



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **8342**

BUENOS AIRES, **14 DIC 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018167-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TWINRIX PEDIÁTRICO – TWINRIX ADULTOS / ANTÍGENO DEL VIRUS DE HEPATITIS A y ANTÍGENO ADN RECOMBINANTE DEL VIRUS DE HEPATITIS B, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, 360 EL.U de ANTÍGENO INACTIVADO DE VIRUS DE HEPATITIS A y 10 mcg/DOSIS de ANTÍGENO ADN RECOMBINANTE DEL VIRUS DE HEPATITIS B; 720 EL.U de ANTÍGENO INACTIVADO DE VIRUS DE HEPATITIS A (cepa HM 175) y 20 mcg/DOSIS de ANTÍGENO DE SUPERFICIE ADN RECOMBINANTE DE VIRUS DE HEPATITIS B (AgHBs); respectivamente, aprobada por Certificado Nº 46.694.

MV
CZ



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8342

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, 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 encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 438 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TWINRIX PEDIÁTRICO - TWINRIX ADULTOS / ANTÍGENO DEL VIRUS DE HEPATITIS A y ANTÍGENO ADN

MV
CS



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 8342

RECOMBINANTE DEL VIRUS DE HEPATITIS B, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, 360 EL.U de ANTÍGENO INACTIVADO DE VIRUS DE HEPATITIS A y 10 mcg/DOSIS de ANTÍGENO ADN RECOMBINANTE DEL VIRUS DE HEPATITIS B; 720 EL.U de ANTÍGENO INACTIVADO DE VIRUS DE HEPATITIS A (cepa HM 175) y 20 mcg/DOSIS de ANTÍGENO DE SUPERFICIE ADN RECOMBINANTE DE VIRUS DE HEPATITIS B (AgHBs); respectivamente, aprobada por Certificado Nº 46.694 y Disposición Nº 7075/97, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., cuyos textos constan de fojas 11 a 28 (TWINRIX PEDIÁTRICO) y 30 a 47 (TWINRIX ADULTOS).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7075/97 los prospectos autorizados por las fojas 11 a 16 (TWINRIX PEDIÁTRICO) y 30 a 35 (TWINRIX ADULTOS), de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase 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 Nº 46.694 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

MV
C9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 8 3 4 2

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018167-11-5

DISPOSICIÓN Nº 8 3 4 2


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

MV

CS



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **8342**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.694 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TWINRIX PEDIÁTRICO – TWINRIX ADULTOS / ANTÍGENO DEL VIRUS DE HEPATITIS A y ANTÍGENO ADN RECOMBINANTE DEL VIRUS DE HEPATITIS B, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, 360 EL.U de ANTÍGENO INACTIVADO DE VIRUS DE HEPATITIS A y 10 mcg/DOSIS de ANTÍGENO ADN RECOMBINANTE DEL VIRUS DE HEPATITIS B; 720 EL.U de ANTÍGENO INACTIVADO DE VIRUS DE HEPATITIS A (cepa HM 175) y 20 mcg/DOSIS de ANTÍGENO DE SUPERFICIE ADN RECOMBINANTE DE VIRUS DE HEPATITIS B (AgHBs); respectivamente.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7075/97.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-012018-97-5.-

MV
CS



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5452/08.-	Prospectos de fs. 11 a 28, corresponde desglosar de fs. 11 a 16 (TWINRIX PEDIÁTRICO). Prospectos de fs. 30 a 47, corresponde desglosar de fs. 30 a 35 (TWINRIX ADULTOS).-

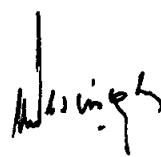
El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.694 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **14.DIC.2011**....., del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-018167-11-5

DISPOSICIÓN N° **8342**

js


Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

MV

CS



PROYECTO DE PROSPECTO

TWINRIX® Pediátrico 360 EI.U./10 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 0,5 ml de **TWINRIX® Pediátrico** contiene:

Antígeno del virus de la Hepatitis A (cepa HM175) 360 Unidades ELISA; Antígeno de superficie ADN recombinante del virus de la Hepatitis B (AgHBs) 10 µg; Hidróxido de aluminio 0,025 mg; Fosfato de aluminio 0,2 mg; Cloruro de sodio 4,5 mg; Aminoácidos para inyección máx. 0,5 mg; Formaldehído máx. 50 µg; Neomicina sulfato máx. 10 ng; Polisorbato 20 máx. 25 µg; Agua para inyección c.s.p. 0,5 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Vacuna anti-Hepatitis, código ATC J07BC20.

DESCRIPCIÓN:

TWINRIX® Pediátrico es una vacuna combinada constituida por la mezcla de las preparaciones del virus inactivado y purificado de la Hepatitis A (HA) y del antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (AgHBs) purificado, adsorbidos en hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio separadamente. El virus HA se propaga en células humanas diploides MRC₅. El AgHBs es producido, a través del cultivo en un medio selectivo de células de levadura, por ingeniería genética.

Cada dosis de 0,5 ml de **TWINRIX® Pediátrico** contiene no menos de 360 Unidades ELISA del virus HA inactivado y 10 µg de la proteína AgHBs recombinante.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

TWINRIX® Pediátrico está indicada para niños y adolescentes no inmunes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive, que estén en riesgo de contraer infecciones por Hepatitis A y Hepatitis B.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**Propiedades farmacodinámicas:**

TWINRIX® Pediátrico 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® Pediátrico**, se observaron anticuerpos humorales específicos contra la Hepatitis A en aproximadamente el 89% de los sujetos 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 67% de los sujetos, después de la primera dosis y en el 100%, después de la tercera dosis.

En estudios clínicos a largo plazo, la persistencia de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs se ha demostrado hasta 10 años luego del inicio del esquema de vacunación de **TWINRIX® Pediátrico**. Luego de 10 años, la tasa de seropositividad anti-VHA y la tasa de seroprotección anti-HBs fueron del 100% y 85% respectivamente. Las cinéticas de disminución de los anticuerpos anti-VHA y anti-HBs resultaron ser similares a aquellas de las vacunas monovalentes.

9
 MV
 CS



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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Dosificación: Se recomienda la dosis de 0,5 ml de **TWINRIX® Pediátrico** para niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive.

Esquema primario de vacunación: El esquema primario de vacunación con **TWINRIX® Pediátrico** consiste en 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.

Se debe cumplir la pauta recomendada. Una vez iniciado el esquema primario de vacunación con **TWINRIX®**, se deberá completar con la misma vacuna.

Dosis de refuerzo: Actualmente se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo de hasta 10 años después de la vacunación con **TWINRIX® Pediátrico**. 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 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 demostró que permanecerán durante por lo menos 10 años.

TWINRIX® Pediátrico 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® Pediátrico**, pueden recibir una dosis de refuerzo con cualquiera de las vacunas monovalentes.

Modo de administración:

TWINRIX® Pediátrico se debe inyectar por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea en adolescentes y niños mayores, o en la cara anterolateral del muslo, en los niños muy pequeños. 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. No se deberá administrar por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

Excepcionalmente, en pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos la vacuna se puede administrar por vía subcutánea, dado que puede ocurrir sangrado en estos pacientes

9

MV
CS

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARCÍA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

luego de la administración intramuscular. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune inferior a la óptima (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

CONTRAINDICACIONES:

TWINRIX® Pediátrico 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® Pediátrico** o de las vacunas monovalentes antihepatitis A o antihepatitis B.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Como con otras vacunas, la administración de **TWINRIX® Pediátrico** 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 (ej.: Traumatismos).

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® Pediátrico** 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.

No se recomienda **TWINRIX® Pediátrico** 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 que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor o con un sistema inmunitario deficiente, puede que no se alcance la respuesta inmunitaria esperada, tras el esquema de inmunización primaria. Dichos pacientes pueden requerir dosis adicionales de la vacuna; no obstante, puede que los pacientes inmunocomprometidos no demuestren una respuesta adecuada.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por un posible desarrollo de una 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® Pediátrico por vía intravascular.

Interacciones:

No se poseen datos sobre la administración concomitante de **TWINRIX® Pediátrico** 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.

TWINRIX® Pediátrico puede ser administrado concomitantemente con la vacuna contra el Papilomavirus Humano (HPV).

La administración simultánea de **TWINRIX® Pediátrico** y Cervarix® (vacuna contra HPV) no ha demostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a los antígenos HPV y hepatitis A. Las concentraciones medias geométricas de los anticuerpos anti-HBs fueron menores en la co-administración, pero se desconoce la significancia clínica de esta observación dado que la tasa de seroprotección permanece no afectada. La proporción de

MV
CS

sujetos que alcanzan niveles anti-HBs ≥ 10 mUI/ml fue del 98,3% para la vacunación concomitante y del 100% para **TWINRIX® Pediátrico** solo.

Sólo ha sido específicamente estudiada la administración concomitante de **TWINRIX® Pediátrico** con Cervarix®. Se aconseja que no se administren vacunas distintas de Cervarix® al mismo tiempo que **TWINRIX® Pediátrico**.

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® Pediátrico** 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® Pediátrico** 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® Pediátrico** 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 de humanos en el uso durante el embarazo y estudios adecuados de reproducción en animales.

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 aproximadamente 800 sujetos.

Las reacciones adversas reportadas se listan de acuerdo a las siguientes frecuencias:

Muy comunes: $\geq 1/10$.

Comunes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.

Poco comunes: $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$.

Raramente: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$.

Muy raramente: $< 1/10.000$.

*Se refiere a las reacciones adversas observadas en estudios clínicos llevados a cabo con la formulación para el adulto.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raramente: Linfadenopatía.

Trastornos nutricionales y del metabolismo

Comunes: Pérdida de apetito.

Trastornos psiquiátricos

Comunes: Irritabilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Somnolencia, cefalea.

Raramente: Mareos.

Muy raramente: Parestesia*, hipoestesia*.

Trastornos vasculares

Muy raramente: Hipotensión*.

Trastornos gastrointestinales

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

MU
dy

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco comunes: Rash.
Raramente: Urticaria.
Muy raramente: Prurito*.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Muy raramente: Mialgia*, artralgia*.

Trastornos generales y del sitio de administración

Muy comunes: Dolor y enrojecimiento en sitio de inyección.
Comunes: Hinchazón en el sitio de inyección, reacciones en el sitio de inyección, fatiga, malestar, fiebre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$).
Muy raramente: Enfermedad símil gripe*, resfriado común*.

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.

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

Trastornos vasculares: Vasculitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Edema angioneurótico, líquen 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® Pediátrico** no se debe mezclar en la misma jeringa con otras vacunas.

Naturaleza y contenido del recipiente: **TWINRIX® Pediátrico** se presenta en una jeringa de vidrio prellenada. La jeringa prellenada es de vidrio neutro tipo 1 y cumple con los requisitos de la Farmacopea Europea.

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

9

MV
dz

8342



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® Pediátrico suspensión inyectable se presenta en jeringa prellenada estéril conteniendo una dosis de 0,5 ml de la vacuna combinada contra la Hepatitis A y la Hepatitis B.

CONSERVACIÓN:

TWINRIX® 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.

GDS008-IPI06 Ped./ GDS008-IPI07 Ped. / GDS009-IPI08 Ped.

Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N°

MU
CS
9

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

8342



PROYECTO DE PROSPECTO

TWINRIX® Adultos 720 EI.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.

DESCRIPCIÓN:

TWINRIX® Adultos es una vacuna combinada constituida por la mezcla de las preparaciones del virus inactivado y purificado de la Hepatitis A (HA) y del antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (AgHBs) purificado, adsorbidos en hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio separadamente. El virus HA se propaga en células humanas diploides MRC₅. El AgHBs es producido, a través del cultivo en un medio selectivo de células de levadura, por ingeniería genética.

Cada dosis de 1 ml de **TWINRIX® Adultos** contiene no menos de 720 Unidades ELISA del virus HA inactivado y 20 µg de la proteína AgHBs recombinante.

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.

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.

MV
C92

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 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 asegurar una 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.

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®**, 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 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.

MV
 CS

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. No se deberá administrar por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

Excepcionalmente, en pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos la vacuna se puede administrar por vía subcutánea, dado que puede ocurrir sangrado en estos pacientes luego de la administración intramuscular. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune inferior a la óptima (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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 (ej.: Traumatismos).

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.

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 que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor o con un sistema inmunitario deficiente, puede que no se alcance la respuesta inmunitaria esperada, tras el esquema de inmunización primaria. Dichos pacientes pueden requerir dosis adicionales de la vacuna; no obstante, puede que los pacientes inmunocomprometidos no demuestren una respuesta adecuada.

MV
de

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por un posible desarrollo de una 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 puede prever 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: En los estudios clínicos no se ha evaluado el efecto en lactantes de la administración de **TWINRIX® Adultos** a mujeres amamantando. 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.

Las frecuencias por dosis están definidas como sigue:

Muy comunes: $\geq 10\%$.

Comunes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$.

Poco comunes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$.

Raramente: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$.

Muy raramente: $< 0,01\%$.

MV

CS

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 ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$).

Raramente: Enfermedad similar 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, purpura trombocitopénica.

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

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

Trastornos vasculares: Vasculitis.

MV
C9

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.

Naturaleza y contenido del recipiente: **TWINRIX® Adultos** se presenta en una jeringa de vidrio prellenada. La jeringa prellenada es de vidrio neutro tipo 1 y cumple con los requisitos de la Farmacopea Europea.

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.

GDS10-IPI07 Ad. / GDS11-IPI08 Ad. / GDS11-IPI09 Ad. / GDS12-IPI10 Ad.

Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N°

①

mv
CS