

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twinrix Erwachsene, Suspension zur Injektion in Fertigspritze bzw. Suspension zur Injektion

Inaktivierter Hepatitis-A- und rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff, adsorbiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (1 ml) enthält:

Inaktiviertes Hepatitis-A-Virus*

720 ELISA-Einheiten

Rekombinantes Hepatitis-B-Oberflächenantigen (S-Protein)** 20 Mikrogramm

* adsorbiert an Aluminiumhydroxid
Gesamt: 0,05 Milligramm Al³⁺

** adsorbiert an Aluminiumphosphat
Gesamt: 0,4 Milligramm Al³⁺
und hergestellt durch die Kultur gentechnisch modifizierter Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

Für Hilfsstoffe siehe 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in Fertigspritze bzw. Suspension zur Injektion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Twinrix Erwachsene ist indiziert bei Erwachsenen sowie bei Jugendlichen ab dem 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 Erwachsene und Heranwachsende ab dem vollendeten 16. Lebensjahr beträgt die empfohlene Dosis 1,0 ml.

– Grundimmunisierungsschema

Der Standardimpfplan für die Grundimmunisierung mit Twinrix Erwachsene 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.

In Ausnahmefällen, wo eine Reise innerhalb eines Monats oder noch später nach Anfang der Grundimmunisierung geplant wird, jedoch nicht genügend Zeit zur Vervollständigung der Immunisierung nach dem Schema 0–1–6 Monate zur Verfügung steht, kann bei Erwachsenen ein Schema mit drei i.m. Injektionen am Tag 0, 7 und 21 angewendet werden. Bei Anwendung dieses Schemas wird eine vierte Dosis 12 Monate nach der ersten Impfung empfohlen.

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

– Auffrischimpfung

Gegenwärtig liegen Langzeitdaten über das Persistieren der Antikörper bis zu 60 Monate nach der Impfung mit Twinrix Erwachsene vor. Die nach einer Grundimmunisierung mit dem Kombinationsimpfstoff beobachteten

Anti-HBs- und Anti-HAV-Antikörpertiter 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 Erfahrungswerten mit den monovalenten Impfstoffen ableiten.

Hepatitis B

Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung mit einem Hepatitis-B-Impfstoff für gesunde Personen, die eine abgeschlossene 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 respektiert werden.

Für einige Personen- oder Patientengruppen, die gegenüber HBV exponiert sind (z. B. Hämodialyse- oder immunsupprimierte Patienten), sollte eine vorsorgliche Haltung in Betracht gezogen werden, um einen protektiven Antikörperspiegel ≥ 10 IU/l zu sichern.

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 zehn Jahre fortbestehen.

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

Art der Anwendung

Twinrix Erwachsene wird intramuskulär injiziert, vorzugsweise in die Deltoideusregion.

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 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Twinrix Erwachsene sollte nicht bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile des Impfstoffes verabreicht werden und ebenfalls nicht bei Personen, die nach früherer Verabreichung von Twinrix Erwachsene oder des monovalenten Hepatitis-A- oder -B-Impfstoffes Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben.

Wie bei allen anderen Impfstoffen sollte auch bei Twinrix Erwachsene die Impfung im Falle einer akuten, mit hohem Fieber einhergehenden Erkrankung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Möglichkeit, dass sich der Impfling zum Zeitpunkt der Impfung in der Inkubationsphase einer Hepatitis-A- oder -B-Infektion befindet, ist nicht auszuschließen. Es ist nicht bekannt, ob Twinrix Erwachsene 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 Erwachsene 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-Titer erreicht, so dass in diesen Fällen die Gabe weiterer Impfdosen erforderlich sein kann.

Es wurden eine Reihe von Faktoren beobachtet, die die Immunantwort auf Hepatitis-B-Impfstoffe verringern. Zu diesen Faktoren gehören: höheres Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht, Rauchen, die Art und Weise der Verabreichung des Impfstoffes und einige vorbestehende chronische Erkrankungen. Bei den Patienten, bei denen das Risiko besteht, dass keine Seroprotektion nach dem vollständigen Impfschema von Twinrix Erwachsene erreicht wird, sollte eine serologische Überprüfung in Betracht gezogen werden. Bei Personen, die keine oder eine nicht ausreichende Immunantwort nach erfolgter vollständiger Impfung zeigen, sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen erwogen werden.

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 Erwachsene jedoch ausnahmsweise subkutan injiziert werden, da es in diesen Fällen nach intramuskulärer Gabe zu Blutungen kommen kann.

TWINRIX ERWACHSENE DARF UNTER KEINEN UMSTÄNDEN INTRAVASAL INJIZIERT WERDEN.

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

Wie bei jedem Impfstoff besteht die Möglichkeit, dass nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort aufgebaut wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Verabreichung von Twinrix Erwachsene 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 Serokonversion beobachtet.

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

Es ist damit zu rechnen, dass bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder mit Immundefizienz möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt wird.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Einfluss von Twinrix Erwachsene auf die Fötalentwicklung ist nicht untersucht worden. Wie bei allen inaktivierten Impfstoffen ist jedoch keine Schädigung des Fötus zu erwarten. Eine Anwendung von Twinrix Erwachsene während der Schwangerschaft sollte nur bei Vorliegen eines eindeutigen Risikos für eine Hepatitis-A- oder -B-Infektion erfolgen.

Stillzeit

Die Auswirkung der Verwendung von Twinrix Erwachsene in der Stillperiode auf den gestillten Säugling ist klinisch noch nicht untersucht worden. Twinrix Erwachsene sollte daher bei stillenden Müttern mit Vorsicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

- Die in kontrollierten klinischen Studien mit Twinrix Erwachsene am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Rötung und Schwellung.

In einer Vergleichsstudie wurde festgestellt, dass sich die Häufigkeit der berichteten unerwünschten Ereignisse nach der Gabe von Twinrix Erwachsene nicht von der Häufigkeit der berichteten unerwünschten Ereignisse nach der Gabe der monovalenten Impfstoffe unterscheidet.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig:	≥ 10 %
Häufig:	≥ 1 % bis < 10 %
Gelegentlich:	≥ 0,1 % bis < 1 %
Selten:	≥ 0,01 % bis < 0,1 %
Sehr selten:	< 0,01 %

Allgemeinreaktionen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit Twinrix Erwachsene auftreten können, sind:

Gesamter Körper:

Sehr häufig: Mattigkeit
Häufig: Kopfschmerzen, Unwohlsein
Gelegentlich: Fieber

Gastro-Intestinal-Trakt:

Häufig: Übelkeit
Gelegentlich: Erbrechen

In einer klinischen Studie, in der Twinrix Erwachsene nach dem Impfschema 0, 7, 21 Tage verabreicht wurde, ist über Allgemeinreaktionen in der gleichen Häufigkeit wie oben berichtet worden. Ausnahme waren Kopfschmerzen, die sehr häufig auftraten. Nach der vierten Impfung, die 12 Monate nach der ersten gegeben wurde, traten systemische Nebenwirkungen in einer vergleichbaren Häufigkeit auf wie nach dem Impfschema 0, 7, 21.

- Während der Anwendungserfahrung nach der Zulassung sind im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung folgende unerwünschte Ereignisse berichtet worden.

Gesamter Körper:

Sehr selten: grippeähnliche Symptome (wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen), Mattigkeit, allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen unter dem Bild einer Serumkrankheit

Herz-Kreislauf-System:

Sehr selten: Synkopen, Hypotonie

Zentrales und peripheres Nervensystem:

Sehr selten: Schwindel, Parästhesien

Gastro-Intestinal-Trakt:

Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen, Appetitmangel, Durchfall, Bauchschmerzen

Hepatobiliäres System:

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen

Neurologische Beschwerden:

Sehr selten: Krampfanfälle

Thrombozyten und Blutgerinnungssystem:

Sehr selten: Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura

Haut und Hautanhangsgebilde:

Sehr selten: Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria

Leukozyten und retikuloendotheliales System:

Sehr selten: Lymphadenopathie

- 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.

Zentrales und peripheres Nervensystem:

Sehr selten: Fälle von peripheren und/oder zentralen neurologischen Störungen, einschließlich multipler Sklerose, Optikusneuritis, Myelitis, Bell-Lähmung, Polyneuritis wie Guillain-Barré-Syndrom (mit aufsteigenden Lähmungen), Meningitis, Enzephalitis und Enzephalopathie

Haut und Hautanhangsgebilde:

Sehr selten: Erythema exsudativum multiforme

Gefäßsystem (extrakardial):

Sehr selten: Vaskulitis

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Hepatitis-Impfstoffe, ATC-Code JO7BC.

Der Kombinationsimpfstoff Twinrix Erwachsene wird durch Pooling von Präparaten aus gereinigten, inaktivierten Hepatitis-A(HA)-Viren und gereinigtem Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) als getrennte Adsorbate auf Aluminiumhydroxid und Aluminiumphosphat hergestellt. Das HA-Virus wird in humanen, diploiden MRC5-Zellen vermehrt. HBsAg wird durch Kultur gentechnisch veränderter Hepazellen in einem selektiven Medium hergestellt.

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

Der Schutz gegen Hepatitis A und Hepatitis B entsteht innerhalb von 2 bis 4 Wochen. In den klinischen Studien wurden spezifische humorale Antikörper gegen Hepatitis A bei etwa 95 % der Erwachsenen einen Monat nach der ersten Dosis und bei 100 % einen Monat nach der dritten Dosis (d. h. Monat 7) beobachtet. Spezifische humorale Antikörper gegen Hepatitis B wurden bei 70 % der Erwachsenen nach der ersten und bei etwa 99 % nach der dritten Dosis festgestellt.

Das bei Erwachsenen vorgesehene 0–7–21-Tage-Impfschema mit einer vierten Dosis nach 12 Monaten ist für Ausnahmefälle bestimmt. In einer klinischen Studie, in der dieses Impfschema zur Anwendung kam, wurden innerhalb von ein bzw. fünf Wochen nach der dritten Dosis bei 82 bzw. 85 % der Impflinge schützende HBsAg-Antikörperspiegel erzielt. Drei Monate nach der ersten Dosis konnten schützende Antikörper gegen Hepatitis B bei 95,1 % der Geimpften beobachtet werden.

Seropositiv gegen Hepatitis A waren 100 %, 99,5 % und 100 % der Impflinge einen, zwei bzw. drei Monate nach der ersten Impfdosis. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei allen Impflingen schützende HBsAg-Antikörperspiegel nachgewiesen, alle waren gegen Hepatitis-A-Antikörper seropositiv.

In zwei Langzeitstudien an Erwachsenen wurde bei der Mehrheit der Geimpften das Fortbestehen von Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörpern bis zu 60 Monate nach der Grundimmunisierung mit Twinrix Erwachsene bestimmt. Der Abfall der Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörper war gleichartig dem nach Einzelimpfstoffen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Bewertung der Pharmakokinetik ist bei Impfstoffen nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse herkömmlicherweise durchgeführter präklinischer Studien zur Sicherheit deuten nicht auf eine besondere Gefährdung des Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Aluminiumhydroxid
Aluminiumphosphat
Formaldehyd
Neomycinsulfat
Phenoxyethanol
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Lagerung bei +2°C bis +8°C (im Kühlschrank).

Nicht einfrieren.

Um vor Licht zu schützen, bitte in der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Suspension in Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbendichtungsstopfen (aus Butylgummi) mit oder ohne Nadel/Kanüle in Packungsgrößen zu 1, 10 oder 25.

1 ml Suspension zur Injektion in Glasfläschchen (Glas Typ I) mit Stopfen (aus Butylgummi) in Packungsgrößen zu 1, 10 oder 25.

Nicht alle Packungsgrößen sind verfügbar.

6.6 Hinweise für die Handhabung

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 milchige, weiße Suspension entsteht, und per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder Zustandsveränderungen zu untersuchen. Bei Abweichungen im Aussehen des Inhalts den Impfstoff verwerfen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart, Belgien
Tel.: +32(0)2 656 8111
Fax: +32(0)2 656 8000
Telex: 63251 SB BIO B

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/96/020/001
EU/1/96/020/002
EU/1/96/020/003
EU/1/96/020/004
EU/1/96/020/005
EU/1/96/020/006
EU/1/96/020/007
EU/1/96/020/008
EU/1/96/020/009

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20/09/1996

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2004

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. STOFF- ODER INDIKATIONSGRUPPE

Impfstoff

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT MEHR VERWENDETEN ARZNEIMITTELN

Keine

14. 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

15. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

EU/1/96/020/001
1 Fertigspritze (ohne Nadel)
EU/1/96/020/002
10 Fertigspritzen (ohne Nadeln)
EU/1/96/020/005
10 Glasfläschchen

PAE 4351

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf