Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 4822

BUENOS AIRES, 08 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-003360-14-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXO SMITHKLINE ARGENTINA SA solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TWINRIX ADULTOS/ ANTIGENO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS A Y ANTIGENO ADN RECOMBINANTE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizado por el Certificado N° 46694.

Que el proyecto presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 4822

encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 83 Y 84-85 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable del Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase el cambio de prospecto presentado para la especialidad medicinal denominada TWINRIX ADULTOS/ ANTIGENO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS A Y ANTIGENO ADN RECOMBINANTE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 46694 y Disposición 7025/97, propiedad de la firma GLAXO SMITHKLINE ARGENTINA SA, cuyos textos constan a fojas Prospectos: 46 a 63; desglosándose los correspondientes a fojas 46 a 51.

ARTÍCULO 2°.- Sustituyase en el Anexo de la Disposición autorizante ANMAT N° 7025/97 los prospectos autorizados por las fojas 46 a 63 aprobadas en el

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 4822

artículo 1°, los que integrarán en el Anexo de la presente.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46694 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-0000-003360-14-2

DISPOSICIÓN Nº 4822

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 4822 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46694 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXO SMITHKLINE ARGENTINA SA, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: TWINRIX ADULTOS/ ANTIGENO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS A Y ANTIGENO ADN RECOMBINANTE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7025/97

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012018-97-5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 8342/11	Prospectos: 46 a 63; desglosándose los correspondientes a fojas 46 a 51

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXO SMITHKLINE ARGENTINA SA, Titular del Certificado de Autorización N° 46694 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de 08 JUL 2014.....

Expediente N° 1-47-0000-003360-14-2

DISPOSICION N° 4822

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

4822

A.N.M.A.T. FOLIO 46 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

TWINRIX® Adultos 720 El.U./20 µg
VACUNA COMBINADA ANTIHEPATITIS A INACTIVADA Y ANTIHEPATITIS B ADN recombinante
ANTÍGENO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS A + ANTÍGENO ADN recombinante DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B
Suspensión Inyectable

Venta Bajo Receta | Industria Belga

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:
Cada dosis de 1 ml de **TWINRIX® Adultos** contiene:
Antígeno del virus de la Hepatitis A (cepa HM175) 720 Unidades ELISA; Antígeno de superficie ADN recombinante del virus de la Hepatitis B (AgHBs) 20 µg; Hidróxido de aluminio 0,05 mg; Fosfato de aluminio 0,40 mg; Cloruro de sodio 9,00 mg; Aminoácido para inyección máx. 1,0 mg; Formaldehído máx. 100 µg; Neomicina sulfato máx. 20 ng; Polisorbato 20 máx. 50 µg; Agua para inyección c.s.p. 1,00 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Vacuna anti-Hepatitis, código ATC J07BC20.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:
TWINRIX® Adultos está indicada para su administración en adultos y adolescentes a partir de 16 años, no inmunes, que estén en riesgo de contraer las infecciones de Hepatitis A y Hepatitis B.
La sobreinfección por hepatitis A o B en sujetos con enfermedad hepática crónica (EHC) puede causar una enfermedad más grave y una tasa más alta de casos mortales. Por lo tanto, se ha recomendado vacunar contra la hepatitis A y B a los pacientes con EHC y a los sujetos con riesgo de desarrollar EHC (por ejemplo, portadores del virus de la hepatitis C, personas alcohólicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Propiedades farmacodinámicas:
TWINRIX® Adultos confiere inmunidad frente a las infecciones causadas por el virus de la hepatitis A (VHA) y el virus de la hepatitis B (VHB) mediante la inducción de anticuerpos específicos anti-VHA y anti-HBs.
La protección frente a la Hepatitis A y B se desarrolla dentro de las 2-4 semanas. En los estudios clínicos para **TWINRIX® Adultos**, se observaron anticuerpos humorales específicos contra la Hepatitis A en aproximadamente 94% de los adultos un mes después de la primera dosis y en el 100%, un mes después de la tercera dosis (al mes 7). Se observaron anticuerpos humorales específicos contra la Hepatitis B en aproximadamente el 70% de los adultos después de la primera dosis y aproximadamente en el 99% después de la tercera dosis.

Para el uso en adultos en circunstancias excepcionales, el esquema primario 0, 7 y 21 días más una cuarta dosis al mes 12 resulta en 82% y 85% de los vacunados con niveles seroprotectores de anticuerpos anti-VHB a 1 y 5 semanas respectivamente luego de la tercera dosis. Un mes después de la cuarta dosis, todos los vacunados demostraron niveles seroprotectores de anticuerpos. Las tasas de seropositividad para anticuerpos anti-VHA fueron 100% y 99,5% a 1 y 5 semanas respectivamente luego de la tercera dosis y alcanzó el 100% un mes después de la cuarta dosis.

En un estudio llevado a cabo en sujetos mayores de 40 años de edad, la tasa de seropositividad para anticuerpos anti-VHA y la tasa de seroprotección contra hepatitis B, luego de un esquema 0, 1, 6 meses con **TWINRIX® Adultos**, fueron comparadas con las tasas de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

seropositividad y seroprotección de vacunas monovalentes contra hepatitis A y hepatitis B cuando se administran separadamente.
Las tasas de seroprotección contra hepatitis B luego de la administración de **TWINRIX® Adultos** fueron 92% y 57% a los 7 y 48 meses luego de la primera dosis respectivamente, versus 80% y 40% luego de la vacuna monovalente contra hepatitis B 20 µg de GlaxoSmithKline, y 71% y 27% luego de otra vacuna monovalente registrada contra hepatitis B 10 µg. En todos los grupos, las concentraciones de anticuerpos anti-HBs disminuyeron con la edad y el índice de masa corporal incrementado; las concentraciones también fueron menores en hombres comparado con mujeres.
Las tasas de seropositividad para anticuerpos anti-VHA luego de la administración de **TWINRIX® Adultos** fueron 97% tanto a los 7 como a los 48 meses luego de la primera dosis versus 99% y 94% luego de la vacuna monovalente contra hepatitis A de GlaxoSmithKline y 99% y 96% luego de otra vacuna monovalente registrada contra hepatitis A.
Los sujetos recibieron una dosis adicional de **TWINRIX® Adultos** para evaluar la memoria inmune 48 meses después de la primera dosis del curso primario de vacunación con la misma vacuna. Un mes luego de esta dosis, 95% de los sujetos presentaron una concentración de anticuerpos anti-VHB ≥10 mUI/ml y una concentración geométrica media (CGM) incrementada en 179 veces (CGM de 7.233,7 mUI/ml) indicativo de una respuesta de memoria inmune.

En dos estudios clínicos a largo plazo llevados a cabo en adultos, 15 años luego de la vacunación con un esquema primario con **TWINRIX® Adultos** las tasas de seropositividad anti-VHA fueron del 100% en ambos estudios y las tasas de seroprotección anti-HBs fueron del 89,3% y 92,9%, respectivamente (n=56). Las cinéticas de disminución de los anticuerpos anti-VHA y anti-HBs resultaron ser similares a aquellas de las vacunas monovalentes.

Propiedades farmacocinéticas: No se requiere la evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

Estudios clínicos:
Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**.

Información pre-clínica:
Toxicología y farmacología en animales
No hay datos preclínicos que indiquen un riesgo especial para el ser humano en base a los estudios de seguridad general (Ver también **Embarazo y Lactancia** - Embarazo).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Dosificación: La dosis recomendada es 1,0 ml de la vacuna **TWINRIX® Adultos** para adultos y adolescentes a partir de 16 años.

Esquema primario de vacunación: El esquema primario de vacunación estándar con **TWINRIX® Adultos** consta de tres dosis, la primera dosis se administra en la fecha elegida, la segunda dosis un mes después de la primera dosis y la tercera dosis 6 meses después de la primera dosis.
En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevee un viaje dentro del mes o después de iniciado el esquema de vacunación, pero no se dispone de suficiente tiempo como para cumplir con el esquema estándar de 0; 1; 6 meses, puede utilizarse un esquema de tres inyecciones intramusculares administradas a los 0; 7 y 21 días. Cuando se sigue este esquema, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis.
Se debe cumplir la pauta recomendada. Una vez iniciado el esquema primario de vacunación con **TWINRIX® Adultos**, se deberá completar 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® Adultos**. Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-VHA observados después del esquema de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el intervalo de los que se observan después de la vacunación

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS
4822

con las vacunas monovalentes. Las cinéticas de disminución de los anticuerpos también son similares. Por lo tanto, a partir de la experiencia con las vacunas monovalentes se pueden suponer recomendaciones generales para la vacunación de refuerzo.

Se pueden determinar a intervalos regulares los títulos de anticuerpos en las personas de riesgo y, cuando los títulos desciendan por debajo de los niveles mínimos, administrar los refuerzos correspondientes.

Hepatitis B
No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo en individuos sanos que han recibido el esquema primario de vacunación completo; sin embargo, algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de refuerzo, teniendo ésta que ser respetada.
En algunos grupos de sujetos o pacientes expuestos al VHB (por ej. Pacientes hemodializados o inmunocomprometidos), deberían considerarse medidas precautorias para asegurar niveles protectores de anticuerpos ≥ 10 UI/l.

Hepatitis A
No se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación contra hepatitis A requerirán dosis de refuerzo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables, se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Estas recomendaciones se basan en asumir que para la protección, se requiere un nivel de anticuerpos mínimo; los niveles de anti-VHA se estima que permanecerán durante por lo menos 10 años.

TWINRIX® Adultos puede ser administrado en situaciones en las que se desea una dosis de refuerzo tanto para hepatitis A como para hepatitis B. Alternativamente los sujetos que fueron primeramente vacunados con **TWINRIX® Adultos**, pueden recibir una dosis de refuerzo con cualquiera de las vacunas monovalentes.

Modo de administración:
TWINRIX® Adultos se debe inyectar por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea. Dado que la inyección intradérmica o intramuscular aplicada en el músculo glúteo puede llevar a una respuesta a la vacuna inferior a la óptima, estas vías deben ser evitadas.
Excepcionalmente, en pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos **TWINRIX® Adultos** se puede administrar por vía subcutánea, dado que puede ocurrir sangrado en estos pacientes luego de la administración intramuscular.

CONTRAINDICACIONES:
TWINRIX® Adultos no debe administrarse a personas con hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, ni a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad después de una administración anterior de **TWINRIX® Adultos** o de las vacunas monovalentes antihepatitis A o antihepatitis B.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
Como con otras vacunas, la administración de **TWINRIX® Adultos** debe posponerse en sujetos que sufren de alguna enfermedad febril aguda severa.
Puede ocurrir síncope (desmayo) luego, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la aplicación de una inyección. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar el daño causado por el desmayo.

Es posible que las personas puedan estar en el período de incubación de Hepatitis A o de Hepatitis B en el momento de la vacunación. No se sabe si **TWINRIX® Adultos** previene la Hepatitis A y la Hepatitis B en estos casos.
La vacuna no previene infecciones causadas por otros agentes, tales como los de la Hepatitis C y la Hepatitis E y otros patógenos que infectan el hígado.

SmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS

No se recomienda **TWINRIX® Adultos** para la profilaxis post-exposición (por ejemplo, un accidente por un pinchazo con una aguja hipodérmica).
La vacuna no se ha ensayado en pacientes inmunodeprimidos. En pacientes hemodializados y pacientes con un sistema inmunitario deficiente, es probable que no se obtengan títulos adecuados de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs tras el esquema de inmunización primaria. Dichos pacientes pueden requerir dosis adicionales de la vacuna.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por un posible desarrollo de una rara reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.
Puesto que la inyección intradérmica o la administración intramuscular en el músculo glúteo podrían conducir a una respuesta inmune inferior a la óptima, deberán evitarse estas vías de administración. Sin embargo, excepcionalmente se puede administrar **TWINRIX®** por vía subcutánea a pacientes con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, dado que en ellos puede producirse hemorragia después de la administración intramuscular (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar TWINRIX® Adultos por vía intravascular.

Interacciones:
No se poseen datos sobre la administración concomitante de **TWINRIX® Adultos** con inmunoglobulinas específicas antihepatitis A o antihepatitis B. Sin embargo, cuando se administraron las vacunas monovalentes antihepatitis A y antihepatitis B concomitantemente con inmunoglobulinas específicas, no se observó influencia en la seroconversión, aunque podrían producirse títulos de anticuerpos más bajos.
Aunque no se ha estudiado específicamente la administración concomitante de **TWINRIX® Adultos** y otras vacunas, se prevé que, si se emplean jeringas distintas y distintos sitios de inyección, no se observará interacción.
Puede esperarse que en aquellos pacientes que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor o pacientes con inmunodeficiencia, no se alcance una respuesta inmune adecuada.

Embarazo y Lactancia:
Embarazo: **TWINRIX® Adultos** debería utilizarse durante el embarazo sólo cuando exista una clara necesidad, y cuando las posibles ventajas superen los posibles riesgos en el feto.
El efecto de **TWINRIX® Adultos** sobre la supervivencia embrio-fetal, peri-natal y post-natal y en el desarrollo no ha sido evaluado prospectivamente en estudios clínicos.
El efecto de **TWINRIX® Adultos** sobre la supervivencia embrio-fetal, peri-natal y post-natal y en el desarrollo se ha estudiado en ratas. Tales estudios en animales, no indicaron efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la fertilidad, embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo post-natal.
Lactancia: No se dispone de datos adecuados en seres humanos ni de estudios de reproducción animal sobre el uso durante la lactancia. Por lo tanto, **TWINRIX® Adultos** debe emplearse con precaución en mujeres en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias:
Es poco probable que la vacuna produzca algún efecto en la capacidad de conducir y utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS:
Estudios Clínicos:
El perfil de seguridad presentado a continuación se basa en la información proveniente de más de 6.000 sujetos que recibieron tanto el esquema estándar de 0; 1 y 6 meses como el esquema acelerado 0; 7 y 21 días. En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de eventos adversos requeridos luego de la administración de **TWINRIX® Adultos** no es diferente de la frecuencia de eventos adversos requeridos luego de la administración de vacunas monovalentes.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 60 MESA DE ENTRADAS

Las frecuencias por dosis están definidas como sigue:
Muy comunes: ≥10%.
Comunes: ≥1% y <10%.
Poco comunes: ≥0,1% y <1%.
Raramente: ≥0,01% y <0,1%.
Muy raramente: <0,01%.

Infecciones e infestaciones
Poco comunes: Infecciones del tracto respiratorio superior.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Raramente: Linfadenopatía.

Trastornos nutricionales y del metabolismo
Raramente: Disminución del apetito.

Trastornos del sistema nervioso
Muy comunes: Cefalea.
Poco comunes: Mareos.
Raramente: Parestesia, hipoestesia.

Trastornos vasculares
Raramente: Hipotensión.

Trastornos gastrointestinales
Comunes: Síntomas gastrointestinales (tales como: Náuseas, diarrea, vómitos).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Raramente: Rash, prurito.
Muy raramente: Urticaria.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo
Poco comunes: Mialgia.
Raramente: Artralgia.

Trastornos generales y del sitio de administración
Muy comunes: Dolor y enrojecimiento en sitio de inyección, fatiga.
Comunes: Hinchazón en el sitio de inyección, reacciones en el sitio de inyección, malestar.
Poco comunes: Fiebre (≥37,5°C).
Raramente: Enfermedad símil gripe, resfriado común.

En los estudios clínicos donde **TWINRIX® Adultos** fue administrado con el esquema 0; 7 y 21 días, los síntomas generales esperados, fueron reportados con las mismas categorías de frecuencias definidas arriba. Luego de la cuarta dosis administrada al mes 12, la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada luego de la vacunación a los 0; 7 y 21 días.

Vigilancia post-comercialización:
Las siguientes reacciones adversas se han informado tanto con **TWINRIX®** como con las vacunas monovalentes antihepatitis A y/o antihepatitis B de GlaxoSmithKline.

Infecciones e infestaciones: Meningitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica.

Trastornos del sistema inmune: Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones que mimetizan la enfermedad del suero.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 51 MESA DE ENTRADAS

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía, encefalitis, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones.

Trastornos vasculares: Vasculitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: Artritis, debilidad muscular.

Trastornos generales y del sitio de administración: Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación punzante y ardor.

SOBREDOSIFICACIÓN:
Durante la vigilancia post-comercialización se han informado casos de sobredosis. Los eventos adversos reportados luego de la sobredosificación fueron similares a aquellos informados con la administración normal de la vacuna.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

Incompatibilidades: **TWINRIX® Adultos** no se debe mezclar en la misma jeringa con otras vacunas.

Instrucciones de uso y manipulación: Durante el almacenamiento, se puede observar un fino depósito blanco con un sobrenadante incoloro transparente. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso para obtener una suspensión ligeramente opalescente. Antes de la administración, la vacuna debe ser inspeccionada visualmente para detectar cualquier posible partícula extraña y/o una apariencia física anormal. Desechar si el contenido posee otro aspecto.
Todo producto no utilizado o material de desecho debe ser descartado de acuerdo a los requerimientos locales.

PRESENTACIÓN:
TWINRIX® Adultos inyectable se presenta en jeringa prellenada estéril y/o frasco ampolla pudiendo estar acompañado de una jeringa y aguja descartables estériles conteniendo una dosis de 1 ml de la vacuna combinada contra la Hepatitis A y la Hepatitis B.

CONSERVACIÓN:
TWINRIX® Adultos debe conservarse entre +2°C y +8°C. No congelar. Desechar si la vacuna ha sido congelada.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.694.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals, Bélgica.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

GDS12
Fecha de última actualización: ……/……/…….. Disp. Nº……

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571