

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twinrix Adult, injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot hepatitt A (inaktivert) og hepatitt B (rDNA) (HAB), (adsorbert).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En dose (1 ml) inneholder:

Hepatitt A virus (inaktivert) ^{1,2}	720 ELISA-enheter
Hepatitt B overflateantigen ^{3,4}	20 mikrogram

¹fremstilt i humane diploide celler (MRC-5)

²adsorbert til aluminiumhydroksid, hydrert 0,05 milligram Al³⁺

³fremstilt i gjærceller (*Saccharomyces cerevisiae*) ved rekombinant DNA teknologi

⁴adsorbert til aluminiumfosfat 0,4 milligram Al³⁺

Vaksinen kan inneholde spor av neomycin som blir brukt under produksjonsprosessen (se pkt. 4.3)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.

Blakket hvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Twinrix Adult er indisert for bruk til ikke-immune voksne og ungdommer, 16 år og eldre, som er i risikogruppen for å få både hepatitt A- og hepatitt B-infeksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

- Dosering

En dose på 1,0 ml anbefales til voksne og ungdommer, 16 år og eldre.

- Skjema for primærvaksinasjon

Standardskjema for primærvaksinasjon med Twinrix Adult består av tre doser, den første gis på en bestemt dato, den andre en måned senere og den tredje seks måneder etter den første dosen.

I spesielle tilfeller, når avreise er forventet innen én måned eller mer etter påbegynt primærvaksinasjon, men hvor det er utilstrekkelig tid til å fullføre 0, 1, 6 måneders skjemaet, kan det hos voksne benyttes et skjema med tre intramuskulære injeksjoner gitt ved 0, 7 og 21 dager. Når dette skjema benyttes anbefales en fjerde dose 12 måneder etter første dose.

Det anbefalte skjemaet skal overholdes. Når skjemaet for primærvaksinasjon er påbegynt, skal det slutføres med samme vaksine.

- Boosterdose

Langtidsdata for antistofftitre etter vaksinasjon med Twinrix Adult er tilgjengelig for opp til 20 år etter vaksinasjon (se pkt. 5.1). Etter at standard skjema for primærvaksinasjon med den kombinerte vaksinen er gjennomført, er det observert Anti-HBs og anti-HAV antistofftitre i samme størrelsesorden som etter vaksinasjon med de monovalente vaksinene. Generelle retningslinjer for boostervaksinasjon kan derfor gis på basis av erfaringer med de monovalente vaksinene.

Hepatitt B

Behovet for en boosterdose med hepatitt B vaksine hos friske individer som har fullført et primærvaksinasjonsskjema er ikke fastlagt. Imidlertid anbefaler noen offisielle vaksinasjonsprogram en boosterdose med hepatitt B vaksine, og disse bør respekteres.

For enkelte kategorier individer eller pasienter som eksponeres for HBV (f.eks. hemodialysepasienter eller pasienter med nedsatt immunforsvar) bør det overveies å ta forholdsregler for å sikre et beskyttende antistoffnivå >10 IE/l.

Hepatitt A

Det er ennå ikke helt fastlagt om immunkompetente individer som har respondert på hepatitt A vaksinasjon vil behøve booster doser, da beskyttelse kan være sikret ved immunologisk hukommelse selv om antistoffer ikke kan påvises. Retningslinjer for boostervaksinasjon er basert på antagelsen om at antistoff er nødvendig for beskyttelse.

I situasjoner hvor en boosterdose med både hepatitt A og hepatitt B er ønskelig, kan Twinrix Adult gis. Alternativt kan individer som er primærvaksinert med Twinrix Adult gis en boosterdose med hver av de monovalente vaksinene.

Administrasjonsmåte

Twinrix Adult er til intramuskulær injeksjon, fortrinnsvis i deltoideområdet.

Til pasienter med trombocytopeni eller blødningssykdommer kan vaksinen unntaksvis gis subkutan. Denne administrasjonsruten kan imidlertid resultere i suboptimal immunrespons på vaksinen (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1 eller neomycin.

Overfølsomhet etter tidligere administrasjon av vaksine mot hepatitt A og/eller hepatitt B.

Vaksinasjon med Twinrix Adult skal utsettes hos individer med akutt, alvorlig febersykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksinerings sesielt hos ungdom som en psykisk reaksjon på injeksjonen. Dette kan etterfølges av flere neurologiske tegn som forbigående visuelle forstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser i ben og/eller armer når man kommer til seg selv igjen. Det er viktig at prosedyrer er på plass slik at man unngår skader ved besvimelser.

Det er mulig at pasienter kan være innenfor inkubasjonstiden for hepatitt A- eller hepatitt B-infeksjon ved tidspunktet for vaksinasjon. Det er ikke kjent om Twinrix Adult beskytter mot hepatitt A og hepatitt B i slike tilfeller.

Vaksinen vil ikke beskytte mot infeksjon forårsaket av andre agens, for eksempel hepatitt C- og hepatitt E- virus eller andre patogener som kan infisere leveren.

Twinrix Adult anbefales ikke som profylakse etter eksponering (f.eks. skade etter nålestikk).

Vaksinen er ikke testet på pasienter med nedsatt immunitet. Det oppnås kanskje ikke adekvate anti-HAV og anti-HBs antistofftitre etter primærimmunisering av hemodialysepasienter og personer med nedsatt immunforsvar, og disse pasientene kan derfor behøve flere vaksinedoser.

Det er observert at fedme (definert som BMI ≥ 30 kg/m²) kan redusere immunresponsen mot vaksiner mot hepatitt A. Det har blitt observert en rekke faktorer som kan redusere immunresponsen etter hepatitt B vaksinasjon. Disse faktorene omfatter høy alder, hankjønn, fedme, røyking, administrasjonsvei og noen kroniske underliggende sykdommer. Serologisk testing bør vurderes for de personer som kan stå i fare for å ikke oppnå beskyttelse etter en fullstendig vaksinasjon med Twinrix Adult. Tilleggsdoser bør vurderes til de personer som ikke responderer eller som ikke oppnår optimal respons etter en fullstendig vaksinasjon.

Som med alle vaksiner til injeksjon, skal adekvat medisinsk behandling og overvåking alltid være lett tilgjengelig i tilfelle av en sjelden anafylaktisk reaksjon etter injeksjon av vaksinen.

Siden intradermal injeksjon eller intramuskulær injeksjon i glutealmuskelen kan føre til suboptimalt svar på vaksinen, skal disse administrasjonsrutene unngås. Twinrix Adult kan likevel unntaksvis gis subkutan til personer med trombocytopeni eller blødningssykdommer, ettersom blødning kan oppstå etter intramuskulær injeksjon hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Twinrix Adult må ikke under noen omstendigheter injiseres intravaskulært.

Som med alle vaksiner, er det mulig at en beskyttende immunrespons ikke fremkalles hos alle vaksinerte.

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke fremlagt data for samtidig injeksjon av Twinrix Adult og spesifikt hepatitt A immunglobulin eller hepatitt B immunglobulin. Når monovalente hepatitt A- og hepatitt B-vaksiner har vært gitt samtidig med spesifikke immunglobuliner, er det likevel ikke observert noen påvirkning på serokonversjon selv om det kan resultere i lavere antistofftitre.

Selv om samtidig injeksjon av Twinrix Adult og andre vaksiner ikke har blitt studert, antas det at ingen interaksjon vil sees dersom forskjellige sprøyter og ulike injeksjonssteder benyttes.

Det kan forventes at en adekvat respons kanskje ikke oppnås hos pasienter som får immunsuppressiv behandling eller pasienter med nedsatt immunforsvar.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Effekten av Twinrix Adult på embryoføtal, perinatal og postnatal overlevelse og utvikling har blitt undersøkt i rotter. Denne studien indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet, graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Effekten av Twinrix Adult på embryoføtal, perinatal og postnatal overlevelse og utvikling har ikke blitt undersøkt i prospektive kliniske studier.

Data fra et begrenset antall vaksinerte gravide kvinner indikerer ingen skadelige effekter av Twinrix Adult på svangerskapet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Selv om det ikke er forventet at rekombinant hepatitt B overflateantigen vil ha noen skadelig innvirkning på svangerskap eller foster, anbefales det å utsette vaksinasjon til etter fødselen med mindre det er spesielt viktig å beskytte moren mot hepatitt B-infeksjon.

Amming

Det er ukjent om Twinrix Adult skilles ut i human morsmelk. Utskillelse av Twinrix Adult i melk har ikke blitt undersøkt i dyrestudier. Om man skal fortsette/avbryte amming eller fortsette/avbryte vaksinasjon med Twinrix Adult må avgjøres på bakgrunn av hvilken nytte barnet har av amming sammenlignet med nytten kvinnen har av vaksinasjon med Twinrix Adult.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Twinrix Adult har ingen eller ubetydelig effekt på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen som presenteres nedenfor er basert på en samleanalyse av hendelser per dose fra mer enn 6000 individer som enten ble vaksinert etter standard vaksinasjonsskjema hvor vaksinen gis ved måned 0,1,6 (n=5683) eller etter akselerert vaksinasjonsskjema hvor vaksinen gis ved dag 0,7 og 21 (n=320). De hyppigst rapporterte bivirkningene etter Twinrix Adult administrasjon, med bruk av 0, 1, 6 måneders standard vaksinasjonsskjema, er smerte og rødhet som forekommer i en per dose frekvens på henholdsvis 37.6% og 17.0%.

I de to kliniske studiene hvor Twinrix Adult ble gitt ved dag 0, 7 og 21, ble de generelle og lokale symptomene rapportert i samme frekvenskategoriene som angitt nedenfor. Etter en fjerde dose gitt ved måned 12, var insidensen av systemiske og lokale bivirkninger sammenlignbare med det som ble sett etter vaksinerings ved dag 0,7 og 21.

I sammenlignende studier ble det sett at bivirkningsfrekvensen etter vaksinasjon med Twinrix Adult ikke avvok fra bivirkningsfrekvensen etter vaksinasjon med de monovalente vaksinene.

Tabell over bivirkninger

Frekvensene er rapportert som:

Svært vanlige	($\geq 1/10$)
Vanlige	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige	($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne	($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne	($< 1/10000$)

Organklasse	Frekvens	Bivirkninger
Kliniske studier		
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlig	Øvre luftveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Lymfadenopati
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Redusert matlyst
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet
	Sjeldne	Hypestesi, parestesi
Karsykdommer	Sjeldne	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Gastrointestinale symptomer, diaré, kvalme
	Mindre vanlige	Oppkast, magesmerte*
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Utslett, kløe
	Svært sjeldne	Urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Myalgi
	Sjeldne	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerte og rødhet på injeksjonsstedet, tretthet
	Vanlige	Hevelse på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet (slik som hematom, kløe og blåmerker), utilpasshet
	Mindre vanlige	Feber ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)
	Sjeldne	Influensalignende sykdom, frysninger
Overvåkning etter markedsføring		
Følgende bivirkninger har blitt rapportert med enten Twinrix eller med monovalente hepatitt A eller B vaksiner fra GlaxoSmithKline:		
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Meningitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni, trombocytopenisk purpura	
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi, allergiske reaksjoner inkludert anafylaktoide reaksjoner og serumsykelignende symptomer	
Nevrologiske sykdommer	Encefalitt, encefalopati, nevritt, nevropati, paralyse, kramper	
Karsykdommer	Vaskulitt	
Hud- og underhudssykdommer	Angioneurotisk ødem, lichen planus, erytema multiforme	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artritt, muskelsvakhet	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Umiddelbar smerte på injeksjonsstedet	

Etter utbredt bruk av de monovalente hepatitt A og/eller hepatitt B vaksinene, har følgende bivirkninger også blitt rapportert i tidsmessig sammenheng med vaksinerings:	
Nevrologiske sykdommer	Multippel sklerose, myelitt, facialisparese, polynevratt slik som Guillain-Barrés syndrom (med ascenderende paralyse), optikusnevratt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Stikkende og brennende følelse
Undersøkelser	Unormale leverfunksjonsverdier

* bivirkninger observert i kliniske studier utført med formuleringen til barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er rapportert om tilfeller av overdosering under overvåkingen gjort etter markedsføring. Bivirkningene som ble rapportert etter overdose var tilsvarende de som rapporteres etter normal administrering av vaksinen.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hepatittvaksiner, ATC kode J 07BC20.

Twinrix Adult er en kombinert vaksine som er formulert ved å blande bulk preparasjoner av rensset, inaktivert hepatitt A (HA) virus og rensset hepatitt B overflateantigen (HbsAg), som er separat adsorbert til aluminiumhydroksid og aluminiumfosfat. HA viruset er dyrket i MRC-5 humane diploide celler. HbsAg er produsert av genetisk modifiserte gjærceller i kultur, i et selektivt medium.

Twinrix Adult gir immunitet mot HAV- og HBV-infeksjon ved å indusere spesifikke anti-HAV- og anti-HBs-antistoffer.

Beskyttelse mot hepatitt A og hepatitt B utvikles i løpet av 2 - 4 uker. I kliniske studier ble spesifikke humorale antistoffer mot hepatitt A observert hos ca. 94 % av vaksinerte voksne en måned etter den første dosen og hos 100 % en måned etter den tredje dosen (d.v.s. måned 7). Spesifikke humorale antistoffer mot hepatitt B ble observert hos 70 % av vaksinerte voksne etter den første dosen og hos ca. 99 % etter den tredje dosen.

0, 7 og 21 dager skjemaet for primærvaksinasjon samt en fjerde dose ved 12 måneder kan brukes i spesielle tilfeller hos voksne. I en klinisk studie hvor Twinrix Adult ble gitt etter dette skjemaet hadde 82% og 85% av de vaksinerte beskyttende nivåer av anti-HBV antistoff henholdsvis 1 og 5 uker etter tredje dose (d.v.s. 1 og 2 måneder etter første dose). Beskyttelsesgraden mot hepatitt B økte til 95,1 % tre måneder etter den første dosen.

Andelen seropositive for anti-HAV var 100%, 99,5% og 100% henholdsvis 1, 2 og 3 måneder etter den første dosen.

En måned etter den fjerde dosen hadde alle vaksinerte beskyttende nivåer av anti-HBs antistoffer og var seropositive for anti-HAV antistoff.

I en klinisk studie med personer over 40 år ble Twinrix Adult gitt i henhold til 0, 1, 6 måneders skjemaet. Seropositivitetesraten for anti-HAV antistoffer og serproteksjonsraten mot hepatitt B ble

sammenlignet med seropositivets- og seroproteksjonsraten etter administrasjon av monovalente vaksiner mot hepatitt A og B gitt i hver sin arm.

Seroproteksjonsraten mot hepatitt B etter administrering av Twinrix Adult var 92% og 56% ved henholdsvis måned 7 og 48 mot 80% og 43% med monovalent vaksine mot hepatitt B (20 µg) fra GlaxoSmithKline Biologicals og 71% og 31% med en annen godkjent monovalent vaksine mot hepatitt B (10 µg). Konsentrasjonen av anti-HBs antistoffer avtok med økende alder og kroppsmasseindeks, og den var lavere hos menn enn hos kvinner.

Seropositivetsraten for anti-HAV antistoffer med Twinrix Adult var 97% ved både måned 7 og 48 mot 99% og 93% med monovalent vaksine mot hepatitt A fra GlaxoSmithKline Biologicals og 99% og 97% med en annen godkjent monovalent vaksine mot hepatitt A.

Personer fikk en tilleggsdose av de(n) samme vaksinen(e) 48 måneder etter den første dosen av primærimmuniseringsregimet. En måned etter denne dosen hadde 95% av personene som var vaksinert med Twinrix Adult oppnådd beskyttende nivåer av anti-HBV antistoffer i serum (≥ 10 mIE/ml).

I to kliniske langtidsstudier blant voksne i alder 17 til 43 år, hadde henholdsvis 18 og 25 deltakere evaluerbare tester 20 år etter primærvaksinasjon med Twinrix Adult. Anti-HAV seropositivetsrater var henholdsvis 100% og 96 % og seroproteksjonsraten for anti-HBs var henholdsvis 94% og 92%.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Evaluerings av farmakokinetiske egenskaper kreves ikke for vaksiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på generelle sikkerhetsstudier

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvanter se pkt 2.

6.2 Uforlikeligheter

I fravær av kompatibilitetsstudier må ikke dette medisinske produktet blandes med andre medisinske produkter.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en sprøytestempel propp (butylgummi) og med en kanylehetten i gummi.

Kanylehetten og sprøytestempel proppen av gummi på den ferdigfylte sprøyten er laget av syntetisk gummi.

Pakningsstørrelser på 1, 10 og 25 med eller uten kanyler.

Alle pakningsstørrelser vil ikke nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Under oppbevaring kan et fint, hvitt bunnfall med et klart, fargeløst lag over sees.

Vaksinen må resuspenderes før bruk. Når vaksinen er resuspendert, vil den ha et ensartet, hvitaktig utseende.

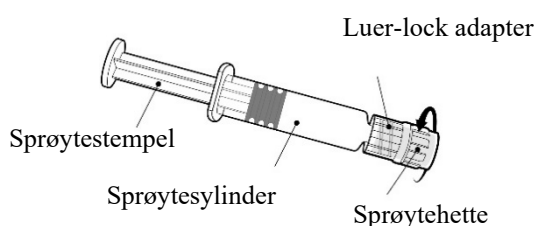
Resuspensjon av vaksinen for å få en ensartet, hvitaktig suspensjon

Vaksinen må resuspenderes ved å følge trinnene nedenfor:

1. Hold sprøyten rett opp og ned med lukket hånd.
2. Rist sprøyten ved å snu den opp og ned og tilbake igjen.
3. Gjenta dette kraftig i minst 15 sekunder
4. Kontroller vaksinen igjen:
 - a. Hvis vaksinen ser ut som en ensartet, hvitaktig suspensjon er den klar til bruk – utseende skal ikke være klart.
 - b. Hvis vaksinen fortsatt ikke ser ut som en ensartet, hvitaktig suspensjon – snu den opp og ned igjen i minst 15 sekunder – deretter kontrollerer vaksinen igjen.

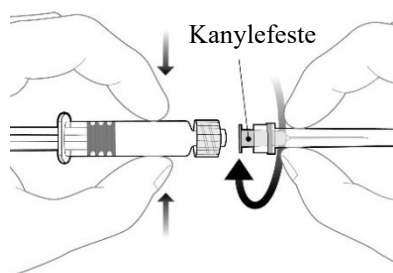
Vaksinen skal kontrolleres visuelt med tanke på fremmedlegemer og/eller unormalt utseende før administrering. Dersom slike forandringer oppdages, skal vaksinen kastes.

Instruksjoner for den ferdigfylte sprøyten etter resuspensjon



Hold alltid i sprøytesylindren, ikke i sprøytestempelet.

Skru løs sprøytehetten ved å skru den mot klokken.



Fest kanylen til sprøyten ved å koble den til luer-lock adapteret og drei en kvart omdreining med klokken til du kjenner at den låses.

Ikke trekk sprøytestempelet ut av sprøytesylindren. Hvis det skjer, skal vaksinen ikke administreres.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/020/001
EU/1/96/020/002
EU/1/96/020/003
EU/1/96/020/007
EU/1/96/020/008
EU/1/96/020/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. september 1996
Dato for siste fornyelse: 28.august 2006

10. OPPDATERINGSDATO:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERAV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Parc de la Noire Epine
Avenue Fleming 20
1300 Wavre
Belgia

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.,
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgia

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 i direktiv 2001/83/EF, vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formål.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET
OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
1 FERDIGFYLT SPRØYTE UTEN KANYLE
10 FERDIGFYLTE SPRØYTER UTEN KANYLER
25 FERDIGFYLTE SPRØYTER UTEN KANYLER
1 FERDIGFYLT SPRØYTE MED 1 KANYLE
10 FERDIGFYLTE SPRØYTER MED 10 KANYLER
25 FERDIGFYLTE SPRØYTER MED 25 KANYLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Twinrix Adult – Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot hepatitt A (inaktivert) og hepatitt B (rDNA) (HAB), (adsorbert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (1 ml):

Hepatitt A virus (inaktivert)^{1,2}

720 ELISA-enheter

Hepatitt B overflateantigen^{3,4}

20 mikrogram

¹fremstilt i humane diploide celler (MRC-5)

²adsorbert til aluminiumhydroksid, hydret

0,05 milligram Al³⁺

³fremstilt i gjærceller (*Saccharomyces cerevisiae*) ved rekombinant DNA teknologi

⁴adsorbert til aluminiumfosfat

0,4 milligram Al³⁺

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte

1 dose (1 ml)

10 ferdigfylte sprøyter

10 x 1 dose (1 ml)

25 ferdigfylte sprøyter

25 x 1 dose (1 ml)

1 ferdigfylt sprøyte + 1 kanyle

1 dose (1 ml)

10 ferdigfylte sprøyter + 10 kanyler

10 x 1 dose (1 ml)

25 ferdigfylte sprøyter + 25 kanyler

25 x 1 dose (1 ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intramuskulær bruk
Ristes før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/020/001 – 1 pakning uten kanyler
EU/1/96/020/002 – 10 pakning uten kanyler
EU/1/96/020/003 – 25 pakning uten kanyler
EU/1/96/020/007 – 1 pakning med 1 kanyler
EU/1/96/020/008 – 10 pakning med 10 kanyler
EU/1/96/020/009 – 25 pakning med 25 kanyler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI
--

Twinrix Adult, injeksjonsvæske, suspensjon
HAB vaksine
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER
--

1 dose (1 ml)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Twinrix Adult, injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte.
vaksine mot hepatitt A (inaktivert) og hepatitt B (rDNA) (HAB), (adsorbert).

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Denne vaksinen er skrevet ut kun til deg. Ikke gi den videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Twinrix Adult er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Twinrix Adult
3. Hvordan Twinrix Adult gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Twinrix Adult
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Twinrix Adult er og hva det brukes mot

Twinrix Adult er en vaksine som brukes til voksne og ungdommer, 16 år og eldre, for å forhindre to sykdommer: Hepatitt A og hepatitt B. Vaksinen virker ved å hjelpe kroppen til selv å produsere sin egen beskyttelse (antistoffer) mot disse sykdommene.

- **Hepatitt A:** Hepatitt A er en infeksjonssykdom som kan ramme leveren. Sykdommen forårsakes av hepatitt A-viruset. Hepatitt A-viruset kan smitte fra person til person gjennom mat og drikke, eller ved å svømme i vann som er forurensset av kloakk. Symptomer på hepatitt A inntreffer tre til seks uker etter kontakt med viruset. Disse består av kvalme, feber og smerte. Etter noen dager kan det hvite i øynene og huden bli gulaktig (gulsott). Symptomene kan variere i styrke og type. Små barn vil kanskje ikke utvikle gulsott. De fleste blir helt friske, men sykdommen er vanligvis alvorlig nok til at mennesker er syke i omtrent en måned.
- **Hepatitt B:** Hepatitt B forårsakes av hepatitt B-viruset. Det medfører opphovning av leveren (betennelse). Viruset finnes i kroppsvæsker som blod, sæd, vaginalsekreter eller spytt fra smittede personer.

Vaksinasjon er den beste måten å beskytte seg mot disse sykdommene på. Ingen av bestanddelene i vaksinen er smittsomme.

2. Hva du må vite før du får Twinrix Adult

Bruk ikke Twinrix Adult dersom

- du er allergisk mot:
 - virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i vaksinen (listet opp i avsnitt 6).
 - neomycinSymptomer på en allergisk reaksjon kan være kløende hudutslett, kortpustethet og hevelse i ansikt eller tunge.
- du tidligere har fått en allergisk reaksjon etter vaksinasjon med andre vaksiner mot hepatitt A og/eller hepatitt B.
- du har en alvorlig infeksjon med høy feber (over 38 °C). En lett infeksjon som en forkjølelse bør ikke være noe problem, men snakk med legen din først.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du får Twinrix Adult dersom

- du har opplevd helseproblemer etter tidligere vaksinasjoner.
- du har nedsatt immunforsvar på grunn av sykdom eller behandling med legemidler.
- du har et blødningsproblem eller lett får blåmerker.

Besvimelse kan forekomme (som regel hos ungdom) etter, eller til og med før, enhver injeksjon. Fortell derfor legen eller sykepleieren om du har besvimt ved tidligere injeksjoner.

En svak respons på vaksinen, hvor det er mulighet for at det ikke oppnås beskyttelse mot hepatitt A, har blitt observert blant overvektige. En svak respons på vaksinen, hvor det er mulighet for at det ikke oppnås beskyttelse mot hepatitt B, har også blitt observert blant eldre mennesker, menn, røykere, overvektige, personer med langvarig sykdom eller personer som får enkelte former for legemiddelbehandling. Legen din kan anbefale deg å ta en blodprøve etter at du har fullført hele vaksinasjonsskjemaet for å undersøke om du har oppnådd en tilfredsstillende respons. Er den ikke tilfredsstillende, vil legen din gi deg råd angående behovet for ekstra doser.

Andre legemidler og Twinrix Adult

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om Twinrix Adult passerer over i morsmelk, men det er imidlertid ikke forventet at vaksinen vil forårsake noen problemer hos spedbarn som ammes.

Twinrix Adult inneholder neomycin og natrium

Informer legen din dersom du har hatt allergiske reaksjoner mot neomycin (antibiotika).

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Twinrix Adult gis

Du vil totalt få tre injeksjoner i løpet av 6 måneder. Hver injeksjon vil gis ved et separat legebesøk. Den første dosen vil gis på en valgt dato. De resterende to dosene vil gis én måned og seks måneder etter den første dosen.

- Første dose: På en valgt dato
- Andre dose: 1 måned senere
- Tredje dose: 6 måneder etter første dose

Twinrix Adult kan også gis som tre doser i løpet av en måned. Dette skjemaet kan kun brukes hos voksne som trenger rask beskyttelse (f.eks. utenlandsreisende). Den første dosen vil bli gitt på en valgt dato. De to resterende dosene vil bli gitt 7 dager og 21 dager etter den første dosen. Det anbefales en fjerde dose etter 12 måneder.

- Første dose: På en valgt dato
- Andre dose: 7 dager senere
- Tredje dose: 21 dager etter første dose
- Fjerde dose: 12 måneder etter første dose

Legen din vil fortelle deg om ekstra doser er nødvendig, og om fremtidige oppfrisknings- ("booster"-) doser.

Som angitt under punkt 2, er en svak respons på vaksinen, hvor det er mulighet for at det ikke oppnås beskyttelse mot hepatitt B, mer vanlig hos eldre, menn, røykere, overvektige, personer med langvarig sykdom eller personer som får enkelte former for legemiddelbehandling. Legen din kan anbefale deg å ta en blodprøve etter at du har fullført hele vaksinasjonsskjemaet for å undersøke om du har oppnådd en tilfredsstillende respons. Er den ikke tilfredsstillende, vil legen din gi deg råd angående behovet for ekstra doser.

Dersom du går glipp av en planlagt dose, snakk med legen og avtal et nytt besøk.

Pass på å fullføre hele vaksinasjonsskjemaet bestående av tre injeksjoner. Hvis du ikke gjør det, kan du ikke være sikker på å ha en fullgod beskyttelse mot infeksjonene.

Legen vil injisere Twinrix Adult i overarmsmuskelen din.

Vaksinen skal ikke gis (dypt) i huden eller intramuskulært i setemuskelen fordi beskyttelsen kan bli redusert.

Vaksinen skal aldri gis i en blodåre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av denne vaksinen.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan denne vaksinen forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger som kan forekomme er:

Svært vanlige (disse kan forekomme ved 1 av 10 vaksinedoser eller oftere): hodepine, smerte eller rødhet på injeksjonsstedet, trøtthet.

Vanlige (disse kan forekomme ved opptil 1 av 10 vaksinedoser): diaré, kvalme, hevelse, blåmerke eller kløe på injeksjonsstedet, generell følelse av uvelhet.

Mindre vanlige (disse kan forekomme ved opptil 1 av 100 vaksinedoser): svimmelhet, oppkast, magesmerter, muskelsmerter, øvre luftveisinfeksjon, feber på 37,5 °C eller høyere.

Sjeldne (disse kan forekomme ved opptil 1 av 1000 vaksinedoser): hovne kjertler i nakken, armhulen eller lysken (lymfadenopati), nedsatt følsomhet i huden overfor smerte eller berøring (hypestesi), stikkende eller prikkende følelse (parestesi), utslett, kløe, leddsmerter, redusert matlyst, lavt blodtrykk, influensalignende symptomer som høy feber, sår hals, rennende nese, hoste og frysninger.

Svært sjeldne (disse kan forekomme ved opptil 1 av 10 000 vaksinedoser):

Bivirkninger som forekom i svært sjeldne tilfeller i kliniske studier eller ved rutinemessig bruk av vaksinen eller individuelle vaksiner mot hepatitt A og hepatitt B var: reduksjon i antall blodplater, som gir økt risiko for blødning eller blåmerker (trombocytopeni), lilla eller rød-brune flekker i huden (trombocytopenisk purpura), hevelse eller infeksjon i hjernen (encefalitt), degenererende sykdom i hjernen (encefalopati), betennelse i nerver (nevritt), nummenhet eller svakhet i armer og bein (nevropati), paralyse, anfall eller kramper, hevelser i ansikt, munn eller hals (angioneurotisk ødem), lilla eller rød-lilla hudutslett (lichen planus), alvorlig hudutslett (erytema multiforme), elveblest, hevelser i ledd, muskelsvakhet, infeksjon av området rundt hjernen som kan gi alvorlig hodepine med stiv nakke og følsomhet for lys (meningitt), betennelse i enkelte blodkar (vaskulitt), unormale leverfunksjonsverdier, multippel sklerose, hevelse i ryggmargen (myelitt), hengende øyelokk og svekkede muskler på en side av ansiktet (facialisparese), midlertidig betennelse i nerver som gir smerte, svakhet og paralyse i ekstremitetene og ofte med spredning til bryst og ansikt (Guillain-Barrés

syndrom), sykdom i nervene i øyet (optikusnevritt), umiddelbar smerte på injeksjonsstedet, stikkende og brennende følelse.

Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi, anafylaktoide reaksjoner og serumsykelignende symptomer) kan også forekomme svært sjeldent (ved opp til 1 av 10 000 vaksinedoser).

Tegn på en allergisk reaksjon kan være utslett som kan være kløende eller bestå av blemmer, opphovning av øyne og ansikt, puste- og svelgeproblemer, plutselig fall i blodtrykk og tap av bevissthet. Slike reaksjoner kan oppstå før man forlater legekontoret. Om du merker noen av disse symptomene bør du umiddelbart ta kontakt med lege

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Twinrix Adult

Oppbevar denne vaksinen utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på etikett og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses. Vaksinen ødelegges dersom den utsettes for frost.

Ikke kast legemidler i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Twinrix Adult

- Virkestoffer er:

Hepatitt A virus (inaktivert)^{1,2}
Hepatitt B overflateantigen^{3,4}

720 ELISA-enheter
20 mikrogram

¹fremstilt i humane diploide celler (MRC-5)

²adsorbert til aluminiumhydroksid, hydrert

0,05 milligram Al³⁺

³fremstilt i gjærceller (*Saccharomyces cerevisiae*) ved rekombinant DNA teknologi

⁴adsorbert til aluminiumfosfat

0,4 milligram Al³⁺

- Hjelpesoffer er: natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Twinrix Adult ser ut og innholdet i pakningen:

Injeksjonsvæske, suspensjon i en ferdigfylt sprøyte.

Twinrix Adult er en hvit melkeaktig væske.

Twinrix Adult er tilgjengelig som endose ferdigfylt sprøyte med eller uten separate kanyler, pakningsstørrelser på 1, 10 og 25.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/ Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel. +370 80000334

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 970750
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

Smith Kline & French Portuguesa - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 371 80205045

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Under oppbevaring kan et fint, hvitt bunnfall med et klart, fargeløst lag over sees.

Vaksinen må resuspenderes før bruk. Når vaksinen er resuspendert, vil den ha et ensartet, hvitaktig utseende.

Resuspensjon av vaksinen for å få en ensartet, hvitaktig suspensjon

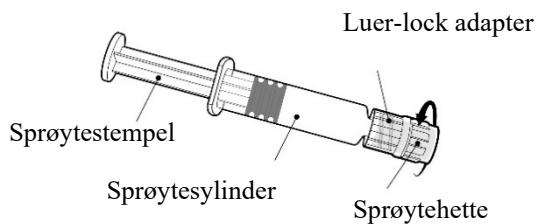
Vaksinen må resuspenderes ved å følge trinnene nedenfor:

1. Hold sprøyten rett opp og ned med lukket hånd.
2. Rist sprøyten ved å snu den opp og ned og tilbake igjen.
3. Gjenta dette kraftig i minst 15 sekunder.
4. Kontroller vaksinen igjen:

- a. Hvis vaksinen ser ut som en ensartet, hvitaktig suspensjon er den klar til bruk – utseende skal ikke være klart.
- b. Hvis vaksinen fortsatt ikke ser ut som en ensartet, hvitaktig suspensjon – snu den opp og ned igjen i minst 15 sekunder – deretter kontrollerer vaksinen igjen.

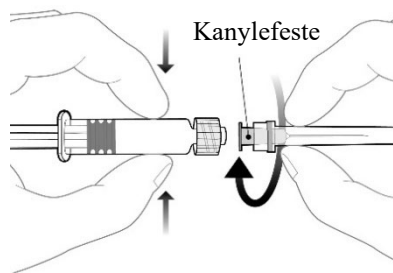
Vaksinen skal kontrolleres visuelt med tanke på fremmedlegemer og/eller unormalt utseende før administrering. Dersom slike forandringer oppdages, skal vaksinen kastes.

Instruksjoner for den ferdigfylte sprøyten etter resuspensjon



Hold alltid i sprøytesylindren, ikke i sprøytestempelet.

Skruløs sprøytehetten ved å skru den mot klokken.



Fest kanylen til sprøyten ved å koble den til luer-lock adapteret og dreie en kvart omdreining med klokken til du kjenner at den låses.

Ikke trekk sprøytestempelet ut av sprøytesylindren. Hvis det skjer, skal vaksinen ikke administreres.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.