

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twinrix Erwachsene,
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 (1 ml) enthält:
Hepatitis-A-Virus (inaktiviert)^{1, 2}
720 ELISA-Einheiten
Hepatitis-B-Oberflächenantigen^{3, 4}
20 Mikrogramm

¹ Hergestellt in humanen, diploiden (MRC-5) Zellen

² Adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid 0,05 Milligramm Al³⁺

³ Hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) durch rekombinante DNA-Technologie

⁴ Adsorbiert an Aluminiumphosphat 0,4 Milligramm Al³⁺

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 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, in denen eine Reise innerhalb eines Monats oder später nach Beginn 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 intramuskulären 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 die Persistenz der Antikörper bis zu 60 Monaten nach der Impfung mit Twinrix Erwachsene 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 Erfahrungswerten 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 ≥ 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 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 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 Erwachsene 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 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-Antikörperwert erreicht, so dass in diesen Fällen die Gabe weiterer Impfdosen erforderlich sein kann.

Es wurde eine Reihe von Faktoren beobachtet, die die Wahrscheinlichkeit einer 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 (siehe Abschnitt 4.2).

TWINRIX ERWACHSENE 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.

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 Serokonversionsrate beobachtet, auch wenn dies zu geringeren Antikörperwerten führen könnte.

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 möglich, dass bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder mit Immundefizienz keine ausreichende Immunantwort erzielt wird.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Twinrix Erwachsene 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 Erwachsene 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 Erwachsene fortgeführt bzw. unterbrochen wird, sollte der Vorteil des Stillens für das Kind gegenüber dem Nutzen einer Impfung mit Twinrix Erwachsene für die Mutter abgewogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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 uner-

wünschten Ereignisse nach der Gabe der monovalenten Impfstoffe unterscheidet. Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig: $\geq 10\%$
 Häufig: $\geq 1\%$ bis $< 10\%$
 Gelegentlich: $\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$
 Selten: $\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$
 Sehr selten: $< 0,01\%$

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

Erkrankungen des Nervensystems:
 Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
 Häufig: Übelkeit
 Gelegentlich: Erbrechen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
 Sehr häufig: Mattigkeit
 Häufig: Unwohlsein
 Gelegentlich: Fieber

In einer klinischen Studie, in der Twinrix Erwachsene nach dem Schnell-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 den Impfungen nach 0, 7, 21 Tagen.

- 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

Gefäßerkrankungen:
 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

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

Gefäßerkrankungen:
 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 Erwachsene 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 Erwachsene 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 94 % der Erwachsenen 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 70 % der Erwachsenen nach der ersten und bei etwa 99 % nach der dritten Dosis festgestellt.

Das für Erwachsene 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 bei 82 % der Impflinge 1 Woche bzw. bei 85 % der Impflinge 5 Wochen nach der dritten Dosis 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 Impfsdosis. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei allen Impflingen schützende HBsAg-Antikörperspiegel nachgewiesen und alle hatten Hepatitis-A-Antikörper.

In zwei Langzeitstudien an Erwachsenen bestanden bei den meisten Geimpften Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörper bis zu 60 Monate nach der Grundimmunisierung mit Twinrix Erwachsene 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

1 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Stopfen (aus Butylgummi). Packungsgrößen zu 1, 10 oder 25 mit oder ohne Nadeln.

1 ml Suspension in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (aus Butylgummi). Packungsgrößen zu 1, 10 und 25.

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/1/96/020/001
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 ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.09.1996/28.08.2006

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

PAE 7304

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin