

# *Twinrix*<sup>TM</sup>

Hepatitis A and B vaccine

**Versión: GDS08/IPI08**

# Twinrix™

Hepatitis A and B vaccine

## Vacuna antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADNr) (adsorbida)

### Composición Cualitativa y Cuantitativa

Suspensión inyectable.

Una dosis (1,0 ml) contiene:

Virus de la hepatitis A (inactivado) <sup>1,2</sup>	720 unidades ELISA
Antígeno de superficie de la hepatitis B <sup>3,4</sup>	20 microgramos
<sup>1</sup> Producido en células diploides humanas (MRC-5)	
<sup>2</sup> Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado	0.05 miligramos Al <sup>3+</sup>
<sup>3</sup> Producido en células de levadura ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ) mediante tecnología de ADN recombinante	
<sup>4</sup> Adsorbido en fosfato de aluminio	0.4 miligramos Al <sup>3+</sup>

TWINRIX™ es un líquido blanco ligeramente lechoso presentado en jeringas de vidrio prellenadas.

### Forma Farmacéutica

Suspensión inyectable.

### Información Clínica

#### Indicaciones

TWINRIX™ está indicado para su utilización en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, no inmunizados, que estén en riesgo de infección tanto de hepatitis A como de hepatitis B.

#### Posología y Administración

##### Posología

Se recomienda una dosis de 1,0 ml de TWINRIX™ para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

##### Esquema de vacunación primario

#### Adultos y Adolescentes a Partir de 16 años de Edad

El ciclo primario de vacunación habitual con TWINRIX™ consta de tres dosis, la primera de las cuales se administra en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera seis meses después de la primera dosis.

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevé un viaje dentro de un mes o más después de iniciar el ciclo de vacunación, pero se dispone de tiempo insuficiente para permitir que se complete el esquema de vacunación primario de 0, 1 y 6 meses, se puede utilizar un esquema de vacunación de 3 inyecciones intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se administra este esquema, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis.

#### Niños a Partir de 1 Año de Edad y Hasta los 15 Años

El ciclo primario estándar de vacunación con TWINRIX™ consta de dos dosis, la primera administrada en la fecha elegida y la segunda dosis de seis a doce meses después de la primera dosis. La protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B no se consigue en todos los vacunados hasta después de la segunda dosis, por lo cual es importante la administración de esta segunda dosis para garantizar la protección frente a la infección por hepatitis B. Deberá respetarse el esquema recomendado. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación debe completarse con la misma vacuna.

#### Dosis de Refuerzo

Actualmente se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, de hasta 15 años después de la vacunación con TWINRIX™ en los adultos, utilizando un esquema de 0, 1 y 6 meses. Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-VHA observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el rango de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Después de la vacunación con TWINRIX™ en adultos, la cinética de disminución de anticuerpos es también similar a la observada después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer las directrices generales para la vacunación de refuerzo.

#### Hepatitis B

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de refuerzo que debe ser respetada.

En algunos grupos de sujetos o pacientes con riesgo mayor de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos) deben tenerse en cuenta medidas para asegurar un nivel de anticuerpos protectores  $\geq 10$  UI/l.

#### Hepatitis A

Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de refuerzo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de refuerzo se basan en asumir que para la protección, se requieren anticuerpos; se ha demostrado que los anticuerpos anti-VHA perduran durante al menos 10 años.

En situaciones en que se requiera una dosis de refuerzo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar TWINRIX™. Como alternativa, a los sujetos vacunados inicialmente con TWINRIX™ se les puede administrar una dosis de refuerzo de cualquiera de las vacunas monovalentes. No se han evaluado la seguridad e inmunogenicidad de TWINRIX™, administrado como dosis de refuerzo luego de un esquema de vacunación primario de dos dosis.

#### Método de Administración

TWINRIX™ debe inyectarse por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea en adultos, adolescentes y niños, o en la cara anterolateral del muslo en los lactantes.

Puesto que la administración de una inyección intradérmica o intramuscular en el músculo glúteo podría resultar en una respuesta subóptima a la vacuna, debe evitarse el uso de estas vías. De manera excepcional, se puede administrar TWINRIX™ por vía subcutánea a pacientes con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, debido a que puede producirse sangrado tras la administración intramuscular en estos sujetos. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune a la vacuna inferior a la óptima.

#### Contraindicaciones

No debe administrarse TWINRIX™ a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna ni a personas que hayan demostrado previamente señales de hipersensibilidad tras la administración de TWINRIX™ o de las vacunas monovalentes de hepatitis A o hepatitis B.

#### Advertencias y Precauciones

Al igual como ocurre con otras vacunas, debe posponerse la administración de TWINRIX™ en personas que padecen enfermedad febril aguda grave.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Es posible que el sujeto se encuentre en el periodo de incubación de una infección por hepatitis A o hepatitis B en el momento de la vacunación. Se desconoce si TWINRIX™ previene la aparición de hepatitis A y hepatitis B en tales casos.

La vacuna no prevendrá la infección causada por otros agentes tales como el virus de la hepatitis C y la hepatitis E, ni frente a otros agentes patógenos con capacidad de producir infecciones hepáticas.

No se recomienda el uso de TWINRIX™ para profilaxis posterior a una exposición (p. ej. punción accidental).

No se ha estudiado el uso de la vacuna en pacientes con alteraciones inmunológicas. En los pacientes hemodializados y en personas que sufren alteraciones en el sistema inmunológico, es posible que no se obtengan títulos adecuados de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs posteriores al ciclo primario de vacunación; por este motivo, es posible que dichos pacientes requieran la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Al igual que para cualquier vacuna inyectable, se deberá disponer en todo momento de tratamiento y supervisión médicos apropiados por si ocurriera el caso poco común de una reacción anafiláctica subsiguiente a la administración de la vacuna.

TWINRIX™ no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

#### Interacciones

No se han generado datos sobre la administración concomitante de TWINRIX™ con inmunoglobulinas específicas de la hepatitis A o la hepatitis B. No obstante, cuando se administraron las vacunas monovalentes de la hepatitis A y la hepatitis B de manera concomitante con inmunoglobulinas específicas, no se observó ninguna influencia sobre la seroconversión, aunque esto podría dar como resultado una disminución en el título de anticuerpos.

Los estudios clínicos han demostrado que TWINRIX™ puede administrarse de forma concomitante con vacunas de difteria, tétanos, pertussis acelular, poliomiéltis inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-IPV+Hib) o vacunas de Sarampión-Parotiditis-Rubéola en el segundo año de vida. En estos estudios, las vacunas inyectables se administraron en diferentes lugares de inyección.

Aunque no se ha estudiado específicamente la administración concomitante de TWINRIX™ y otras vacunas, se prevé que, si se utilizan jeringas y sitios de inyección diferentes, no se observaría ninguna interacción.

Podría esperarse que en pacientes inmunodeficientes o bajo tratamiento inmunosupresor no se logre una respuesta adecuada.

#### Embarazo y Lactancia

##### Embarazo

Únicamente deberá usarse TWINRIX™ durante el embarazo cuando sea claramente necesario, y cuando las posibles ventajas excedan los posibles riesgos para el feto.

El efecto de TWINRIX™ en la supervivencia y el desarrollo embriofetal, perinatal y posnatal no ha sido evaluado de forma prospectiva en los estudios clínicos.

El efecto de TWINRIX™ en la supervivencia y el desarrollo embriofetal, perinatal y posnatal ha sido evaluado en ratas. Dichos estudios con animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en lo que respecta a la fertilidad, embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal.

##### Lactancia

No existen datos adecuados en humanos sobre el uso durante la lactancia ni estudios adecuados de reproducción en animales. Por este motivo, TWINRIX™ debe usarse con precaución en el caso de mujeres lactando.

#### Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinaria

No es probable que la vacuna afecte la capacidad de manejar y de usar máquinas.

#### Reacciones Adversas

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con TWINRIX™, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
No frecuentes:	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$
Muy raras:	$< 1/10000$

#### Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<b>Ensayos clínicos</b>		
Infecciones e infestaciones	No frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	No frecuentes	Mareos
	Raras	Hipoestesia, parestesia
Alteraciones vasculares	Raras	Hipotensión
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito
	Muy raras	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	No frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuentes	Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar
	No frecuentes	Fiebre ( $\geq 37.5$ °C)
	Raras	Síndrome gripal, escalofríos

Tipo de sistema de órganos	Reacciones adversas
<b>Datos postcomercialización*</b>	
Infecciones e infestaciones	Meningitis
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Alteraciones en el sistema inmune	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero
Alteraciones en el sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones
Alteraciones vasculares	Vasculitis
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor
* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B TWINRIX™ (con un cronograma de 0, 1, 6 meses o de 0, 7, 21 días) como con las de GlaxoSmithKline.	

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de TWINRIX™, no es diferente de la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró TWINRIX™ a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

#### Niños a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive

Estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de TWINRIX™ en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<b>Ensayos clínicos</b>		
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy frecuentes	Irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	Frecuentes	Fiebre, inflamación en el sitio de inyección
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<b>Datos postcomercialización*</b>		
Trastornos del sistema inmune	Muy raras	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	sincope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia
* Estas reacciones adversas se reportaron durante la farmacovigilancia posterior a la vacuna con TWINRIX™ según el cronograma de 2 dosis.		

#### Sobredosis

Durante la vigilancia postcomercialización se han reportado casos de sobredosis después administración de TWINRIX™. Las reacciones adversas reportadas tras la sobredosis fueron similares a las reportadas con la administración normal de la vacuna.

#### Propiedades Farmacológicas

##### Farmacodinamia

Grupo Fármaco-terapéutico: Vacunas antihepatitis, ATC código J07BC20.

TWINRIX™ confiere inmunidad contra la infección por VHA y VHB al inducir anticuerpos específicos anti-VHA y anti-HBs.

#### Niños a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años

En estudios clínicos que incluyeron sujetos de 1 a 15 años, las tasas de seropositividad de anticuerpos anti-VHA fueron de un 99.1% un mes después de la primera dosis y un 100% después de la segunda dosis administrada en el mes 6 (es decir 7<sup>o</sup> mes). Las tasas de seropositividad para anticuerpos anti-HBs fueron de un 74.2% un mes después de la primera dosis y un 100% después de la segunda dosis administrada en el mes 6 (es decir 7<sup>o</sup> mes). Las tasas de seroprotección de anti-HBs (títulos  $\geq$  10 mIU/ml) en estos puntos de tiempo fueron de un 37.4% y un 98.2% respectivamente.

En un estudio clínico conducido en sujetos desde 12 hasta 15 años de edad inclusive, quienes recibieron la segunda dosis en el mes 12, las tasas de seropositividad fueron de 99,0% tanto para anti-VHA como para anti-HBs al mes 13, con tasas de seroprotección de 97.0%.

En un estudio comparativo llevado a cabo en adolescentes (desde 12 hasta 15 años de edad inclusive) frente a un programa alternativo de 3 dosis con la vacuna combinada de 360 unidades ELISA de virus HA inactivado y 10 µg AgHBs en dosis de 0,5 ml, los índices de seroprotección para anti-HB en puntos intermedios antes de la segunda dosis de TWINRIX™ eran bajos en comparación con los obtenidos con el esquema alternativo de 3 dosis, pero se observó no inferioridad tras la finalización del esquema (7<sup>o</sup> mes).

Se ha demostrado persistencia de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs hasta 10 años después del inicio de un esquema de vacunación de 0, 6 meses de TWINRIX™. Después de 10 años, los índices de seropositividad anti-VHA fueron del 100% en sujetos con edades comprendidas entre 1 y 11 años y en sujetos con edades comprendidas entre 12 y 15 años en la primovacunación. Los índices de seroprotección anti-HBs en este punto temporal fueron del 77.3% y del 85.9%, respectivamente. En el estudio realizado en sujetos con edades comprendidas entre 12 y 15 años en la primovacunación, la respuesta inmune para ambos componentes antigénicos fue comparable a la observada después de un régimen de 3 dosis de la vacuna combinada que contiene 360 Unidades ELISA del virus la hepatitis A inactivado y 10 µg del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante en un volumen de 0.5 ml por dosis.

En un estudio de seguimiento a largo plazo de 6 años con sujetos con edades comprendidas entre 12 y 15 años en la primovacunación, los índices de seropositividad anti-VHA fueron del 100% tras un esquema de vacunación 0, 6 meses o un esquema de vacunación de 0, 12 meses. Los índices de seroprotección anti-HBs fueron del 84.8% y del 92.9%, respectivamente.

#### Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

En los adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad después de un esquema primario de TWINRIX™ con tres dosis, la protección frente a la hepatitis A y la hepatitis B se desarrolla transcurrido un período de entre 2 y 4 semanas. En los estudios clínicos se observaron anticuerpos humorales específicos contra la hepatitis A en aproximadamente 94% de los adultos un mes después de la primera dosis y en 100% un mes después de la tercera dosis (es decir, en el mes 7). Se observaron anticuerpos humorales específicos contra la hepatitis B en 70% de los adultos tras la primera dosis y aproximadamente 99% tras la tercera dosis.

Cuando en circunstancias excepcionales en adultos, se utiliza el esquema de administración de 0, 7 y 21 días y una cuarta dosis a los 12 meses, el 82% y el 85% de los vacunados presentan títulos seroprotectores de anticuerpos anti-VHB 1 y 5 semanas después de la tercera dosis respectivamente. Un mes después de la administración de la cuarta dosis, todos los vacunados alcanzaron títulos seroprotectores de anticuerpos. Las tasas de seropositividad de anticuerpos anti-VHA fueron de un 100% y 99.5% 1 y 5 semanas después de la tercera dosis respectivamente, y alcanzaron un 100% un mes después de la cuarta dosis.

En un estudio clínico realizado en sujetos de más de 40 años de edad, el índice de seropositividad correspondiente a los anticuerpos anti-VHA y el índice de seroprotección frente a la hepatitis B después de recibir TWINRIX™ en un esquema de 0, 1, 6 meses fueron comparados con los índices de seropositividad y de seroprotección de las vacunas antihepatitis A y B monovalentes cuando se administran por separado.

Los índices de seroprotección frente a la hepatitis B después de la administración de TWINRIX™ fueron de 92% y de 57% a los 7 y 48 meses tras la primera dosis respectivamente, en comparación con 80% y 40% después de la administración de la vacuna antihepatitis B de 20 µg monovalente de GlaxoSmithKline Biologicals, y 71% y 27% después de la administración de otra vacuna antihepatitis B de 10 µg monovalente de GlaxoSmithKline Biologicals, y 99% y 96% después de recibir otra vacuna antihepatitis A monovalente autorizada.

Los sujetos recibieron una dosis adicional de TWINRIX™ para valorar la memoria inmune a los 48 meses después de la primera dosis del tratamiento de vacunación primaria con la misma vacuna. Un mes después de esta dosis, un 95% de los sujetos presentaron concentraciones de anticuerpos anti-VHB  $\geq$  10 mIU/ml y las concentraciones medias geométricas (CMG) aumentaron en 179 veces (CMG de 7233.7 mIU/ml) lo que es indicativo de que se produce una respuesta de memoria inmune.

En dos estudios clínicos a largo plazo realizados en adultos, 15 años después de la vacunación primaria con TWINRIX™, las tasas de seropositividad anti-VHA fueron del 100% en ambos estudios, y las tasas de seroprotección anti-HBs fueron del 89.3% y del 92.9%, respectivamente (n=56). Se observó que la cinética de disminución de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs era similar a la de las vacunas monovalentes.

Los datos preclínicos no revelaron un riesgo especial en humanos en base a los estudios generales de seguridad. (Ver la sección Embarazo y Lactancia)

#### Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos no revelaron un riesgo especial en humanos en base a los estudios generales de seguridad. (Ver la sección Embarazo y Lactancia)

#### Características Farmacéuticas

##### Lista de excipientes

Cloruro sódico y agua para inyección. Están presentes aminoácidos para inyección, formaldehído, sulfato de neomicina y polisorbato 20 como residuos del proceso de manufactura.

##### Incompatibilidades

No se debe mezclar TWINRIX™ con otras vacunas en la misma jeringa.

##### Periodo de Caducidad

La fecha de caducidad está indicada en la etiqueta y en el envase.

##### Precauciones Especiales de Conservación

TWINRIX™ debe almacenarse a una temperatura de entre +2 °C y +8 °C.

No debe congelarse; descarte la vacuna si ésta se ha congelado.

##### Naturaleza y Contenido del Envase

TWINRIX™ se presenta en forma de jeringa prellenada.

Las jeringas prellenadas están elaboradas en vidrio neutro tipo I, que cumple con los requisitos de la Farmacopea Europea.

##### Instrucciones para el Empleo/Manejo

La vacuna debe volver a suspenderse antes de su uso. Una vez que se haya suspendido nuevamente, la vacuna presentará un aspecto blanco opaco uniforme.

Tras el almacenamiento, el contenido puede presentar un depósito fino blanco y un sobrenadante incoloro transparente.

##### Volver a suspender la vacuna para obtener una suspensión blanca opaca uniforme.

La vacuna se puede volver a suspender siguiendo los siguientes pasos.

- Sostenga la jeringa en posición vertical con la mano cerrada.
- Agite la jeringa inclinándola hacia abajo y nuevamente hacia arriba.
- Repita esta acción de manera enérgica por al menos 15 segundos.
- Inspeccione nuevamente la vacuna:
  - Si la vacuna tiene un aspecto de suspensión blanca opaca uniforme, está lista para usar; el aspecto no debe ser transparente.
  - Si la vacuna todavía no tiene un aspecto de suspensión blanca opaca uniforme, inclínela hacia abajo y nuevamente hacia arriba por al menos otros 15 segundos. Luego, vuelva a inspeccionarla.

Se debe realizar una inspección visual de la vacuna para corroborar que no haya materia de partículas extrañas ni tenga un aspecto físico anormal antes de su administración. En caso de observar alguno de los casos antes mencionados, no administre la vacuna.

Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de conformidad con los requisitos locales.

**TWINRIX™ es una marca registrada del grupo de compañías GSK.**

Versión:	GDS08/PI08
Date of issue:	10/Mar/2016
© GSK group of companies	
Manufacturer: GlaxoSmithKline Biologicals s.a. 89, rue de l'Institut - 1330 Rixensart Belgium	
Tel: (32) 2 656 81 11	Fax: (32) 2 656 80 00

