

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Twinrix Kinder, 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 |

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

²Adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid

0,025 Milligramm Al³⁺

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

⁴Adsorbiert an Aluminiumphosphat

0,2 Milligramm Al³⁺

Der Impfstoff kann Spuren von Neomycin enthalten, welches während des Herstellungsprozesses verwendet wird (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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 und Art 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 liegen 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 Auffrischimpfempfehlung 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 I.E./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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Neomycin.

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

Bei Personen mit einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung sollte die Impfung mit Twinrix Kinder auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

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.

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 Mitteltitel 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 mI.E./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 speziell 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 keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Das unten aufgezeigte Nebenwirkungsprofil basiert auf Daten von ungefähr 800 Probanden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach Verabreichung von Twinrix Kinder sind Schmerzen und Rötung, die mit einer Häufigkeit pro Dosis von 28,5 % bzw. 11,5 % auftreten.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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: $< 1/10.000$

| Systemorganklassen | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|--|--------------|--------------------------------|
| Klinische Prüfungen | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Gelegentlich | Infektion der oberen Atemwege* |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Selten | Lymphadenopathie |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Häufig | Appetitlosigkeit |

| | | |
|---|--|--|
| Psychiatrische Erkrankungen | Häufig | Reizbarkeit |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Schläfrigkeit, Kopfschmerzen |
| | Selten | Hypästhesie*, Parästhesie*, Schwindel |
| Gefäßerkrankungen | Selten | Hypotonie* |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig | Gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit |
| | Gelegentlich | Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Gelegentlich | Hautausschlag |
| | Selten | Urtikaria, Pruritus* |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Gelegentlich | Myalgie* |
| | Selten | Arthralgie* |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig | Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle |
| | Häufig | Schwellung an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle (wie Bluterguss), Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) |
| | Selten | Grippeähnliche Beschwerden*, Schüttelfrost* |
| Anwendungserfahrung nach der Markteinführung | | |
| Die folgenden Nebenwirkungen wurden entweder mit Twinrix oder mit den monovalenten Hepatitis-A- oder -B-Impfstoffen von GlaxoSmithKline berichtet: | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Meningitis | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Thrombozytopenie, thrombozytopenische Purpura | |
| Erkrankungen des Immunsystems | Anaphylaxie, allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Reaktionen ähnlich der Serumkrankheit | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Enzephalitis, Enzephalopathie, Neuritis, Neuropathie, Lähmung, Krampfanfälle | |
| Gefäßerkrankungen | Vaskulitis | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Angioödem, Lichen ruber planus, Erythema exsudativum multiforme | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Arthritis, Muskelschwäche | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sofortiger Schmerz an der Injektionsstelle | |
| 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: | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Multiple Sklerose, Myelitis, Fazialisparese, Polyneuritis einschließlich Guillain-Barré-Syndrom (mit aufsteigenden Lähmungen), Optikusneuritis | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Gefühl von Stechen und Brennen | |
| Untersuchungen | Leberfunktionswerte außerhalb des Normbereichs | |

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

Basierend auf den allgemeinen Sicherheitsstudien lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf 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 Kolbenstopfen (aus Butylgummi).
Packungsgrößen zu 1, 10 und 50 mit oder ohne Nadeln.

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 eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden.

Der Impfstoff ist vor der Verabreichung zu resuspendieren. Der resuspendierte Impfstoff hat ein einheitliches, trüb-weißes Aussehen.

Resuspension des Impfstoffes, um eine einheitliche, trüb-weiße Suspension zu erhalten

Der Impfstoff ist mit den folgenden Schritten zu resuspendieren:

1. Halten Sie die Spritze senkrecht in einer geschlossenen Hand.
2. Schütteln Sie die Spritze, indem Sie sie auf den Kopf und wieder zurück drehen.
3. Wiederholen Sie diesen Vorgang intensiv für mindestens 15 Sekunden.
4. Nehmen Sie den Impfstoff erneut in Augenschein:
 - a. Wenn der Impfstoff eine einheitliche, trüb-weiße Suspension darstellt, ist er gebrauchsfertig – das Aussehen soll nicht klar sein.
 - b. Wenn der Impfstoff keine einheitliche, trüb-weiße Suspension darstellt - schütteln Sie nochmals für mindestens 15 Sekunden – dann nehmen Sie den Impfstoff nochmals in Augenschein.

Der Impfstoff ist vor der Verabreichung per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

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

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/1/97/029/006
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 der Zulassung: 28. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

24/09/2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.