

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Twinrix Paediatric, suspensie voor injectie
Hepatitis A (geïnactiveerd) en hepatitis B (rDNA)(HAB) vaccin (geadsorbeerd).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Hepatitis A virus (geïnactiveerd) ^{1,2}	360 ELISA eenheden
Hepatitis B oppervlakte-antigeen ^{3,4}	10 microgram

¹ Geproduceerd op humane diploïde (MRC-5) cellen

² Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd 0,025 milligram Al³⁺

³ Geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) met behulp van recombinant DNA technologie

⁴ Geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat 0,2 milligram Al³⁺

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.
Troebele, witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Twinrix Paediatric kan worden gebruikt bij niet beschermde zuigelingen, kinderen en adolescenten vanaf 1 jaar tot en met 15 jaar die risico lopen op zowel infectie van hepatitis A en hepatitis B.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- Dosering

De dosis van 0,5 ml (360 ELISA eenheden HA/10µg HBsAg) wordt aanbevolen bij zuigelingen, kinderen en adolescenten vanaf de leeftijd van 1 jaar tot en met 15 jaar.

- Schema voor primaire vaccinatie

De standaardkuur voor primaire vaccinatie met Twinrix Paediatric bestaat uit drie doses, waarbij de eerste wordt toegediend op een zelf gekozen datum, de tweede één maand later en de derde zes maanden na toediening van de eerste dosis. Het aanbevolen schema dient te worden gevolgd. Als met vaccinatie is begonnen, dient het primaire vaccinatieschema afgemaakt worden met hetzelfde vaccin.

- Booster-dosis

In situaties waar een booster-dosis van hepatitis A en/of hepatitis B gewenst is, kan een monovalent of gecombineerd vaccin worden gegeven. De veiligheid en immunogeniteit van Twinrix Paediatric toegediend als een booster-dosis na het primaire drie doses schema is niet geëvalueerd.

De anti-HBs en anti-HAV antistoftiters die werden waargenomen na een primaire vaccinatiëkuur met het gecombineerde vaccin liggen in dezelfde grootteorde als waargenomen na een vaccinatie met de monovalente vaccins. Algemene richtlijnen voor boostervaccinatie kunnen derhalve worden afgeleid uit ervaring met de monovalente vaccins en zijn als volgt.

Hepatitis B

De noodzaak voor een hervaccinatie met het hepatitis B vaccin bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatiëkuur ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatiëprogramma's is een aanbeveling voor hervaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. hemodialyse of immuungecompromitteerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van ≥ 10 IU/l zeker te stellen.

Hepatitis A

Het is nog niet geheel vastgesteld of immunocompetente personen die hebben gereageerd op een hepatitis A vaccinatie(s) een hervaccinatie nodig hebben omdat bescherming bij afwezigheid van aantoonbare antilichamen gegarandeerd kan worden door immunologisch geheugen. Richtlijnen voor hervaccinatie zijn gebaseerd op de aanname dat voor bescherming antilichamen vereist zijn.

In omstandigheden dat hervaccinatie met zowel hepatitis A en hepatitis B gewenst is, kan Twinrix Paediatric worden gegeven. Aan personen die een primaire kuur met Twinrix Paediatric voltooiden, kan als alternatief een hervaccinatiedosis met de afzonderlijke vaccins worden toegediend.

Wijze van toediening

Twinrix Paediatric is bedoeld voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de regio deltoidea bij adolescenten en kinderen en bij zuigelingen in het anterolaterale deel van het dijbeen.

Bij patiënten met trombocytopenie of een neiging tot bloedingen kan het vaccin bij uitzondering subcutaan worden toegediend. Echter, deze wijze van toediening kan resulteren in een suboptimale immuunrespons op het vaccin (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen of neomycine.

Overgevoeligheid na eerdere toediening van hepatitis A en/of hepatitis B vaccins.

Men dient te wachten met de toediening van Twinrix Paediatric bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische klachten zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Het is mogelijk dat personen zich bevinden in de incubatie-periode van een HA of HB infectie op het moment van vaccinatie. Niet bekend is of Twinrix Paediatric in dergelijke gevallen HA of HB zal voorkomen.

Het vaccin biedt geen bescherming tegen infecties die worden veroorzaakt door andere agentia, zoals hepatitis C en hepatitis E, of andere ziekteverwekkers waarvan bekend is dat ze de lever infecteren.

Twinrix Paediatric wordt ontraden voor profylaxe na infectie (bijvoorbeeld na een prikaccident).

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een aangetast immuunsysteem. Bij hemodialyse-patiënten, patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen of patiënten met een aangetast immuunsysteem is het mogelijk dat de verwachte respons niet wordt verkregen na de primaire vaccinatiekuur. Het kan zijn dat het bij deze patiënten vereist is extra doses vaccin toe te dienen; ondanks dat kan het zijn dat er bij immuungecompromitteerde personen een onvoldoende respons wordt waargenomen.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dienen te allen tijde adequate medische behandeling en medisch toezicht direct aanwezig te zijn in het geval dat er zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Aangezien intradermale injectie of intramusculaire toediening in de bilspier kan resulteren in een suboptimale reactie op het vaccin, dienen deze toedieningswegen te worden vermeden. Echter, bij wijze van uitzondering kan Twinrix Paediatric subcutaan worden toegediend aan personen met trombocytopenie of bloedingsneigingen, aangezien intramusculaire injectie bij deze personen bloedingen kan veroorzaken (zie rubriek 4.2).

TWINRIX PAEDIATRIC MAG IN GEEN GEVAL INTRAVENEUS WORDEN TOEGEDIEND.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens verzameld over de gelijktijdige toediening van Twinrix Paediatric met specifiek hepatitis A immunoglobuline of hepatitis B immunoglobuline. Bij gelijktijdige toediening van het monovalente hepatitis A en hepatitis B vaccin met het specifieke immunoglobuline is echter geen invloed op de seroconversie waargenomen, alhoewel dit kan leiden tot lagere antistoftiters.

Twinrix Paediatric kan gelijktijdig met het Humaan Papillomavirus (HPV) vaccin worden gegeven. Toediening van Twinrix Paediatric tegelijkertijd met Cervarix (HPV vaccin) heeft geen klinisch relevante interferentie met de antilichaamrespons tegen HPV en hepatitis-A-antigenen aangetoond. De geometrische gemiddelde antilichaamtiter anti-HBs waren lager bij gelijktijdige toediening, maar de klinische significantie van deze uitkomst is niet bekend, omdat het percentage seroprotectie onveranderd blijft. Het aantal personen dat een anti-HBs ≥ 10 mIU/ml bereikte, was 98,3% bij gelijktijdige vaccinatie en 100% voor Twinrix alleen.

Er is alleen specifiek onderzoek gedaan naar de gelijktijdige toediening van Twinrix Paediatric met Cervarix. Het wordt aangeraden andere vaccins dan Cervarix niet op hetzelfde moment met Twinrix Paediatric toe te dienen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect van Twinrix Paediatric op de embryofetale, perinatale en postnatale overleving en de ontwikkeling is onderzocht bij ratten. Dit onderzoek heeft geen directe of indirecte schadelijke effecten aangetoond op het gebied van vruchtbaarheid, zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling.

Het effect van Twinrix Paediatric op de embryofetale, perinatale en postnatale overleving en ontwikkeling is niet prospectief onderzocht in klinisch onderzoek.

Uit de uitkomsten van een beperkt aantal zwangerschappen bij met Twinrix Paediatric gevaccineerde vrouwen bleken geen bijwerkingen op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/de pasgeborene. Hoewel het niet de verwachting is dat recombinant hepatitis-B-virus oppervlakte-antigeen bijwerkingen zal hebben op de zwangerschap of de foetus, wordt aanbevolen vaccinatie uit te stellen tot na de bevalling, tenzij er een urgente noodzaak is om de moeder te beschermen tegen een hepatitis-B-infectie.

Borstvoeding

Het is onbekend of Twinrix Paediatric in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van Twinrix Paediatric in moedermelk is niet in dierstudies bestudeerd. Bij het nemen van de beslissing om borstvoeding te continueren/discontinueren of de therapie met Twinrix Paediatric te continueren/discontinueren moet rekening worden gehouden met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de Twinrix Paediatric therapie voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Twinrix Paediatric heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

- Klinisch onderzoek

Het veiligheidsprofiel dat hieronder wordt weergegeven is gebaseerd op gegevens van ongeveer 800 personen.

Frequenties worden als volgt gerapporteerd:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
Zeldzaam	$\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$
Zeer zeldzaam:	$< 1/10.000$

* verwijst naar bijwerkingen die zijn gezien tijdens klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd met de formulering voor volwassenen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: lymfadenopathie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: suf voelen, hoofdpijn
Zelden: hypo-esthesie*, paresthesie*, duizeligheid

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: gastro-intestinale symptomen, nausea
Soms: diarree, braken, abdominale pijn

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: rash
Zelden: urticaria, pruritus*

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: myalgie*
Zelden: artralgie*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: verminderde eetlust

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: bovenste luchtweginfectie*

Bloedvataandoeningen:

Zelden: hypotensie*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: pijn en roodheid op de injectieplaats

Vaak: zwelling op de injectieplaats, injectieplaatsreacties (zoals blauwe plek), vermoeidheid, malaise, koorts ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)

Zelden: influenza-achtige ziekte*, koude rillingen*

Psychische stoornissen:

Vaak: prikkelbaarheid

- Postmarketing surveillance

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd met Twinrix of met monovalent hepatitis-A- of -B-vaccins van GlaxoSmithKline:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Trombocytopenie, trombocytopenische purpura

Zenuwstelselaandoeningen:

Encefalitis, encefalopathie, neuritis, neuropathie, paralyse, convulsies

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Angioneurotisch oedeem, lichen planus, erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Artritis, spierzwakte

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Meningitis

Bloedvataandoeningen:

Vasculitis

Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylaxie, allergische reacties inclusief anafylactoïde reacties en op serumziekte lijkende ziekte

Na wijdverbreid gebruik van de monovalente hepatitis A en/of hepatitis B vaccins werden de volgende bijwerkingen gemeld met een tijdsrelatie tot vaccinatie.

Onderzoeken:

Abnormale leverfunctietests

Zenuwstelselaandoeningen:

Multipale sclerose, myelitis, facialis verlamming, polyneuritis zoals Guillain-Barré-syndroom (met opstijgende paralyse), opticus neuritis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Onmiddellijke pijn en een stekend en branderig gevoel op de injectieplaats

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering gerapporteerd tijdens postmarketing surveillance. Bijwerkingen die zijn gerapporteerd na overdosering waren gelijk aan die, die werden gemeld na normale toediening van het vaccin.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hepatitis vaccins, ATC-code: J07BC20.

Twinrix Paediatric is een combinatievaccin dat geformuleerd is op basis van samenvoeging van bulkpreparaten van het gezuiverde, geïnactiveerde hepatitis A-virus (HA) en gezuiverd hepatitis B-opppervlakte-antigeen (HBsAg), apart geadsorbeerd op aluminiumhydroxide en aluminiumfosfaat. Het HA-virus wordt gekweekt in MRC₅ menselijke diploïde cellen. HBsAg is in een cultuur met een selectief medium van genetisch gemanipuleerde gistcellen geproduceerd.

Twinrix Paediatric biedt immuniteit tegen infectie met het HAV en HBV doordat het aanzet tot het aanmaken van specifieke anti-HAV en anti-HBs antistoffen.

Bescherming tegen hepatitis A en hepatitis B ontwikkelt zich binnen 2-4 weken. In klinische onderzoeken zijn 1 maand na de eerste dosis bij 89% van de personen specifieke humorale antistoffen tegen hepatitis A waargenomen en bij 100% 1 maand na de derde dosis (d.w.z. maand 7). Specifieke humorale antistoffen tegen hepatitis B werden na de eerste dosis bij 67% van de volwassenen waargenomen en bij 100% na de derde dosis.

In twee langetermijn klinische studies zijn anti-HAV en anti-HBs antilichamen aangetoond tot 10 jaar bij kinderen in de leeftijd van 12-15 jaar en tot 5 jaar bij kinderen in de leeftijd van 1-11 jaar. Tien jaar na de start van een 0-, 1-, 6-maanden schema van Twinrix Paediatric bij kinderen in de leeftijd van 12-15 jaar hadden alle onderzochte personen een antilichaamrespons van ≥ 15 mIU/ml anti-HAV antilichamen en 85% had anti-HBs antilichamen ≥ 10 mIU/ml.

Vijf jaar na de start van een 0-, 1-, 6-maanden schema van Twinrix Paediatric bij kinderen in de leeftijd van 1-11 jaar hadden alle onderzochte personen een antilichaamrespons van ≥ 15 mIU/ml anti - HAV antilichamen en 97% had anti-HBs antilichamen ≥ 10 mIU/ml.

De kinetiek van de afname in anti-HAV en anti-HBs antilichamen bleken vergelijkbaar met die van de monovalente vaccins.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor vaccins is geen beoordeling van de farmacokinetische eigenschappen vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op algemene veiligheidsstudies (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Water voor injectie

Voor adjuvantia, zie rubriek 2

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C)

Niet invriezen.

In de originele verpakking bewaren teneinde tegen licht te beschermen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) met plunjerstopper (butylrubber).

Verpakkingen à 1, 3 en 10.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tijdens bewaring kan een fijne witte neerslag en helder supernatans worden waargenomen.

Het vaccin dient vóór toediening goed te worden geschud om een homogene troebele witte suspensie te verkrijgen, en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of verandering van het fysiek uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, vernietig het vaccin dan.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/029/003
EU/1/97/029/004
EU/1/97/029/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 februari 1997
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 10 februari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Twinrix Paediatric, suspensie voor injectie in voorgevulde injectiespuit
Hepatitis A (geïnactiveerd) en hepatitis B (rDNA)(HAB) vaccin (geadsorbeerd).

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Hepatitis A virus (geïnactiveerd) ^{1,2}	360 ELISA eenheden
Hepatitis B oppervlakte-antigeen ^{3,4}	10 microgram

¹ Geproduceerd op humane diploïde (MRC-5) cellen

² Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd 0,025 milligram Al³⁺

³ Geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) met behulp van recombinant DNA technologie

⁴ Geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat 0,2 milligram Al³⁺

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in voorgevulde injectiespuit.
Troebele, witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Twinrix Paediatric kan worden gebruikt bij niet beschermde zuigelingen, kinderen en adolescenten vanaf 1 jaar tot en met 15 jaar die risico lopen op zowel infectie van hepatitis A en hepatitis B.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- *Dosering*

De dosis van 0,5 ml (360 ELISA eenheden HA/10µg HBsAg) wordt aanbevolen bij zuigelingen, kinderen en adolescenten vanaf de leeftijd van 1 jaar tot en met 15 jaar.

- *Schema voor primaire vaccinatie*

De standaardkuur voor primaire vaccinatie met Twinrix Paediatric bestaat uit drie doses, waarbij de eerste wordt toegediend op een zelf gekozen datum, de tweede één maand later en de derde zes maanden na toediening van de eerste dosis. Het aanbevolen schema dient te worden gevolgd. Als met vaccinatie is begonnen, dient het primaire vaccinatieschema afgemaakt worden met hetzelfde vaccin.

- Booster-dosis

In situaties waar een booster-dosis van hepatitis A en/of hepatitis B gewenst is kan een monovalent of gecombineerd vaccin worden gegeven. De veiligheid en immunogeniteit van Twinrix Paediatric toegediend als een booster-dosis na het primaire drie doses schema is niet geëvalueerd.

De anti-HBs en anti-HAV antistoftiters die werden waargenomen na een primaire vaccinatiëkuur met het gecombineerde vaccin liggen in dezelfde grootteorde als waargenomen na een vaccinatie met de monovalente vaccins. Algemene richtlijnen voor boostervaccinatie kunnen derhalve worden afgeleid uit ervaring met de monovalente vaccins zijn als volgt.

Hepatitis B

De noodzaak voor een hervaccinatie met het hepatitis B vaccin bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatiëkuur ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatieprogramma's is een aanbeveling voor hervaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. hemodialyse of immuungecompromitteerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van ≥ 10 IU/l zeker te stellen.

Hepatitis A

Het is nog niet geheel vastgesteld of immunocompetente personen die hebben gereageerd op een hepatitis A vaccinatie(s) een hervaccinatie nodig hebben omdat bescherming bij afwezigheid van aantoonbare antilichamen gegarandeerd kan worden door immunologisch geheugen. Richtlijnen voor hervaccinatie zijn gebaseerd op de aanname dat voor bescherming antilichamen vereist zijn. In omstandigheden dat hervaccinatie met zowel hepatitis A en hepatitis B gewenst is, kan Twinrix Paediatric worden gegeven. Aan personen die een primaire kuur met Twinrix Paediatric voltooiden, kan als alternatief een hervaccinatiedosis met de afzonderlijke vaccins worden toegediend.

Wijze van toediening

Twinrix Paediatric is bedoeld voor intramusculaire injectie, bij voorkeur in de regio deltoidea bij adolescenten en kinderen en bij zuigelingen in het anterolaterale deel van het dijbeen.

Bij patiënten met trombocytopenie of een neiging tot bloedingen kan het vaccin bij uitzondering subcutaan worden toegediend. Echter, deze wijze van toediening kan resulteren in een suboptimale immuunrespons op het vaccin (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen of neomycine.

Overgevoeligheid na eerdere toediening van hepatitis A en/of hepatitis B vaccins.

Men dient te wachten met de toediening van Twinrix Paediatric bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie, in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan van verschillende neurologische klachten zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-klonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Het is mogelijk dat personen zich bevinden in de incubatie-periode van een HA of HB infectie op het moment van vaccinatie. Niet bekend is of Twinrix Paediatric in dergelijke gevallen HA of HB zal voorkomen.

Het vaccin biedt geen bescherming tegen infecties die worden veroorzaakt door andere agentia, zoals hepatitis C en hepatitis E, of andere ziekteverwekkers waarvan bekend is dat ze de lever infecteren.

Twinrix Paediatric wordt ontraden voor profylaxe na infectie (bijvoorbeeld na een prikaccident).

Er is geen onderzoek verricht bij patiënten met een aangetast immuunsysteem. Bij hemodialyse-patiënten, patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen of patiënten met een aangetast immuunsysteem is het mogelijk dat de verwachte respons niet wordt verkregen na de primaire vaccinatiekuur. Het kan zijn dat het bij deze patiënten vereist is extra doses vaccin toe te dienen; ondanks dat kan het zijn dat er bij immuungecompromitteerde personen een onvoldoende respons wordt waargenomen.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, dienen te allen tijde adequate medische behandeling en medisch toezicht direct aanwezig te zijn in het geval dat er zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Aangezien intradermale injectie of intramusculaire toediening in de bilspier kan resulteren in een suboptimale reactie op het vaccin, dienen deze toedieningswegen te worden vermeden. Echter, bij wijze van uitzondering kan Twinrix Paediatric subcutaan worden toegediend aan personen met trombocytopenie of bloedingsneigingen, aangezien intramusculaire injectie bij deze personen bloedingen kan veroorzaken (zie rubriek 4.2).

TWINRIX PAEDIATRIC MAG IN GEEN GEVAL INTRAVENEUS WORDEN TOEGEDIEND.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens verzameld over de gelijktijdige toediening van Twinrix Paediatric met specifiek hepatitis A immunoglobuline of hepatitis B immunoglobuline. Bij gelijktijdige toediening van het monovalente hepatitis A en hepatitis B vaccin met het specifieke immunoglobuline is echter geen invloed op de seroconversie waargenomen, alhoewel dit kan leiden tot lagere antistoftiters.

Twinrix Paediatric kan gelijktijdig met het Humaan Papillomavirus (HPV) vaccin worden gegeven. Toediening van Twinrix Paediatric tegelijkertijd met Cervarix (HPV vaccin) heeft geen klinisch relevante interferentie met de antilichaamrespons tegen HPV en hepatitis-A-antigenen aangetoond. De geometrische gemiddelde antilichaamtiter anti-HBs waren lager bij gelijktijdige toediening, maar de klinische significantie van deze uitkomst is niet bekend, omdat het percentage seroprotectie onveranderd blijft. Het aantal personen dat een anti-HBs ≥ 10 mIU/ml bereikte was 98,3% bij gelijktijdige vaccinatie en 100% voor Twinrix alleen.

Er is alleen specifiek onderzoek gedaan naar de gelijktijdige toediening van Twinrix Paediatric met Cervarix. Het wordt aangeraden andere vaccins dan Cervarix niet op hetzelfde moment met Twinrix Paediatric toe te dienen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het effect van Twinrix Paediatric op de embryofetale, perinatale en postnatale overleving en de ontwikkeling is onderzocht bij ratten. Dit onderzoek heeft geen directe of indirecte schadelijke effecten aangetoond op het gebied van vruchtbaarheid, zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of postnatale ontwikkeling.

Het effect van Twinrix Paediatric op de embryofetale, perinatale en postnatale overleving en ontwikkeling is niet prospectief onderzocht in klinisch onderzoek.

Uit de uitkomsten van een beperkt aantal zwangerschappen bij met Twinrix Paediatric gevaccineerde vrouwen bleken geen bijwerkingen op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/de pasgeborene. Hoewel het niet de verwachting is dat recombinant hepatitis-B-virus oppervlakte-antigeen bijwerkingen zal hebben op de zwangerschap of de foetus, wordt aanbevolen vaccinatie uit te stellen tot na de bevalling, tenzij er een urgente noodzaak is om de moeder te beschermen tegen een hepatitis-B-infectie.

Borstvoeding

Het is onbekend of Twinrix Paediatric in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van Twinrix Paediatric in moedermelk is niet in dierstudies bestudeerd. Bij het nemen van de beslissing om borstvoeding te continueren/discontinueren of de therapie met Twinrix Paediatric te continueren/discontinueren moet rekening worden gehouden met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de Twinrix Paediatric therapie voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Twinrix Paediatric heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

- Klinisch onderzoek

Het veiligheidsprofiel dat hieronder wordt weergegeven is gebaseerd op gegevens van ongeveer 800 personen.

Frequenties worden als volgt gerapporteerd:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
Zeldzaam	$\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$
Zeer zeldzaam:	$< 1/10.000$

* verwijst naar bijwerkingen die zijn gezien tijdens klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd met de formulering voor volwassenen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: lymfadenopathie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: suf voelen, hoofdpijn

Zelden: hypo-esthesie*, paresthesie*, duizeligheid

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: gastro-intestinale symptomen, nausea

Soms: diarree, braken, abdominale pijn

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: rash

Zelden: urticaria, pruritus*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: myalgie*

Zelden: artralgie*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: verminderde eetlust

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: bovenste luchtweginfectie*

Bloedvataandoeningen:

Zelden: hypotensie*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: pijn en roodheid op de injectieplaats

Vaak: zwelling op de injectieplaats, injectieplaatsreacties (zoals blauwe plek), vermoeidheid, malaise, koorts ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)

Zelden: influenza-achtige ziekte*, koude rillingen*

Psychische stoornissen:

Vaak: prikkelbaarheid

- Postmarketing surveillance

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd met Twinrix of met monovalent hepatitis-A- of -B-vaccins van GlaxoSmithKline:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Trombocytopenie, trombocytopenische purpura

Zenuwstelselaandoeningen:

Encefalitis, encefalopathie, neuritis, neuropathie, paralyse, convulsies

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Angioneurotisch oedeem, lichen planus, erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Artritis, spierzwakte

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Meningitis

Bloedvataandoeningen:

Vasculitis

Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylaxie, allergische reacties inclusief anafylactoïde reacties en op serumziekte lijkende ziekte

Na wijdverbreid gebruik van de monovalente hepatitis A en/of hepatitis B vaccins werden de volgende bijwerkingen gemeld met een tijdsrelatie tot vaccinatie.

Onderzoeken:

Abnormale leverfunctietests

Zenuwstelselaandoeningen:

Multipele sclerose, myelitis, facialis verlamming, polyneuritis zoals Guillain-Barré-syndroom (met opstijgende paralyse), opticus neuritis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Onmiddellijke pijn en een stekend en branderig gevoel op de injectieplaats

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering gerapporteerd tijdens postmarketing surveillance. Bijwerkingen die zijn gerapporteerd na overdosering waren gelijk aan die, die werden gemeld na normale toediening van het vaccin.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hepatitis vaccins, ATC-code: J07BC20.

Twinrix Paediatric is een combinatievaccin dat geformuleerd is op basis van samenvoeging van bulkpreparaten van het gezuiverde, geïnactiveerde hepatitis A-virus (HA) en gezuiverd hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), apart geadsorbeerd op aluminiumhydroxide en aluminiumfosfaat. Het HA-virus wordt gekweekt in MRC₅ menselijke diploïde cellen. HBsAg is in een cultuur met een selectief medium van genetisch gemanipuleerde gistcellen geproduceerd.

Twinrix Paediatric biedt immuniteit tegen infectie met het HAV en HBV doordat het aanzet tot het aanmaken van specifieke anti-HAV en anti-HBs antistoffen.

Bescherming tegen hepatitis A en hepatitis B ontwikkelt zich binnen 2-4 weken. In klinische onderzoeken zijn 1 maand na de eerste dosis bij 89% van de personen specifieke humorale antistoffen tegen hepatitis A waargenomen en bij 100% 1 maand na de derde dosis (d.w.z. maand 7). Specifieke humorale antistoffen tegen hepatitis B werden na de eerste dosis bij 67% van de volwassenen waargenomen en bij 100% na de derde dosis.

In twee langetermijn klinische studies zijn anti-HAV en anti-HBs antilichamen aangetoond tot 10 jaar bij kinderen in de leeftijd van 12-15 jaar en tot 5 jaar bij kinderen in de leeftijd van 1-11 jaar. Tien jaar na de start van een 0-, 1-, 6-maanden schema van Twinrix Paediatric bij kinderen in de leeftijd van 12-15 jaar hadden alle onderzochte personen een antilichaamrespons van ≥ 15 mIU/ml anti-HAV antilichamen en 85% had anti-HBs antilichamen ≥ 10 mIU/ml.

Vijf jaar na de start van een 0-, 1-, 6-maanden schema van Twinrix Paediatric bij kinderen in de leeftijd van 1-11 jaar hadden alle onderzochte personen een antilichaamrespons van ≥ 15 mIU/ml anti - HAV antilichamen en 97% had anti-HBs antilichamen ≥ 10 mIU/ml.

De kinetiek van de afname in anti-HAV en anti-HBs antilichamen bleken vergelijkbaar met die van de monovalente vaccins.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Voor vaccins is geen beoordeling van de farmacokinetische eigenschappen vereist.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op algemene veiligheidsstudies (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie.

Voor adjuvantia, zie rubriek 2

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen wordengemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C)

Niet invriezen.

In de originele verpakking bewaren teneinde tegen licht te beschermen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde injectiespuit (type I glas) met plunjerstopper (butylrubber

Verpakkingen à 1, 10 en 50 met en zonder naalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tijdens bewaren kan een wit neerslag en helder supernatans worden waargenomen.

Het vaccin dient vóór toediening goed te worden geschud om een homogene troebele witte suspensie te verkrijgen, en visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of verandering van het fysiek uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, vernietig het vaccin dan.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/97/029/001
EU/1/97/029/002
EU/1/97/029/006
EU/1/97/029/007
EU/1/97/029/008
EU/1/97/029/009
EU/1/97/029/010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 februari 1997
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 10 februari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.