

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twinrix™ Kinder, Injektionssuspension in einer Fertigspritze bzw. Injektionssuspension

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)^{1,2}
360 ELISA-Einheiten

Hepatitis-B-Oberflächenantigen^{3,4}
10 Mikrogramm

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

² Adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid 0,025 Milligramm Al³⁺

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

⁴ Adsorbiert an Aluminiumphosphat 0,2 Milligramm Al³⁺

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze bzw. Injektionssuspension.
Leicht milchig-weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Twinrix Kinder ist indiziert bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen ab dem vollendeten 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 Jugendliche 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 Impfung 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

Wenn eine Auffrischimpfung für Hepatitis A und/oder Hepatitis B gewünscht wird, kann ein monovalenter Impfstoff oder ein Kombinationsimpfstoff verabreicht werden. Die Sicherheit und Immunogenität einer Auffrischimpfung mit Twinrix Kinder nach einer abgeschlossenen Grundimmunisierung mit 3 Impfdosen wurden nicht untersucht.

Die nach einer Grundimmunisierung mit dem Kombinationsimpfstoff beobachteten Anti-HBs- und Anti-HAV-Antikörperwerte lie-

gen in der gleichen Größenordnung wie nach Impfung mit den jeweiligen monovalenten Impfstoffen. Daher lassen sich die allgemeinen Richtlinien für die Auffrischimpfung aus den Erfahrungswerten mit den monovalenten Impfstoffen wie folgt 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 Auffrischimpfungsempfehlung mit einem Hepatitis-B-Impfstoff mit ein und diese sollten beachtet 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.

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 Jugendlichen und Kindern vorzugsweise in die Deltoideusregion, bei Kleinkindern und im frühen Kindesalter in die anterolaterale Oberschenkelregion.

Bei Patienten mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen 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 Personen zum Zeitpunkt der Impfung in der Inkubationsphase einer Hepatitis-A- oder -B-Infektion befinden. 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 Personen mit 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.

Wie bei jeder Injektion können selten nach der Verabreichung von Twinrix Kinder bei Jugendlichen vasovagale Synkopen 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.

Twinrix Kinder kann gleichzeitig mit einem humanen Papillomvirus-(HPV-)Impfstoff verabreicht werden.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Twinrix Kinder und Cervarix (HPV-Impfstoff) zeigte sich keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf die HPV- und Hepatitis-A-Antigene. Die geometrischen Mittelwerte der Anti-HBs-Antikörper waren bei der gleichzeitigen Verabreichung niedriger; die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt, da die Seroprotektionsraten unverändert blieben. Der Anteil der Personen mit einem Anti-HBs-Antikörpertiter von ≥ 10 mIU/ml betrug 98,3 % bei der gleichzeitigen Verabreichung von Cervarix und Twinrix und 100 % bei der alleinigen Verabreichung von Twinrix.

Es wurde nur die gleichzeitige Verabreichung von Twinrix Kinder mit Cervarix spe-

ziell untersucht. Daher wird dazu geraten, andere Impfstoffe nicht gleichzeitig mit Twinrix Kinder zu verabreichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Wirkung von Twinrix Kinder auf das embryofötale, perinatale und postnatale Überleben und die Entwicklung wurde bei Ratten untersucht. Diese Studie zeigte, dass keine direkten oder indirekten, schädigenden Auswirkungen auf die Fertilität, Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung nachweisbar waren.

Die Wirkung von Twinrix Kinder auf das embryofötale, perinatale und postnatale Überleben und die Entwicklung wurde nicht in prospektiven klinischen Studien untersucht.

Daten bei einer begrenzten Zahl von in der Schwangerschaft geimpften Frauen zeigen keinerlei unerwünschte Wirkungen von Twinrix Kinder auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus bzw. des Neugeborenen. Obwohl nicht erwartet wird, dass ein rekombinantes Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen zu unerwünschten Wirkungen bei Schwangeren oder Fötus führt, wird empfohlen, dass die Impfung bis nach der Geburt verschoben wird, es sei denn, es besteht ein dringender Grund, die Mutter vor einer Hepatitis-B-Infektion zu schützen.

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

- Klinische Studien

Das unten aufgezeigte Sicherheitsprofil basiert auf Daten von ungefähr 800 Probanden.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
 Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
 Sehr selten: $< 1/10.000$

* verweist auf Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit dem Impfstoff für Erwachsene beobachtet wurden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
 Selten: Lymphadenopathie

Erkrankungen des Nervensystems
 Häufig: Schläfrigkeit, Kopfschmerzen

Selten: Hypoästhesien*, Parästhesien*, Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit
 Gelegentlich: Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag
 Selten: Urtikaria, Pruritus*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Myalgie*
 Selten: Arthralgie*

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitlosigkeit

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Infektion der oberen Atemwege*

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypotonie*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Mattigkeit

Häufig: Schwellung an der Injektionsstelle, Lokalreaktionen (z. B. Hauteinblutungen), Mattigkeit, Unwohlsein, Fieber ($\geq 37,5^\circ\text{C}$)

Selten: Grippeähnliche Erkrankung*, Schüttelfrost*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Reizbarkeit

- Anwendungserfahrung nach der Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden entweder mit Twinrix oder mit den monovalenten Hepatitis-A- oder -B-Impfstoffen von GlaxoSmithKline berichtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura

Erkrankungen des Nervensystems

Enzephalitis, Enzephalopathie, Neuritis, Neuropathie, Lähmungen, Krampfanfälle

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Angioneurotisches Ödem, Lichen planus, Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Arthritis, Muskelschwäche

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Meningitis

Gefäßerkrankungen

Vaskulitis

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaxie, allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Reaktionen ähnlich der Serumkrankheit

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.

Untersuchungen

Veränderungen der Leberfunktionsuntersuchungen

Erkrankungen des Nervensystems

Multiple Sklerose, Myelitis, Fazialisparese, Polyneuritis einschließlich Guillain-Barré-Syndrom (mit aufsteigenden Lähmungen), Optikusneuritis

4.9 Überdosierung

In der Zeit nach der Markteinführung wurden Fälle von Überdosierung berichtet. Die unerwünschten Ereignisse, die nach einer Überdosierung berichtet wurden, ähnelten denen, die nach korrekter Impfstoffverabreichung berichtet wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Der Kombinationsimpfstoff Twinrix Kinder wird hergestellt durch Mischen der Bulkformulierungen 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 bis 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 zwei Langzeitstudien bestanden Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörper bis zu 10 Jahre bei Kindern im Alter von 12 bis 15 Jahren und bis zu 5 Jahre bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren fort.

10 Jahre nach Beginn eines 0-1-6-Monats-Impfschemas mit Twinrix Kinder bei Kindern im Alter von 12 bis 15 Jahren behielten alle nachverfolgten Kinder Anti-HAV-Antikörpertiter von ≥ 15 mI.E./ml und 85 % hatten Anti-HBs-Antikörpertiter von ≥ 10 mI.E./ml. 5 Jahre nach Beginn eines 0-1-6-Monats-Impfschemas mit Twinrix Kinder bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren behielten alle nachverfolgten Kinder Anti-HAV-Antikörpertiter von ≥ 15 mI.E./ml und 97 % hatten Anti-HBs-Antikörpertiter von ≥ 10 mI.E./ml. Der Abfall der Anti-HAV- und Anti-HBs-Antikörper war vergleichbar mit 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 (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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 und 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.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur 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 milchig-weiße Suspension entsteht, und vor der Anwendung per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Nicht verwendeter Impfstoff 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

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Februar 1997
Datum der letzten Verlängerung:
10. Februar 2007

10. STAND DER INFORMATION

November 2010

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

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 Nadel)

PAE 14580, 14581

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin