

TwinrixTM
Vacuna contra Hepatitis A y B
Version number: GDS07/IPI07

Twinrix™

Vacuna contra Hepatitis A y B

Twinrix™

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) ^{1,2}	720 unidades ELISA
Antígeno de superficie de la hepatitis B ^{3,4}	20 microgramos
¹ Producido en células diploides humanas (MRC-5)	
² Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado	0,05 miligramos Al ³⁺
³ Producido en células de levadura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) mediante tecnología de ADN recombinante	
⁴ Adsorbido en fosfato de aluminio	0,4 miligramos Al ³⁺

Twinrix™ es un líquido blanco ligeramente lechoso presentado en viales de vidrio o 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 hemodialisis o inmunocomprometidos) deben tenerse en cuenta medidas para asegurar un nivel de anticuerpos protectores ≥ 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 período 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:	$< 1/10000$

Datos de estudios clínicos

- **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 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de eventos adversos solicitados que se producen tras la administración de Twinrix™, no es diferente de la frecuencia de eventos adversos solicitados que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

Infecciones e infestaciones

No comunes: 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 comunes: cefalea

No comunes: mareos

Raras: hipoestesia, parestesia

Alteraciones vasculares

Raras: hipotensión

Alteraciones gastrointestinales

Comunes: 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 comunes: mialgia

Raras: artralgia

Alteraciones generales y en el sitio de administración

Muy comunes: dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga

Comunes: inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar

No comunes: fiebre ($\geq 37.5^\circ\text{C}$)

Raras: síndrome gripal, escalofríos

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.

Alteraciones en el sistema nervioso

Muy comunes: cefalea

Comunes: somnolencia

Alteraciones gastrointestinales

Comunes: síntomas gastrointestinales

Alteraciones en el metabolismo y la nutrición

Muy comunes: pérdida del apetito

Alteraciones generales y en el sitio de administración

Muy comunes: fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección

Comunes: fiebre, inflamación en el sitio de inyección

Alteraciones psiquiátricas

Muy comunes: irritabilidad

Datos poscomercialización

- *Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad*

Se han reportado las siguientes reacciones adversas, ya sea con **Twinrix™** (con un esquema de vacunación de 0, 1, 6 meses o con un esquema de vacunación de 0, 7, 21 días) o con las vacunas monovalentes de hepatitis A o B de GlaxoSmithKline:

Infecciones e infestaciones

Meningitis

Alteraciones en sangre y el sistema linfático

Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica

Alteraciones en el sistema inmune

Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas 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

- *Niños de 1 a 15 años inclusive*

Las siguientes reacciones adversas se notificaron durante la farmacovigilancia poscomercialización tras la vacunación con **Twinrix™** administrado con un esquema de 2 dosis.

Trastornos del sistema inmune

Muy raras: reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia

Alteraciones generales y en el sitio de administración

Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor

Sobredosis

Durante la vigilancia poscomercialización se han reportado casos de sobredosis después administración de **Twinrix™**. Los eventos adversos reportados tras la sobredosis fueron similares a los reportados con la administración normal de la vacuna.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Grupo Farmaco-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^o 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^o mes). Las tasas de seroprotección de anti-HBs (títulos ≥ 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^o 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 primovacuna. 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 primovacuna, 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 de 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 primovacuna, 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 periodo 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 autorizada. En todos los grupos, las concentraciones de anticuerpos anti-HB disminuían a medida que aumentaban la edad y el índice de masa corporal; además las concentraciones fueron más bajas en varones que en mujeres.

Los índices de seropositividad correspondientes a los anticuerpos anti-VHA después de la administración de **Twinrix™** fueron de 97% tanto a los 7 como a los 48 meses después de la primera dosis en comparación con 99% y 94% después de recibir la vacuna antihepatitis A 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 ≥ 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.

Farmacocinéticas

La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no se requiere en el caso de vacunas.

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

Hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, 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

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

Antes del uso, la vacuna deberá agitarse bien a fin de obtener una suspensión blanca ligeramente opaca. Antes de la administración, la vacuna debe ser inspeccionada visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o aspecto físico anormal. En el caso de que se observe alguna de estas anomalías, la vacuna deberá desecharse.

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

Para mayor información, por favor contacte al fabricante.

No todas las presentaciones existen en todos los países.

Twinrix es una marca registrada del Grupo de Compañías GlaxoSmithKline.

Version number: GDS07/PI07/Date of issue: 15/Nov/2013
© 2014 GlaxoSmithKline 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

