizem seringas e locais de injeção diferentes.

Pode-se esperar que em doentes imunocomprometidos ou a fazerem terapêutica imunossupressora não seja atingida uma resposta adequada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O efeito de Twinrix Adulto na sobrevivência e desenvolvimento embrio-fetal, peri-natal e pós-natal foi avaliado em ratos. Este estudo não indicou quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade, gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal.

O efeito de Twinrix Adulto na sobrevivência e desenvolvimento embrio-fetal, peri-natal e pós-natal não foi avaliado prospectivamente em ensaios clínicos.

Os dados relativos aos resultados de um número limitado de gravidezes de mulheres vacinadas não revelaram quaisquer efeitos adversos de Twinrix Adulto sobre a gravidez ou sobre a saúde do feto/recém-nascido. Apesar de não ser esperado que o antigénio de superfície do vírus da hepatite B recombinante tenha efeitos adversos sobre a gravidez ou sobre o feto, recomenda-se que a vacinação deva ser adiada até depois do parto, exceto em caso de necessidade urgente de proteger a mãe contra a hepatite B.

Amamentação

Desconhece-se se Twinrix Adulto é excretado no leite materno humano. A excreção de Twinrix Adulto no leite não foi estudada no animal. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar o tratamento com Twinrix Adulto deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com Twinrix Adulto para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Twinrix Adulto sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança apresentado seguidamente é baseado numa análise conjunta dos acontecimentos por dose de mais de 6.000 indivíduos aos quais foi administrado o esquema padrão de 0, 1 e 6 meses (n = 5.683) ou o esquema acelerado de 0, 7, 21 dias (n = 320). Após a administração de Twinrix Adulto no esquema padrão de 0, 1, 6 meses, as reações adversas mais frequentemente notificadas são dor e vermelhidão que ocorrem com uma frequência por dose de 37,6% e 17%, respetivamente.

Em dois ensaios clínicos em que Twinrix Adulto foi administrado aos 0, 7, 21 dias, os sintomas locais e gerais solicitados globais foram notificados com as mesmas categorias de frequência tal como definidas em baixo. Após a quarta dose administrada no mês 12, a incidência de reações adversas sistêmicas e locais foi comparável à observada após a vacinação aos 0, 7, 21 dias.

Em ensaios clínicos comparativos verificou-se que a frequência dos acontecimentos adversos solicitados após a administração de Twinrix Adulto não é diferente da frequência de efeitos adversos solicitados após a administração de vacinas monovalentes.

Lista de reação adversas em formato tabelar

As frequências são notificadas como:

Muito frequentes:	≥1/10
Frequentes:	≥1/100 a <1/10
Pouco frequentes:	≥1/1.000 a <1/100
Raros:	≥1/10.000 a <1/1.000
Muito raros:	<1/10.000

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Ensaio clínico		
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Infeções do trato respiratório superior
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Linfadenopatia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Raros	Diminuição do apetite
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Pouco frequentes	Tonturas
	Raros	Hipoestesia, parestesia
Vasculopatias	Raros	Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Sintomas gastrointestinais, diarreia, náuseas
	Pouco frequentes	Vómitos, dor abdominal*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raros	Erupções cutâneas, prurido
	Muito raros	Urticária
Afeções musculoesquelética e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Mialgia
	Raros	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor e vermelhidão no local da injeção, fadiga
	Frequentes	Inchaço no local da injeção, reações no local da injeção (tais como hematoma, prurido, nódulos negros), mal-estar
	Pouco frequentes	Febre (≥ 37,5°C)
	Raros	Sintomas semelhantes à gripe, arrepios
Farmacovigilância pós-comercialização		
As seguintes reações adversas foram notificadas tanto com Twinrix como com as vacinas monovalentes contra a hepatite A ou B da GlaxoSmithKline:		
Infeções e infestações	Meningite	

Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia, reações alérgicas incluindo reações anafilactoides e síndrome semelhante à doença do soro
Doenças do sistema nervoso	Encefalite, encefalopatia, nevrite, neuropatia, paralisia, convulsões
Vasculopatias	Vasculite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Edema angioneurótico, líquen plano, eritema multiforme
Perturbações dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo	Artrite, fraqueza muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor imediata no local da injeção
Após a longa utilização de vacinas monovalentes contra a hepatite A e/ou hepatite B, foram notificados adicionalmente os seguintes acontecimentos indesejáveis numa associação temporal com a vacinação:	
Doenças do sistema nervoso	Esclerose múltipla, mielite, paralisia facial, polinevrites tais como síndrome de Guillain-Barré (com paralisia ascendente), nevrite ótica
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensação de picadas e ardor
Exames complementares de diagnóstico	Alterações dos testes da função hepática

*refere-se a reações adversas observadas em ensaios clínicos com a formulação pediátrica

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem durante a farmacovigilância pós-comercialização. Os acontecimentos adversos notificados após sobredosagem foram semelhantes aos notificados após a administração normal da vacina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas contra os vírus da hepatite, Código ATC J07BC20.

Twinrix Adulto é uma vacina combinada formulada a partir da associação de preparações a granel do vírus inativado purificado da hepatite A (HA) e do antigénio de superfície purificado da hepatite B (AgHbs), separadamente adsorvidos em hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio. O vírus HA é propagado em células diploides humanas MCR₅. O AgHbs é produzido em cultura de células de levedura geneticamente modificadas num meio seletivo.

Twinrix Adulto confere imunidade contra as infeções por VHA e VHB por induzir a formação de anticorpos específicos anti-VHA e anti-HBs.

A proteção contra a hepatite A e a hepatite B obtém-se num período de 2 a 4 semanas. Nos ensaios clínicos, observaram-se anticorpos humorais específicos contra a hepatite A em aproximadamente 94% dos adultos, um mês após a primeira dose e, em 100% um mês após a

terceira dose (i.e. mês 7). Os anticorpos humorais específicos contra a hepatite B foram observados em 70% dos adultos após a primeira dose, e aproximadamente em 99% após a terceira dose.

O esquema de primovacinação aos 0, 7 e 21 dias com uma quarta dose no mês 12, é utilizado em casos excepcionais em adultos. Em ensaios clínicos em que o Twinrix Adulto foi administrado de acordo com este esquema de vacinação, 82% e 85% dos vacinados tinham um nível de seroproteção de anticorpos anti-VHB às 1 e 5 semanas, respetivamente, após a terceira dose (i.e., no mês 1 e 2 após a dose inicial). O índice de seroproteção contra o vírus da Hepatite B aumentou para 95,1% nos 3 meses após a primeira dose.

Os índices de seropositividade, aos meses 1, 2 e 3 após a dose inicial, para anticorpos anti-VHA foram de 100%, 99,5% e 100%. Um mês após a quarta dose, todos os vacinados demonstraram níveis de seroproteção de anticorpos anti-HBs e foram seropositivos para anticorpos anti-VHA.

Num ensaio clínico realizado em adultos com idade superior a 40 anos, o índice de seropositividade para os anticorpos anti-VHA e o índice de seroproteção contra o vírus da hepatite B com Twinrix Adulto, após um esquema de vacinação aos 0, 1 e 6 meses, foram comparados com os índices de seropositividade e de seroproteção com as vacinas contra as hepatites A e B monovalentes, administradas em braços opostos.

O índice de seroproteção contra a hepatite B, após a administração de Twinrix Adulto, foi de 92% e 56% aos 7 e 48 meses, respetivamente, versus 80% e 43% após 20 µg da vacina contra a hepatite B monovalente da GlaxoSmithKline Biologicals, e 71% e 31% após 10 µg da outra vacina contra a hepatite B monovalente registada. As concentrações de anticorpos anti-HBs diminuíram à medida que a idade e o índice de massa corporal aumentaram; estas também foram inferiores nos homens comparativamente com as mulheres.

O índice de seropositividade para anticorpos anti-VHA após Twinrix Adulto foi de 97% em ambos os meses 7 e 48, versus 99% e 93%, após a vacina contra a hepatite A monovalente da GlaxoSmithKline Biologicals, e 99 % e 97% após a outra vacina contra a hepatite A monovalente registada.

Foi administrada uma dose adicional da(s) mesma(s) vacina(s) aos indivíduos, 48 meses após a primeira dose do esquema de primovacinação. Um mês após esta dose, 95% dos indivíduos vacinados com Twinrix Adulto atingiram níveis seroprotetores de anticorpos anti-HBs (≥ 10 mUI/ml).

Em dois ensaios clínicos de longa duração realizados em adultos dos 17 anos aos 43 anos, 18 e 25 indivíduos, respetivamente, realizaram testes 20 anos após a vacinação primária com Twinrix Adulto, as taxas de seropositividade anti-VHA foram de 100% e de 96%, respetivamente, e as taxas de seroproteção anti-HBs foram de 94% e de 92%, respetivamente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é requerida em vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos gerais de segurança.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 ml de suspensão numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com um travão de êmbolo (borracha de butilo) e com uma tampa de borracha na extremidade.

A extremidade da tampa e o travão de borracha do êmbolo da seringa pré-cheia são feitas de borracha sintética.

Embalagens de 1, 10 e 25, com ou sem agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Após armazenagem, pode observar-se um depósito branco fino com uma camada incolor límpida por cima.

A vacina deve ser re-suspensa antes da administração. Quando re-suspensa, a vacina irá apresentar uma aparência branca, nebulosa e uniforme

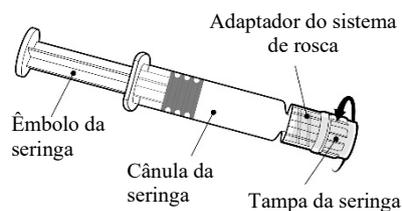
Re-suspensão da vacina para obtenção de uma suspensão branca, nebulosa e uniforme

A vacina deve ser re-suspensa seguindo os seguintes passos:

1. Segurar a seringa na posição vertical com a mão fechada.
2. Agitar a seringa inclinando-a para baixo e para cima.
3. Repetir a ação vigorosamente durante pelo menos 15 segundos.
4. Inspeccionar a vacina novamente:
 - a. Se a aparência da vacina for branca, nebulosa e uniforme, está pronta para ser administrada - a aparência não deve ser límpida.
 - b. Se a vacina ainda não apresentar uma aparência branca, nebulosa e uniforme - inclinar para baixo e para durante pelo menos mais 15 segundos – depois inspeccionar novamente.

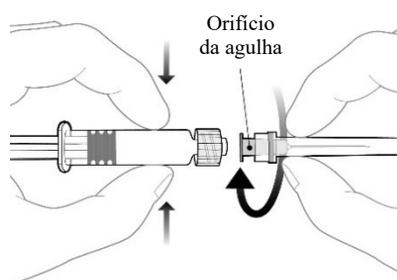
Antes da administração, a vacina deve ser inspeccionada visualmente de modo a detetar qualquer partícula estranha e/ou aspeto físico anormal. Caso se verifique qualquer destas alterações, não administrar a vacina.

Instruções para a seringa pré-cheia



Segure a seringa pela cânula e não pelo êmbolo da seringa.

Desenrosque a tampa da seringa rodando-a no sentido contrário dos ponteiros do relógio.



Para colocar a agulha na seringa, ligue o orifício da agulha ao adaptador do sistema de rosca, rodando um quarto de volta no sentido dos ponteiros do relógio até sentir que está fixo.

Não puxe o êmbolo da seringa para fora da cânula da seringa. Se isso acontecer, não administre a vacina.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 1996
Data da última renovação: 28 de agosto de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E
UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA
E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**1 SERINGA PRÉ-CHEIA SEM AGULHA****10 SERINGAS PRÉ-CHEIAS SEM AGULHA****25 SERINGAS PRÉ-CHEIAS SEM AGULHA****1 SERINGA PRÉ-CHEIA COM 1 AGULHA****10 SERINGAS PRÉ-CHEIAS COM 10 AGULHAS****25 SERINGAS PRÉ-CHEIAS COM 25 AGULHAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Twinrix Adulto - Suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina (adsorvida) contra a hepatite A (inativada) e hepatite B (ADNr) (HAB)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 dose (1 ml):

Vírus da hepatite A (inativado) ^{1,2}	720 Unidades ELISA
Antigénio de superfície da hepatite B ^{3,4}	20 microgramas

¹Produzido em células diploides humanas (MRC-5)²Adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado 0,05 miligramas Al³⁺³Produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante⁴Adsorvido em fosfato de alumínio 0,4 miligramas Al³⁺**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia

1 dose (1 ml)

10 seringas pré-cheias

10 x 1 dose (1 ml)

25 seringas pré-cheias

25 x 1 dose (1 ml)

1 seringa pré-cheia + 1 agulha

1 dose (1 ml)

10 seringas pré-cheias + 10 agulhas

10 x 1 dose (1 ml)

25 seringas pré-cheias + 25 agulhas

25 x 1 dose (1 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intramuscular
Agitar antes de usar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP: MM/AAAA

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/020/001- embalagem de 1 sem agulha
EU/1/96/020/002 - embalagem de 10 sem agulha
EU/1/96/020/003 - embalagem de 25 sem agulha
EU/1/96/020/007 - embalagem de 1 com 1 agulha
EU/1/96/020/008 - embalagem de 10 com 10 agulhas
EU/1/96/020/009 - embalagem de 25 com 25 agulhas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Twinrix Adulto, suspensão injetável
Vacina HAB
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (1 ml)

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Twinrix Adulto, Suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina (adsorvida) contra a hepatite A (inativada) e hepatite B (ADNr) (HAB)

Leia com atenção todo este folheto antes de iniciar a administração desta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada apenas para si. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Twinrix Adulto e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Twinrix Adulto
3. Como é administrado Twinrix Adulto
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Twinrix Adulto
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Twinrix Adulto e para que é utilizado

Twinrix Adulto é uma vacina usada em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos de idade para prevenir duas doenças: hepatite A e hepatite B. A vacina atua fazendo com que o organismo produza as suas próprias defesas (anticorpos) contra estas doenças.

- **Hepatite A:** A hepatite A é uma doença infecciosa que pode afetar o fígado. Esta doença é causada pelo vírus da hepatite A. O vírus da hepatite A pode ser transmitido de pessoa para pessoa através dos alimentos e bebidas, ou por se nadar em água contaminada por esgoto. Os sintomas de hepatite A aparecem 3 a 6 semanas após o contacto com o vírus. Os sintomas consistem em náuseas (sensação de mal-estar), febre e dor. Após alguns dias, a parte branca dos olhos e a pele podem apresentar um tom amarelado (icterícia). A gravidade e tipo de sintomas podem variar. As crianças mais jovens podem não ter icterícia. A maioria das pessoas recupera totalmente, mas a doença é, normalmente, de gravidade suficiente para se estar doente durante cerca de um mês.
- **Hepatite B:** A hepatite B é causada pelo vírus da hepatite B. Causa inchaço do fígado (inflamação). O vírus é encontrado nos fluidos corporais, tais como o sangue, sémen, secreções vaginais ou saliva das pessoas infetadas.

A vacinação é a melhor forma de proteção contra estas doenças. Nenhum dos componentes da vacina é infeccioso.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Twinrix Adulto

Twinrix Adulto não deve ser administrado se

- tem alergia a:
 - às substâncias ativas ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
 - à neomicina.Os sinais de alergia incluem erupção cutânea com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou da língua.
- teve anteriormente uma reação alérgica a qualquer vacina contra a hepatite A ou hepatite B.

- tem uma infecção grave com temperatura elevada (acima de 38°C). Uma infecção ligeira, tal como uma constipação, não deve ser um problema, mas fale primeiro com o médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de Twinrix Adulto lhe ser administrado se:

- já teve problemas de saúde após a administração anterior de uma vacina.
- tem o sistema imunitário diminuído devido a doença ou a tratamento com medicamentos.
- tem qualquer problema de coagulação do sangue ou faz nódoas negras com facilidade.

Podem ocorrer desmaios (principalmente em adolescentes) após ou mesmo antes de qualquer injeção com agulhas. Assim, informe o seu médico ou enfermeiro se já desmaiou com uma injeção anterior.

Uma resposta diminuída à vacina, possivelmente sem atingir a proteção contra a hepatite A, foi observada em indivíduos obesos. Uma resposta diminuída à vacina, possivelmente sem atingir a proteção contra a hepatite B, foi também observada em indivíduos idosos, nos homens mais do que nas mulheres, nos fumadores, nos indivíduos obesos e nos indivíduos com doença subjacente prolongada ou nos indivíduos sob alguns tipos de tratamento medicamentoso. O seu médico poderá recomendar análises sanguíneas após completar o esquema de vacinação para verificar se obteve uma resposta satisfatória. Se não obteve, o médico irá aconselhá-lo(a) sobre a possibilidade de necessitar de doses adicionais.

Outros medicamentos e Twinrix Adulto

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de a vacina lhe ser administrada.

Não se sabe se Twinrix Adulto passa para o leite materno, contudo não é esperado que a vacina cause problemas na criança amamentada.

Twinrix Adulto contém neomicina e sódio

Informe o seu médico se já teve uma reação alérgica à neomicina (antibiótico).

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

3. Como é administrado Twinrix Adulto

Irá ser administrado a si um total de três doses (injeções) durante 6 meses. Cada injeção é administrada em consultas separadas. A primeira dose será administrada na data escolhida. As restantes duas doses serão administradas um mês e seis meses após a primeira dose.

- Primeira dose: na data escolhida
- Segunda dose: 1 mês depois
- Terceira dose: 6 meses após a primeira dose

As três doses da vacina Twinrix Adulto também podem ser administradas num mês. Este esquema de vacinação pode ser apenas utilizado em adultos que necessitem de uma proteção rápida (por ex. viajantes). A primeira dose será administrada na data escolhida. As 2 doses subsequentes serão administradas no 7º dia e no 21º dia após a primeira dose. É recomendada uma quarta dose aos 12 meses.

- Primeira dose: na data escolhida
- Segunda dose: 7 dias depois

- Terceira dose: 21 dias após a primeira dose
- Quarta dose: 12 meses após a primeira dose

Se forem necessárias doses adicionais e dose de reforço, o médico informá-lo-á.

Como indicado na secção 2, uma resposta diminuída à vacina, possivelmente sem atingir a proteção contra a hepatite B, é mais frequente nos indivíduos idosos, nos homens mais do que nas mulheres, nos fumadores, nos indivíduos obesos e nos indivíduos com doença subjacente prolongada ou nos indivíduos sob alguns tipos de tratamento medicamentoso. O seu médico poderá recomendar análises sanguíneas após completar o esquema de vacinação para verificar se obteve uma resposta satisfatória. Se não obteve, o médico irá aconselhá-lo(a) sobre a possibilidade de necessitar de doses adicionais.

Se faltar a uma administração programada, fale com o seu médico e combine outra consulta.

Certifique-se que completa o esquema de vacinação de três administrações. Caso contrário, poderá não ficar completamente protegido(a) contra as doenças.

O médico irá administrar Twinrix Adulto sob a forma de uma injeção no músculo da parte superior do braço.

A vacina não deve ser administrada (profundamente) na pele ou por via intramuscular na nádega porque a proteção pode ser menor.

A vacina nunca deverá ser administrada numa veia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis que podem ocorrer são os seguintes:

Muito frequentes (Estes podem ocorrer em mais de 1 por 10 doses de vacina): dores de cabeça, dor e vermelhidão no local da injeção, fadiga.

Frequentes (Estes podem ocorrer em até 1 por 10 doses de vacina): diarreia, náuseas, inchaço, nódos negros ou prurido no local da injeção, mal-estar geral.

Pouco frequentes (Estes podem ocorrer em até 1 por 100 doses de vacina): tonturas, vômitos, dores de estômago, músculos doridos, infeção do trato respiratório superior, febre igual ou superior a 37,5°C.

Raros (Estes podem ocorrer em até 1 por 1.000 doses de vacina): gânglios inchados no pescoço, axilas ou virilhas (linfadenopatia), perda de sensibilidade da pele à dor ou tato (hipoestesia), sensação de picadas ou formigueiro (parestesia), erupções na pele, comichão, dores nas articulações, perda de apetite, diminuição da pressão sanguínea, sintomas semelhantes à gripe tais como febre alta, garganta irritada, corrimento nasal, tosse e arrepios.

Muito raros (Estes podem ocorrer em até 1 em 10.000 doses de vacina):

Os efeitos indesejáveis que ocorreram muito raramente durante os ensaios clínicos ou administração de rotina da vacina ou com a administração individual de vacinas contra a hepatite A e hepatite B incluem: redução do número de plaquetas no sangue, o que aumenta o

risco de hemorragia e de nódos negros (trombocitopenia), manchas vermelho-acastanhadas ou roxas visíveis pela pele (púrpura trombocitopénica), inchaço ou infeção do cérebro (encefalite), doença degenerativa do cérebro (encefalopatia), inflamação dos nervos (nevrite), entorpecimento ou fraqueza dos braços e pernas (neuropatia), paralisia, ataques ou convulsões, inchaço da face, boca ou garganta (edema angioneurótico), altos roxos ou roxo-avermelhados na pele (líquen plano), erupções na pele graves (eritema multiforme), urticária, inchaço nas articulações, fraqueza muscular, infeção à volta do cérebro que pode desencadear dores de cabeça graves com rigidez do pescoço e sensibilidade à luz (meningite), inflamação de alguns vasos sanguíneos (vasculite), resultados laboratoriais anormais nos testes hepáticos, esclerose múltipla, inchaço da medula espinal (mielite), pálpebra descaída ou músculos descaídos de um dos lados da face (paralisia facial), inflamação temporária dos nervos, causando dor, fraqueza e paralisia nas extremidades e progredindo muitas vezes para o peito e face (síndrome de Guillain-Barré), uma doença dos nervos dos olhos (nevrite ocular), dor imediata no local da injeção, sensação de picadas e ardor.

Reações alérgicas graves (anafilaxia, reações anafilactoides e síndrome semelhante à doença do soro) podem ocorrer muito raramente (com até 1 em 10 000 doses de vacina).

Os sinais de reações alérgicas graves podem ser erupções na pele que podem dar comichão ou formar bolhas, inchaço dos olhos e face, dificuldade em respirar ou em engolir, uma quebra súbita na pressão sanguínea e perda de consciência. Estas reações podem ocorrer antes de sair do consultório médico. Contudo, deverá contactar o médico imediatamente caso surja algum destes sintomas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Twinrix Adulto

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar. A congelação destrói a vacina.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Twinrix Adulto

- As substâncias ativas são:
Vírus da hepatite A (inativado)^{1,2} 720 Unidades ELISA
Antigénio de superfície da hepatite B^{3,4} 20 microgramas

¹Produzido em células diploides humanas (MRC-5)

²Adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado

0,05 miligramas Al³⁺

³Produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de ADN recombinante

⁴Adsorvido em fosfato de alumínio 0,4 miligramas Al³⁺

- Os outros componentes de Twinrix Adulto são: cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Twinrix Adulto e conteúdo da embalagem

Suspensão injetável em seringa pré-cheia.

Twinrix Adulto apresenta-se como um líquido branco, ligeiramente leitoso.

Twinrix Adulto está disponível em 1 dose em seringa pré-cheia com ou sem agulhas separadas, embalagens de 1, 10 e 25.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado

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 SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH

Tηλ: + 30 210 68 82 100

Tel: + 43 (0)1 970750
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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Após armazenagem, pode observar-se um depósito branco fino com uma camada incolor límpida por cima.

A vacina deve ser re-suspensa antes da administração. Quando re-suspensa, a vacina irá apresentar uma aparência branca, nebulosa e uniforme

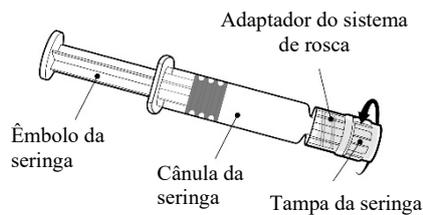
Re-suspensão da vacina para obtenção de uma suspensão branca, nebulosa e uniforme

A vacina deve ser re-suspensa seguindo os seguintes passos:

1. Segurar a seringa na posição vertical com a mão fechada.
2. Agitar a seringa inclinando-a para baixo e para cima.
3. Repetir a ação vigorosamente durante pelo menos 15 segundos.
4. Inspeccionar a vacina novamente:
 - a. Se a aparência da vacina for branca, nebulosa e uniforme, está pronta para ser administrada - a aparência não deve ser límpida.
 - b. Se a vacina ainda não apresentar uma aparência branca, nebulosa e uniforme - inclinar para baixo e para cima durante pelo menos mais 15 segundos – depois inspeccionar novamente.

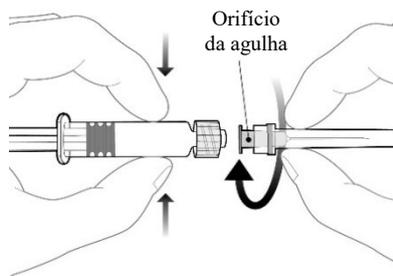
Antes da administração, a vacina deve ser inspecionada visualmente de modo a detetar qualquer partícula estranha e/ou aspeto físico anormal. Caso se verifique qualquer destas alterações, não administrar a vacina.

Instruções para a seringa pré-cheia



Segure a seringa pela cânula e não pelo êmbolo da seringa.

Desenrosque a tampa da seringa rodando-a no sentido contrário dos ponteiros do relógio.



Para colocar a agulha na seringa, ligue o orifício da agulha ao adaptador do sistema de rosca, rodando um quarto de volta no sentido dos ponteiros do relógio até sentir que está fixo.

Não puxe o êmbolo da seringa para fora da cânula da seringa. Se isso acontecer, não administre a vacina.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.