

Twinrix[®]

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Supensão Injetável

720 UEL + 20 mcg

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Twinrix®
vacina adsorvida hepatite A e hepatite B (recombinante)

APRESENTAÇÃO

Twinrix®, suspensão injetável, é apresentada em 1 seringa de vidro contendo 1 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 1 ANO)

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 1 mL da vacina contém não menos que 720 unidades ELISA de vírus da HA inativado e 20 mcg de proteína recombinante HBsAg.

excipientes: sais de alumínio, aminoácidos para injeções, formaldeído, sulfato de neomicina, polissorbato 20, cloreto de sódio e água para injeções.

Twinrix® inativada é formulada pela combinação de *bulks* de preparações do vírus da hepatite A (VHA) purificado e inativado e do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) purificado (geneticamente manipulado), separadamente adsorvidos em sais de alumínio. O VHA é propagado em células diploides humanas MRC5. O HBsAg é produzido por cultura, em um meio seletivo de células de levedura geneticamente manipuladas.

Twinrix® atende aos requisitos da Organização Mundial da Saúde para fabricação de substâncias biológicas.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Twinrix® é indicada para uso em adultos, adolescentes e crianças não-imunes a partir de 1 ano de idade, em risco de contrair infecção pelos vírus da hepatite A e da hepatite B.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Crianças de 1 a 15 anos de idade

Em estudos clínicos que envolveram indivíduos com 1 a 15 anos de idade (inclusive), as taxas de soropositividade relativa a anticorpos anti-VHA foram de 99,1% um mês após a primeira dose e de 100% após a segunda dose, administrada no sexto mês (ou seja, no Mês 7). As taxas de soropositividade relativa a anticorpos anti-HBs foram de 74,2% um mês após a primeira dose e de 100% após a segunda dose, administrada no sexto mês (ou seja, no Mês 7). As taxas de soroproteção contra anti-HBs (títulos ≥ 10 UI/L) nesses pontos de tempo foram de 37,4% e 98,2%, respectivamente.

Em um estudo clínico conduzido com indivíduos entre 12 e 15 anos de idade (inclusive) que receberam uma segunda dose no mês 12, as taxas de soropositividade para anti-VHA e para anti-HBs foram de 99% no Mês 13, com taxas de soroproteção de 97%.

Em um estudo comparativo conduzido em adolescentes acima de 12 anos de idade até 15 anos (inclusive) versus um esquema alternativo de três doses da vacina combinada que continha 360 unidades ELISA de vírus HA inativado e 10 mcg de HBsAg em um volume de dose de 0,5 mL, as taxas de soroproteção anti-HBs nos pontos de tempo intermediários antes da segunda dose de **Twinrix®** foram mais baixas, em comparação àquelas obtidas com o esquema alternativo de três doses. No entanto, a não-inferioridade foi demonstrada após a conclusão do esquema (Mês 7).

Os anticorpos anti-VHA e anti-HBs demonstraram persistência por pelo menos 24 meses após o início de um esquema de 0, 6 meses de **Twinrix®**. As taxas de soropositividade foram de 100% e 94,2%, respectivamente, para anticorpos anti-VHA e anti-HBs no Mês 24. A taxa de soroproteção anti-HBs nesse ponto de tempo foi de 93,3%. No estudo, a resposta imune para ambos antígenos foi comparável àquela observada após esquema de três doses da vacina combinada que continha 360 unidades ELISA de vírus inativado da hepatite A e 10 mcg de antígeno de superfície da hepatite B recombinante, em um volume de dose de 0,5 mL.

Em um estudo clínico envolvendo adolescentes acima de 12 anos de idade até 15 anos (inclusive), a persistência dos anticorpos anti-VHA e anti-HBs no Mês 24 demonstrou ser similar após um esquema de 0,6 meses ou de 0, 12 meses.

Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade

Em adultos e adolescentes com idade a partir de 16 anos que receberam esquema de três doses de **Twinrix®**, a proteção contra a hepatite A e a hepatite B desenvolve-se dentro de duas a quatro semanas.

Nos estudos clínicos, anticorpos humorais específicos contra a hepatite A foram observados em aproximadamente 94% dos indivíduos um mês após a primeira dose e em 100% um mês após a terceira dose (isto é, no Mês 7). Anticorpos humorais específicos contra a hepatite B foram observados em 70% dos adultos vacinados após a primeira dose e em aproximadamente 99% após a terceira dose.

Para uso em circunstâncias excepcionais em adultos, o esquema primário de 0,7 e 21 dias, além de uma quarta dose no 12º mês, resulta em níveis de soroproteção de anticorpos anti-VHBs em 82% e 85% dos vacinados, respectivamente na primeira e quinta semanas após a terceira dose. Um mês após a quarta dose, todos os vacinados demonstraram níveis de soroproteção de anticorpos. As taxas de

soropositividade para anticorpos anti-VHA foram, respectivamente, de 100% e 99,5% na primeira e quinta semanas após a terceira dose e atingiram 100% um mês após a quarta dose.

Em dois estudos clínicos de longa duração conduzidos em adultos, a persistência dos anticorpos anti-VHA e anti-HBs comprovada foi de até 60 meses após o início de um ciclo de vacinação primária com **Twinrix®** na maioria dos vacinados. A cinética de declínio de anticorpos anti-VHA e anti-HBs demonstrou ser similar à observada com as vacinas monovalentes.

Em um estudo conduzido com adultos acima de 40 anos de idade, foi demonstrado que a taxa de soroproteção contra hepatite B foi de 91,7% e 87,5% aos sete e 12 meses, respectivamente, versus 79,7% e 73,8% com vacinas monovalentes de 20 mcg, e 71% e 56,4% com vacinas monovalentes de 10 mcg. Outras variáveis (incluindo sexo masculino, obesidade, tabagismo, consumo de álcool, medicação concomitante e alguma doença crônica subjacente foram estratificadas). Demonstrou-se que a taxa de soroproteção contra hepatite B foi maior com **Twinrix®** em obesos e homens.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: vacinas contra hepatite, código ATC JO7BC.

Mecanismo de ação

Twinrix® confere imunidade contra a infecção pelos vírus da hepatite A (VHA) e da hepatite B (VHB) induzindo anticorpos específicos anti-VHA e anti-HBs.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Twinrix® não deve ser administrada a indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, nem àqueles que já tenham apresentado sinais de hipersensibilidade após administração de **Twinrix®** ou de alguma das vacinas monovalentes contra hepatite A ou B.

Esta vacina é contraindicada para crianças abaixo de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como com outras vacinas, a administração de **Twinrix®** deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave.

Pode ocorrer síncope (desmaio) depois, ou mesmo antes, de qualquer vacinação, como resposta psicogênica à agulha de injeção. É importante que os procedimentos necessários para evitar lesões em caso de desmaio estejam disponíveis.

É possível que certos indivíduos estejam no período de incubação de infecção por hepatite A ou hepatite B na ocasião da vacinação. Não se sabe se **Twinrix®** previne a hepatite A e a hepatite B nesses casos.

A vacina não prevenirá a infecção causada por outros agentes, como o da hepatite C e o da hepatite E, além de outros patógenos conhecidos por infectar o fígado.

Twinrix® não é recomendada para profilaxia após a exposição (por exemplo, ferimento por agulha).

Como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis em caso de reação anafilática rara após a administração da vacina.

Twinrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

Uso em crianças e idosos

Devem ser observadas as mesmas precauções para adultos.

Grupos de risco

A vacina não foi testada em indivíduos com imunidade comprometida.

Em pacientes submetidos à hemodiálise e pessoas com o sistema imunológico comprometido, os títulos adequados de anticorpos anti-VHA e anti-HBs podem não ser obtidos após o ciclo primário de vacinação. Portanto, esses pacientes podem necessitar da administração de doses adicionais da vacina.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É improvável que a vacina produza efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Gravidez e lactação

Twinrix® deve ser usada durante a gravidez somente quando for estritamente necessário e quando as possíveis vantagens para a mãe superarem os possíveis riscos para o feto.

O efeito de **Twinrix®** na sobrevivência e no desenvolvimento embrionário do feto, no perinatal e no pós-natal, não foi prospectivamente avaliado em estudos clínicos.

O efeito de **Twinrix®** na sobrevivência e no desenvolvimento embrionário do feto, no perinatal e no pós-natal, foi avaliado em ratos. Os estudos em animais não indicaram efeitos nocivos causados direta ou indiretamente pela vacina em relação a fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Lactação

Não estão disponíveis dados adequados sobre o uso em humanos ou animais durante a lactação. **Twinrix®** deve ser usada com cautela em mulheres que estejam amamentando.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Toxicologia Animal e/ou farmacologia

Dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos gerais de segurança (ver também Gravidez e Lactação).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum dado foi gerado sobre a administração concomitante de **Twinrix®** com imunoglobulina específica da hepatite A ou imunoglobulina da hepatite B. No entanto, quando as vacinas monovalentes contra HA e HB foram administradas concomitantemente com imunoglobulinas específicas, não se observou nenhuma influência sobre a soroconversão, o que pode resultar em títulos mais baixos de anticorpos.

Estudos clínicos demonstraram que **Twinrix®** pode ser administrada concomitantemente com as vacinas contra difteria, tétano, pertussis acelular, poliomielite (vírus inativado), *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-IPV/Hib) ou sarampo-caxumba-rubéola, no segundo ano de vida. Nesses estudos, as vacinas injetáveis foram aplicadas em locais diferentes.

Embora a administração concomitante de **Twinrix®** com outras vacinas não tenha sido especificamente estudada, é esperado que, se for usada uma nova seringa para cada aplicação e não se injetar mais de uma vacina no mesmo local, nenhuma interação seja observada.

Pode-se esperar que em pacientes que recebem tratamento imunossupressor ou que têm imunodeficiência uma resposta adequada não seja atingida.

Twinrix® não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Twinrix® deve ser armazenada em temperatura entre 2°C e 8°C. **Não congelar.** Descarte a vacina se tiver sido congelada. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/Características organolépticas

Durante a armazenagem, um depósito branco fino e uma camada superior límpida e incolor podem ser observados.

A vacina deve ser bem agitada, a fim de se obter uma suspensão branca e levemente opaca, e visualmente inspecionada antes da administração. Caso qualquer partícula estranha e/ou variação no aspecto físico sejam observadas, descartar a vacina.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Twinrix® deve ser administrada por via **intramuscular**, na região deltoide do braço, em adultos, adolescentes e crianças mais velhas. Em bebês, a aplicação pode ser feita na parte ântero-lateral da coxa.

Uma vez que a injeção intradérmica e a administração intramuscular no músculo glúteo podem levar a uma resposta inferior à ideal à vacina, essas vias de administração devem ser evitadas. Excepcionalmente, **Twinrix®** pode ser administrada por via subcutânea em indivíduos com trombocitopenia ou distúrbios de sangramento, já que pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses indivíduos. No entanto, a via de administração pode resultar em resposta imune inferior à ideal à vacina.

Sob armazenagem, um fino depósito branco e um sobrenadante límpido incolor podem ser observados.

A vacina deve ser bem agitada, a fim de se obter uma suspensão branca e levemente opaca, e visualmente inspecionada antes da administração. Caso qualquer partícula estranha e/ou variação no aspecto físico sejam observadas, descartar a vacina. Os produtos não utilizados, ou materiais residuais devem ser descartados de acordo com as recomendações locais.

Twinrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa.

Posologia

Dose

Uma dose de 1 mL de **Twinrix®** é recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade.

Esquema primário de vacinação

- **Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade**
O ciclo primário padrão de vacinação com **Twinrix®** consiste em três doses: a primeira administrada na data escolhida, a segunda, um mês depois, e a terceira, seis meses após a primeira dose.
Em circunstâncias excepcionais em adultos, quando uma viagem estiver prevista dentro do prazo de um mês ou mais após o início do ciclo de vacinação e não houver tempo suficiente para que o esquema-padrão (0, 1, 6 meses) seja concluído, um esquema de 0, 7 e 21 dias pode ser usado. Quando tal esquema é aplicado, recomenda-se uma quarta dose 12 meses após a primeira.

- **Crianças de 1 a 15 anos de idade**
O ciclo primário padrão de vacinação com **Twinrix®** consiste em duas doses: a primeira é administrada na data escolhida e a segunda, entre seis e doze meses depois. Como a proteção contra a hepatite B não é obtida em todos os vacinados até depois da segunda dose, é importante administrar a segunda dose para assegurar a proteção contra a hepatite B.

O esquema recomendado deve ser seguido. Uma vez iniciado, o ciclo primário de vacinação deve ser concluído com a mesma vacina.

Dose de reforço

Os dados disponíveis sobre a persistência de anticorpos em longo prazo após a imunização com **Twinrix®** em adultos, em um esquema de 0, 1 e 6 meses, abrangem o período de até 60 meses depois de seu uso. Os títulos de anticorpos anti-VHA e anti-HBs observados após um ciclo primário de imunização com a vacina combinada estão na mesma faixa observada após a imunização com as vacinas monovalentes. Após a vacinação com **Twinrix®** em adultos, a cinética de declínio de anticorpos também é similar àquela observada após a vacinação com as vacinas monovalentes. Portanto, a orientação geral para vacinação de reforço pode ser extraída da experiência com as vacinas monovalentes.

- **Hepatite B**

A necessidade de uma dose de reforço da vacina contra a hepatite B em indivíduos saudáveis que tenham recebido um ciclo completo de vacinação primária não foi estabelecida. No entanto, alguns programas de vacinação oficiais atualmente incluem a recomendação de uma dose de reforço da vacina contra a hepatite B, e isso deve ser respeitado.

Para alguns indivíduos ou pacientes expostos ao VHB (por exemplo, pacientes submetidos à hemodiálise ou imunocomprometidos), deve-se considerar a imunização preventiva, para assegurar um nível de anticorpos de proteção ≥ 10 UI/L.

- **Hepatite A**

Ainda não se estabeleceu inteiramente se os indivíduos imunocompetentes que respondem à imunização contra a hepatite A precisarão de doses de reforço, já que a proteção, na ausência de anticorpos detectáveis, pode ser assegurada pela memória imunológica. As orientações para o reforço baseiam-se na pressuposição de que os anticorpos são necessários para a proteção. Prevê-se que os anticorpos anti-VHA persistam por pelo menos 10 anos.

Em situações nas quais uma dose de reforço das vacinas contra a hepatite A e a hepatite B é necessária, **Twinrix®** pode ser administrada. Como alternativa, os indivíduos que tenham recebido imunização primária com **Twinrix®** podem receber uma dose de reforço das vacinas monovalentes. A segurança e a imunogenicidade de **Twinrix®** quando administrada como dose de reforço após um ciclo de vacinação primário de duas doses não foram avaliadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A frequência por dose é classificada conforme segue:

Muito comum: $>10\%$
Comum: $>1\%$ e $<10\%$
Incomum: $>0,1\%$ e $<1\%$
Rara: $>0,01\%$ e $<0,1\%$
Muito rara: $<0,01\%$

Estudos clínicos

Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade

O perfil de segurança apresentado abaixo foi gerado com base em dados de aproximadamente 6.000 sujeitos que receberam a vacina segundo o esquema-padrão de 0, 1 e 6 meses ou o esquema acelerado de 0, 7 e 21 dias.

Em um estudo comparativo, foi observado que a frequência dos eventos adversos solicitados após a administração de **Twinrix®** não foi diferente da frequência dos solicitados após a administração das vacinas monovalentes.

Reações muito comuns ($>1/10$): dor de cabeça, dor e vermelhidão no local da injeção, fadiga

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): sintomas gastrointestinais (como diarreia, náusea e vômito), inchaço no local da injeção, reações no local da injeção, mal-estar

Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): infecção do trato respiratório superior, vertigem, mialgia, febre ($\geq 37,5^\circ\text{C}$)

Reações raras ($>1/10.000$ e $<1/1.000$):

- linfadenopatia
- redução do apetite

- parestesia, hipestesia
- hipotensão
- *rash*, prurido
- artralgia
- sintomas semelhantes aos da gripe, calafrios

Reação muito rara (<1/10.000): urticária

Em um estudo clínico em que **Twinrix®** foi administrada em 0, 7 e 21 dias, os sintomas gerais solicitados foram reportados com a mesma categoria de frequência definida acima. Após a quarta dose, no Mês 12, a incidência de efeitos adversos sistêmicos foi comparada à observada com a vacinação em 0, 7 e 21 dias.

Crianças de 1 a 15 anos de idade

Estudos clínicos envolveram a administração de 1.537 doses de **Twinrix®** segundo o esquema de 2 doses em 778 crianças de 1 a 15 anos de idade.

Reações muito comuns (>1/10): dor de cabeça, perda de apetite, fadiga, dor e vermelhidão no local da injeção, irritabilidade.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): sonolência, sintomas gastrintestinais, febre, inchaço no local da injeção.

Pós comercialização

Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade

As reações adversas a seguir foram reportadas por indivíduos que receberam **Twinrix®** (administradas no esquema 0, 1, 6 meses ou 0, 7, 21 dias) ou as vacinas monovalentes (vacina contra Hepatite B r-DNA e vacina contra Hepatite A):

- meningite
- trombocitopenia e púrpura trombocitopênica
- anafilaxia, reações alérgicas, entre elas reações anafilactoides e semelhantes à doença do soro
- encefalopatia, encefalite, neurite, neuropatia, paralisia e convulsão
- vasculite
- angioedema, líquen plano, eritema multiforme
- artrite e fraqueza muscular
- Dor imediata no local de injeção, ardor e sensação de queimação

Crianças de 1 a 15 anos de idade

As reações adversas a seguir foram reportadas durante a vigilância pós-comercialização após vacinação com **Twinrix®** administrada no esquema de 2 doses.

Reação muito rara (<1/10.000): reações alérgicas incluindo reações anafiláticas e anafilactoides, síncope ou resposta vasovagal à injeção, hipestesia.

Distúrbios gerais e reações no local de injeção:

Dor imediata no local de injeção, ardor e sensação de queimação.

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

9. SUPERDOSE

Casos de superdosagem foram reportados durante a farmacovigilância pós-comercialização. Os efeitos adversos relatados após a superdosagem foram similares aos observados com a administração normal da vacina.

Não foram relatados casos de superdosagem após a administração de **Twinrix®** de acordo com um esquema de duas doses.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0119

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18.875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de l’Institut, 89, 1330 - Rixensart – Bélgica

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. - Rue de l’Institut, 89 – 1330 - Rixensart – Bélgica ou por GlaxoSmithKline Biologicals - Zirkusstrasse 40, D-01069 - Dresden – Alemanha filial de SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG ou GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rue Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Twinrix_susp inj_GDS12_L0488

Histórico de Alteração de Bula

| Dados da Submissão Eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|---|--|---------------|--|-------------------|--|----------------|---|
| Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data do Expediente | Nº Expediente | Assunto | Data da Aprovação | Itens de bula | Versões VP/VPS | Apresentações Relacionadas |
| 30/10/2013 | 0913287/13-2 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 | 30/10/2013 | 0913287/13-2 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 | 30/10/2013 | Dizeres legais – Farmacêutico Responsável | VP e VPS | 720 UEL + 20 MCG SUS INJ ADU CT SER VD INC X 1 ML |
| 22/04/2015 | Não se aplica | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 23/01/2015 | 0063076/15-4 | 10467 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial | 18/02/2015 | <p><u>VPS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificação do medicamento; - Indicações; - Resultados de eficácia; - Características farmacológicas; - Contraindicações; - Advertências e precauções; - Interações medicamentosas; - Cuidados de armazenamento do medicamento; - Posologia e modo de usar <p><u>VP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificação do medicamento - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP e VPS | 720 UEL + 20 MCG SUS INJ ADU CT SER VD INC X 1 ML |