

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Twinrix Kinder, Suspension zur Injektion in Fertigspritze bzw. Suspension zur Injektion Hepatitis-A (inaktiviert)- und Hepatitis-B (rDNA) (HAB)-Impfstoff (adsorbiert)

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Dosis (0,5 ml) enthält:  
 Hepatitis-A-Virus (inaktiviert)<sup>1, 2</sup>  
 360 ELISA-Einheiten  
 Hepatitis-B-Oberflächenantigen<sup>3, 4</sup>  
 10 Mikrogramm

- <sup>1</sup> Hergestellt in humanen, diploiden (MRC-5) Zellen
- <sup>2</sup> Adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid 0,025 Milligramm Al<sup>3+</sup>
- <sup>3</sup> Hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) durch rekombinante DNA-Technologie
- <sup>4</sup> Adsorbiert an Aluminiumphosphat 0,2 Milligramm Al<sup>3+</sup>

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Suspension zur Injektion in Fertigspritze bzw. Suspension zur Injektion.  
 Leicht milchig-weiße Suspension

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Twinrix Kinder ist indiziert bei Kleinkindern, Kindern und Heranwachsenden ab vollendetem 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 16. Lebensjahr, bei denen ein erhöhtes Infektionsrisiko für eine Hepatitis-A- wie auch Hepatitis-B-Infektion besteht.

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

*Dosierungshinweise*

– Dosierung

Für Kleinkinder, Kinder und Heranwachsende bis zum vollendeten 16. Lebensjahr beträgt die empfohlene Dosis 0,5 ml.

– Grundimmunisierungsschema

Der Standardimpfplan für die Grundimmunisierung mit Twinrix Kinder besteht aus drei Impfdosen, wobei die erste Dosis am Termin der Wahl, die zweite Dosis einen Monat später und die dritte sechs Monate nach der ersten Dosis verabreicht wird.

Das empfohlene Impfschema sollte eingehalten werden. Einmal begonnen, sollte die Grundimmunisierung mit dem gleichen Impfstoff zu Ende geführt werden.

– Auffrischimpfung

Gegenwärtig liegen Langzeitdaten über die Persistenz der Antikörper bis zu 48 Monaten nach der Impfung mit Twinrix Kinder vor. Die nach einer Grundimmunisierung mit dem Kombinationsimpfstoff beobachteten Anti-HBs- und Anti-HAV-Antikörperwerte liegen jedoch in der gleichen Größenordnung wie nach der Impfung mit den jeweiligen monovalenten Impfstoffen. Auch die Kinetik in der Antikörperabnahme ist vergleichbar. Daher lassen sich die allgemeinen Richtlinien für die Auffrischimpfung aus den Erfahrungs-

werten mit den monovalenten Impfstoffen ableiten.

Hepatitis B

Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung mit einem Hepatitis-B-Impfstoff für gesunde Personen, die eine erfolgreiche Grundimmunisierung erhalten haben, ist nicht etabliert. Jedoch schließen zurzeit einige offizielle Impfprogramme eine Empfehlung einer Auffrischimpfung mit einem Hepatitis-B-Impfstoff mit ein und diese sollten befolgt werden.

Für einige Personen- oder Patientengruppen, die gegenüber HBV exponiert sind (z. B. Hämodialyse oder immunsupprimierte Patienten) sollte vorsorglich kontinuierlich ein protektiver Antikörperspiegel (Anti-HBs) von  $\geq 10$  IU/l gesichert werden.

Hepatitis A

Es ist noch nicht völlig etabliert, ob immunkompetente Personen, welche auf eine Hepatitis-A-Impfung angesprochen haben, eine Auffrischimpfung als Schutz benötigen, da sie auch bei nicht nachweisbaren Antikörpern möglicherweise durch das immunologische Gedächtnis geschützt sind. Richtlinien für Auffrischimpfungen beruhen auf der Annahme, dass für einen Schutz ein bestimmter Antikörperspiegel notwendig ist. Für Anti-HAV-Antikörper wird vorausgesagt, dass sie mindestens 10 Jahre persistieren.

Wenn eine Auffrischimpfung sowohl für Hepatitis A als auch für Hepatitis B gewünscht wird, kann Twinrix Kinder verabreicht werden. Alternativ können Personen, die mit Twinrix Kinder grundimmunisiert wurden, auch eine Auffrischimpfung mit den entsprechenden monovalenten Impfstoffen erhalten.

*Art der Anwendung*

Twinrix Kinder wird intramuskulär injiziert, bei Heranwachsenden und Kindern vorzugsweise in die Deltoideusregion, bei Kleinkindern und im frühen Kindesalter in die anterolaterale Oberschenkelregion.

Bei Patienten mit Thrombozytopenie oder hämorrhagischer Diathese darf der Impfstoff ausnahmsweise subkutan appliziert werden. Diese Art der Verabreichung kann jedoch zu einer suboptimalen Immunantwort führen (siehe Abschnitt 4.4).

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder Neomycin.

Überempfindlichkeitsreaktionen nach früherer Verabreichung von Hepatitis-A- und/oder Hepatitis-B-Impfstoffen.

Im Falle einer akuten, mit hohem Fieber einhergehenden Erkrankung sollte die Impfung mit Twinrix Kinder auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Es ist möglich, dass sich der Impfling zum Zeitpunkt der Impfung in der Inkubationsphase einer Hepatitis-A- oder -B-Infektion befindet. Es ist nicht bekannt, ob Twinrix Kinder in diesem Fall eine Hepatitis A bzw. Hepatitis B verhindern kann.

Der Impfstoff verhindert keine Infektionen durch andere Viren, z. B. Hepatitis C und E, oder sonstige Erreger, die als Ursache von Leberinfektionen bekannt sind.

Twinrix Kinder wird nicht zur postexpositionellen Prophylaxe (z. B. nach Nadelstich-Verletzungen) empfohlen.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Immunität ist der Impfstoff noch nicht untersucht worden. Bei Hämodialysepatienten und Personen mit Störungen des Immunsystems wird nach der Grundimmunisierung unter Umständen kein ausreichender Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörperwert erreicht, so dass in diesen Fällen die Gabe weiterer Impfdosen erforderlich sein kann.

Wie bei allen Injektionsimpfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Gabe des Impfstoffes entsprechende Möglichkeiten der medizinischen Behandlung und Überwachung stets sofort verfügbar sein.

Da eine intradermale Injektion oder intramuskuläre Verabreichung in den Gesäßmuskel zu einem suboptimalen Impferfolg führen könnte, sollten diese Injektionswege vermieden werden. Bei Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen kann Twinrix Kinder jedoch ausnahmsweise subkutan injiziert werden, da es in diesen Fällen nach intramuskulärer Gabe zu Blutungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).

TWINRIX KINDER DARF UNTER KEINEN UMSTÄNDEN INTRAVASAL INJIZIERT WERDEN.

In der Herstellung dieses Arzneimittels wurde Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung) verwendet und Spuren hiervon sind im Endprodukt vorhanden. Darauf können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Verabreichung von Twinrix Kinder mit spezifischem Hepatitis-A- oder Hepatitis-B-Immunglobulin vor. Bei gleichzeitiger Verabreichung von monovalentem Hepatitis-A- bzw. Hepatitis-B-Impfstoff mit spezifischen Immunglobulinen wurde jedoch kein Einfluss auf die Serokonversionsrate beobachtet, auch wenn dies zu geringeren Antikörperwerten führen könnte.

Obwohl die gleichzeitige Gabe von Twinrix Kinder und anderen Impfstoffen nicht spezifisch untersucht wurde, sind keine Interaktionen zu erwarten, sofern verschiedene Spritzen und Injektionsstellen verwendet werden.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

*Schwangerschaft*

Für Twinrix Kinder liegen keine klinischen Daten für die Anwendung bei Schwangeren vor.

Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Wie bei allen inaktivierten Impfstoffen ist jedoch

keine Schädigung des Fötus zu erwarten. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Twinrix Kinder in die Muttermilch übergeht. Bei Tieren wurde dies nicht untersucht. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortgeführt bzw. unterbrochen wird oder die Immunisierung mit Twinrix Kinder fortgeführt bzw. unterbrochen wird, sollte der Vorteil des Stillens für das Kind gegenüber dem Nutzen einer Impfung mit Twinrix Kinder für die Mutter abgewogen werden.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Twinrix Kinder hat keine oder nur eine unwesentliche Auswirkung auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen.

### 4.8 Nebenwirkungen

- Die in klinischen Studien mit Twinrix Kinder am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Schmerzen, Rötung und Schwellung.
- Während der Anwendungserfahrung nach der Zulassung sind im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung folgende unerwünschte Ereignisse berichtet worden.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura, Lymphadenopathie

#### Erkrankungen des Immunsystems:

Allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen und Reaktionen ähnlich der Serumkrankheit

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Appetitmangel

#### Erkrankungen des Nervensystems:

Synkope, Schwindel, Parästhesien, Krampfanfälle

#### Gefäßkrankungen:

Hypotonie

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Grippeähnliche Symptome, Mattigkeit, Unwohlsein

#### Untersuchungen:

Veränderte Leberfunktionstests

- Nach breiter Anwendung der monovalenten Hepatitis-A- und/oder Hepatitis-B-Impfstoffe wurden im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung die folgenden zusätzlichen unerwünschten Ereignisse berichtet.

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Meningitis

#### Erkrankungen des Nervensystems:

Multiple Sklerose, Myelitis, Gesichtslähmung, Polyneuritis wie Guillain-Barré-Syndrom (mit aufsteigenden Lähmungen), Enzephalitis, Enzephalopathie

#### Augenerkrankungen:

Optikusneuritis

#### Gefäßkrankungen:

Vaskulitis

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Erythema exsudativum multiforme

### 4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung sind nicht bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hepatitis-Impfstoffe, ATC-Code J07BC20.

Der Kombinationsimpfstoff Twinrix Kinder wird hergestellt durch Mischen der Präparate aus gereinigten, inaktivierten Hepatitis-A-(HA)-Viren und gereinigtem Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg), die vorher getrennt an Aluminiumhydroxid bzw. Aluminiumphosphat adsorbiert wurden. Das HA-Virus wird in humanen, diploiden MRC-5-Zellen vermehrt. HBsAg wird durch Kultur gentechnisch veränderter Hefezellen in einem selektiven Medium hergestellt.

Twinrix Kinder verleiht eine Immunität gegenüber der HAV- und HBV-Infektion, indem es die Bildung spezifischer Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörper anregt.

Der Schutz gegen Hepatitis A und Hepatitis B entwickelt sich normalerweise innerhalb von 2–4 Wochen nach der dritten Impfung. In den klinischen Studien wurden spezifische Antikörper gegen Hepatitis A bei etwa 89 % der Geimpften einen Monat nach der ersten Dosis und bei 100 % einen Monat nach der dritten Dosis (d. h. Monat 7) beobachtet. Spezifische Antikörper gegen Hepatitis B wurden bei 67 % der Geimpften nach der ersten und bei etwa 100 % nach der dritten Dosis festgestellt.

In einer Langzeitstudie bestanden bei den meisten Geimpften Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörper bis zu 48 Monate nach der Grundimmunisierung mit Twinrix Kinder fort. Der Abfall der Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörper war vergleichbar dem nach Gabe von Einzelimpfstoffen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Bewertung der Pharmakokinetik ist bei Impfstoffen nicht erforderlich.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse nicht-klinischer Studien zur Sicherheit deuten nicht auf eine besondere Gefährdung des Menschen hin.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Phenoxyethanol  
Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke  
Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Ergebnisse aus Kompatibilitätsstudien vorliegen, sollte dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C–8° C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Stopfen (aus Butylgummi). Packungsgrößen zu 1, 10 oder 50 mit oder ohne Nadeln.

0,5 ml Suspension in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (aus Butylgummi). Packungsgrößen zu 1, 3 und 10.

Nicht alle Packungsgrößen sind verfügbar.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Bei Lagerung kann sich ein feiner weißer Bodensatz mit einem klaren, farblosen Überstand bilden.

Das Behältnis mit dem Impfstoff ist kräftig zu schütteln, bis eine leicht milchig-weiße Suspension entsteht, und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/029/001  
EU/1/97/029/002  
EU/1/97/029/003  
EU/1/97/029/004  
EU/1/97/029/005  
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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. 02. 1997/28. 08. 2006

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2006

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
80700 München  
Service Tel.: 0800 1 22 33 55  
Service Fax: 0800 1 22 33 66  
e-mail: produkt.info@gsk.com  
http://www.glaxosmithkline.de

**13. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND**

EU/1/97/029/001  
1 Fertigspritze (ohne Nadel)  
EU/1/97/029/002  
10 Fertigspritzen (ohne Nadeln)

PAE 7305

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin