

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

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

APRESENTAÇÃO

Twinrix®, suspensão injetável, é apresentada em embalagem com 1 seringa preenchida de vidro contendo 1,0 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 1 ANO)

COMPOSIÇÃO

Cada dose (1,0 mL) de **Twinrix®** contém:

Vírus hepatitis A (inativado)^{1,2} 720 unidades ELISA
Antígeno de superfície da hepatite B^{3,4} 20 mcg

¹ Produzido com células diploides humanas (MRC-5)

² Adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado

³ Produzido em célula de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de DNA recombinante

⁴ Adsorvida em fosfato de alumínio

Excipientes: hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio, cloreto de sódio e água para injeção.

Resíduos: aminoácidos para injeções, formaldeído, sulfato de neomicina e polissorbato 20.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Crianças de 1 a 15 anos de idade

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

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

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

Os anticorpos anti-VHA e anti-HBs demonstraram persistência por pelo menos 10 anos após o início de um esquema de 0,6 meses de **Twinrix®**. Após 10 anos as taxas de soropositividade anti-VHA foram 100% em ambos os grupos de indivíduos de 1 a 11 anos e de 12 a 15 anos na vacinação primária. A taxa de soroproteção anti-HBs nesse ponto de tempo foi de 77,3% e 85,9% respectivamente. No estudo conduzido em indivíduos de 12 a 15 anos de idade na vacinação primária, a resposta imune para ambos antígenos foi comparável àquela observada após esquema de três doses da vacina combinada que continha 360 unidades ELISA de vírus inativado da hepatite A e 10 mcg de antígeno de superfície da hepatite B recombinante, em um volume de dose de 0,5 mL.

Em um estudo de acompanhamento de longa duração de 6 anos, envolvendo indivíduos de 12 a 15 anos de idade na vacinação primária, as taxas de soropositividade anti-VHA foram de 100% após esquema de 0,6 meses ou 0,12 meses. As taxas de soropositividade anti-HBs foram de 84,8% e 92,9% respectivamente.

Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade

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

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

Para uso em circunstâncias excepcionais em adultos, o esquema primário de 0, 7 e 21 dias, além de uma quarta dose no 12^o mês, resulta em níveis de soroproteção de anticorpos anti-VHBs em 82% e 85% dos vacinados, respectivamente na primeira e quinta semanas após a terceira dose. Um mês após a quarta dose, todos os vacinados demonstraram níveis de soroproteção de anticorpos. As taxas de soropositividade para anticorpos anti-VHA foram, respectivamente, de 100% e 99,5% na primeira e quinta semanas após a terceira dose e atingiram 100% um mês após a quarta dose.

Em um estudo clínico realizado em indivíduos com mais de 40 anos de idade, a taxa de soropositividade para anticorpos anti-VHA e taxa de soroproteção contra a hepatite B após a vacina **Twinrix®** em um esquema 0, 1, 6 meses foram comparados com as taxas de soropositividade e soroproteção de vacina monovalente da hepatite A e B vacinas quando administradas separadamente.

As taxas de soroproteção contra a hepatite B após a administração de **Twinrix®** foram de 92% e 57% aos 7 e aos 48 meses após a primeira dose, respectivamente, versus 80% e 40% após a vacina monovalente de 20 mcg contra a hepatite B da GlaxoSmithKline Biologicals, e 71% e 27% depois de outra vacina monovalente contra a hepatite B 10 mcg registrada. Em todos os grupos, as concentrações de anticorpos anti-HBs diminuiu com a idade e o índice de massa corporal aumentou; as concentrações foram igualmente inferiores nos homens em comparação com as mulheres.

As taxas de soropositividade para anticorpos anti-VHA após **Twinrix®** foram de 97% aos 7 e 48 meses após a primeira dose versus 99% e 94% após a vacina monovalente contra hepatite A da GlaxoSmithKline Biologicals e 99% e 96% após outra vacina monovalente contra hepatite A registrada.

Os indivíduos receberam uma dose adicional de **Twinrix®** para avaliar a memória imunológica 48 meses após a primeira dose do esquema de vacinação primária com a mesma vacina. Um mês após esta dose, 95% dos indivíduos elicitaram concentração de anticorpos anti-VHB ≥ 10 mUI/mL e a média geométrica das concentrações (MGC) aumentou 179 vezes (MGC de 7.233,7 mUI / ml) indicativo de uma resposta de memória imunológica.

Em dois estudos clínicos de longa duração conduzidos em adultos, 15 anos após a vacinação primária com **Twinrix®** as taxas de soropositividade para anti-VHA foram de 100% em ambos os estudos e as taxas de soroproteção anti-HBs foram 89,3% e 92,9% respectivamente (n=56). A cinética de declínio de anticorpos anti-VHA e anti-HBs demonstrou ser similar à observada com as vacinas monovalentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: vacinas contra hepatite, código ATC JO7BC.

Mecanismo de ação

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

Uso em crianças e idosos

Devem ser observadas as mesmas precauções para adultos.

Grupos de risco

A vacina não foi testada em indivíduos com imunidade comprometida.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez e lactação

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

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

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

Lactação

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

Categoria C de risco na gravidez.

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

Toxicologia Animal e/ou farmacologia

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Twinrix® deve ser armazenada em temperatura entre 2°C e 8°C. **Não congelar.** Descarte a vacina se tiver sido congelada.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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

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

Aspectos físicos/Características organolépticas

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

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

Uma vez que a injeção intradérmica e a administração intramuscular no músculo glúteo podem levar a uma resposta inferior à ideal à vacina, essas vias de administração devem ser evitadas. Excepcionalmente, **Twinrix®** pode ser administrada por via subcutânea em

indivíduos com trombocitopenia ou distúrbios de sangramento, já que pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses indivíduos. No entanto, a via de administração pode resultar em resposta imune inferior à ideal à vacina.

A vacina deverá ser ressuspensa antes da administração. Quando novamente suspensa, a vacina terá uma aparência branca, turva e homogênea.

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

Ressuspensão da vacina para obter uma suspensão branca, turva e uniforme

A vacina pode ser novamente suspensa seguindo as etapas abaixo:

1. Segure a seringa na posição vertical
2. Agite a seringa inclinando-a para cima e para baixo
3. Repetir a ação, vigorosamente por pelo menos 15 segundos
4. Inspeccionar a vacina novamente:
 - a. Se a aparência da vacina for branca, turva e homogênea, está pronta para uso. A aparência não deve ser clara.
 - b. Se a vacina ainda não estiver com a aparência de uma suspensão branca, turva e homogênea, incline-a para cima e para baixo novamente por pelo menos 15 segundos e então inspeciona-la.

A vacina deve ser inspecionada visualmente a fim de detectar qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto antes da administração. No caso de se observar, não administrar a vacina.

Os produtos não utilizados ou materiais residuais devem ser descartados de acordo com as recomendações locais.

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

Posologia

Dose

Uma dose de 1,0 mL de **Twinrix®** é recomendada para adultos, adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade.

Esquema primário de vacinação

- Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade

O ciclo primário padrão de vacinação com **Twinrix®** consiste em três doses: a primeira administrada na data escolhida, a segunda, um mês depois, e a terceira, seis meses após a primeira dose.

Em circunstâncias excepcionais em adultos, quando uma viagem estiver prevista dentro do prazo de um mês ou mais após o início do ciclo de vacinação e não houver tempo suficiente para que o esquema-padrão (0, 1, 6 meses) seja concluído, um esquema de 0, 7 e 21 dias pode ser usado. Quando tal esquema é aplicado, recomenda-se uma quarta dose 12 meses após a primeira.

- Crianças de 1 a 15 anos de idade

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

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

Dose de reforço

Os dados disponíveis sobre a persistência de anticorpos em longo prazo após a imunização com **Twinrix®** em adultos, em um esquema de 0, 1 e 6 meses, abrangem o período de até 15 anos depois de seu uso. Os títulos de anticorpos anti-VHA e anti-HBs observados após um ciclo primário de imunização com a vacina combinada estão na mesma faixa observada após a imunização com as vacinas monovalentes. Após a vacinação com **Twinrix®** em adultos, a cinética de declínio de anticorpos também é similar àquela observada após a vacinação com as vacinas monovalentes. Portanto, a orientação geral para vacinação de reforço pode ser extraída da experiência com as vacinas monovalentes.

- **Hepatite B**

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

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

- **Hepatite A**

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

Em situações nas quais uma dose de reforço das vacinas contra a hepatite A e a hepatite B é necessária, **Twinrix®** pode ser administrada. Como alternativa, os indivíduos que tenham recebido imunização primária com **Twinrix®** podem receber uma dose de reforço das

vacinas monovalentes. A segurança e a imunogenicidade de **Twinrix®** quando administrada como dose de reforço após um ciclo de vacinação primário de duas doses não foram avaliadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos locais e gerais relatados após a vacinação primária com a vacina **Twinrix®** foram categorizadas pela frequência. As reações adversas relatadas são as listadas de acordo com a seguinte frequência:

Muito comum: >1/10
 Comum: >1/100 e <1/10
 Incomum: > 1/1.000 e <1/100
 Rara: >1/10.000 e <1/1.000
 Muito rara: <1/10.000

Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade

O perfil de segurança apresentado abaixo é baseado em dados de mais de 6.000 sujeitos que receberam a vacina segundo o esquema-padrão de 0, 1 e 6 meses ou o esquema acelerado de 0, 7 e 21 dias.

Dados dos estudos clínicos		
Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Incomuns	Infecção do trato respiratório superior
Desordens do sistema linfático e sanguíneo	Raras	Linfadenopatia
Desordens do metabolismo e da nutrição	Raras	Redução do apetite
Desordens do sistema nervoso	Muito Comuns	Dor de cabeça
	Incomuns	Vertigem
	Raras	Parestesia, hipestesia
Desordens vasculares	Raras	Hipotensão
Desordem gastrointestinal	Comuns	Sintomas gastrintestinais (como diarreia, náusea e vômito)
Desordens do tecido subcutâneo e da pele	Raras	<i>Rash</i> , prurido
	Muito Rara	Urticária
Desordens do tecido conjuntivo e musculoesqueléticas	Incomuns	Mialgia
	Raras	Artralgia
Desordens gerais e alterações no local da administração	Muito Comuns	Dor e vermelhidão no local da injeção, fadiga
	Comuns	Inchaço no local da injeção, reações no local da injeção, mal-estar
	Incomuns	Febre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)
	Raras	Sintomas semelhantes aos da gripe, calafrios
Dados pós comercialização*		
Classe de Sistema de Órgãos	Reações adversas	
Infecções e infestações	Meningite	
Desordens do sistema linfático e sanguíneo	Trombocitopenia e púrpura trombocitopênica	
Desordens do sistema imunológico	Anafilaxia, reações alérgicas, entre elas reações anafilactoides e semelhantes à doença do soro	
Desordens do sistema nervoso	Encefalopatia, encefalite, neurite, neuropatia, paralisia e convulsão	
Desordens vasculares	Vasculite	
Desordens da pele e do tecido subcutâneo	Angioedema, líquen plano, eritema multiforme	
Desordens do tecido conjuntivo e musculoesqueléticas	Artrite e fraqueza muscular	
Desordens gerais e alterações no local da administração	Dor imediata no local de injeção, ardor e sensação de queimação	

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

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

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

Crianças de 1 a 15 anos de idade

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

Dados dos estudos clínicos		
Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações adversas
Desordens do metabolismo e da nutrição	Muito Comuns	Perda de apetite
Desordens psiquiátricas	Muito Comuns	Irritabilidade

Desordens do sistema nervoso	Muito Comuns Comuns	Dor de cabeça Sonolência
Desordem gastrointestinal	Comuns	Sintomas gastrintestinais
Desordens gerais e alterações no local da administração	Muito Comuns Comuns	Fadiga, dor e vermelhidão no local da injeção Febre, inchaço no local da injeção
Dados pós comercialização*		
Classe de Sistema de Órgãos	Frequencia	Reações adversas
Desordens do sistema imunológico	Muito rara	Reações alérgicas incluindo reações anafiláticas e anafilactoides
Desordens do sistema nervoso	Muito rara	Síncope ou resposta vasovagal à injeção, hipestesia

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

Distúrbios gerais e reações no local de injeção:

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

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

10. SUPERDOSE

Casos de superdosagem foram reportados durante a vigilância pós-comercialização após a administração de **Twinrix®**. As reações adversas relatadas após a superdosagem foram similares as observadas com a administração normal da vacina.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0119
Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira
CRF-RJ N° 18.875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de l’Institut, 89, 1330 - Rixensart – Bélgica ou GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica.

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

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Twinrix_susp inj_GDS08IPI08_L0750

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/04/2016

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

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

APRESENTAÇÃO

Twinrix®, suspensão injetável, é apresentada em embalagem com 1 seringa preenchida de vidro contendo 1,0 mL.

USO INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (A PARTIR DE 1 ANO)

COMPOSIÇÃO

Cada dose (1,0 mL) de **Twinrix®** contém:
Vírus hepatitis A (inativado)^{1,2} 720 unidades ELISA
Antígeno de superfície da hepatite B^{3,4} 20 mcg

¹ Produzido com células diplóides humanas (MRC-5)

² Adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado

³ Produzido em célula de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de DNA recombinante

⁴ Adsorvida em fosfato de alumínio

Excipientes: hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio, cloreto de sódio e água para injeção.

Resíduos: aminoácidos para injeções, formaldeído, sulfato de neomicina e polissorbatos 20.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Twinrix® é indicada para a prevenção das hepatites A e B.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Twinrix® estimula o organismo a produzir defesas contra os agentes causadores das hepatites A e B, prevenindo-as. A vacina se destina à prevenção, e não ao tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências

Twinrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa (pela veia).

Precauções

Assim como com outras vacinas, a administração de **Twinrix®** em indivíduos com doença febril aguda grave deve ser adiada. A presença de uma infecção leve, no entanto, não representa contraindicação.

Pode ocorrer desmaio depois ou até mesmo antes da aplicação de qualquer injeção, portanto o médico ou o enfermeiro deve ser informado caso a criança já tenha desmaiado previamente ao tomar alguma injeção.

A vacina não previne doenças causadas por outros agentes, como o da hepatite C e o da hepatite E, além de outros micro-organismos conhecidos por infectar o fígado.

Assim como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis em caso de uma rara reação alérgica grave após a administração da vacina.

Twinrix® não deve ser indicada para crianças abaixo de 1 ano de idade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez e lactação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Interações Medicamentosas

Twinrix® pode ser administrada ao mesmo tempo que as vacinas contra difteria, tétano, pertussis acelular, poliomielite (vírus inativado), *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-IPV/Hib) e sarampo-caxumba-rubéola, no segundo ano de vida. Para cada vacina deve ser usada uma nova seringa, e cada aplicação deve ser feita em um local diferente.

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

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Twinrix® deve ser armazenada em temperatura entre +2°C e +8°C. **Não congele.** Descarte a vacina se ela tiver sido congelada.

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

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

Aspectos físicos/características organolépticas

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

A vacina deve ser bem agitada antes do uso, a fim de se obter uma suspensão branca e ligeiramente opaca. A vacina deve ser inspecionada visualmente antes da administração para detectar qualquer partícula estranha e/ou alteração no aspecto físico. No caso de se observar, descartar a vacina.

Os produtos não utilizados, ou materiais residuais devem ser descartados de acordo com as recomendações locais.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

Twinrix® deve ser administrada por via **intramuscular (no músculo)**, no braço, em adultos e crianças mais velhas. Em bebês, a aplicação pode ser feita na coxa.

Twinrix® não deve ser administrada, sob nenhuma circunstância, por via intravenosa (pela veia).

A vacina deverá ser ressuspensa antes da administração. Quando novamente suspensa, a vacina terá uma aparência branca, turva e homogênea.

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

Ressuspensão da vacina para obter uma suspensão branca, turva e uniforme

A vacina pode ser novamente suspensa seguindo as etapas abaixo:

1. Segure a seringa na posição vertical
2. Agite a seringa inclinando-a para cima e para baixo
3. Repetir a ação, vigorosamente por pelo menos 15 segundos
4. Inspeccionar a vacina novamente:
 - a. Se a aparência da vacina for branca, turva e homogênea, está pronta para uso. A aparência não deve ser clara.
 - b. Se a vacina ainda não estiver com a aparência de uma suspensão branca, turva e homogênea, incline-a para cima e para baixo novamente por pelo menos 15 segundos e então inspeciona-la.

A vacina deve ser inspecionada visualmente a fim de detectar qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto antes da administração. No caso de se observar, não administrar a vacina.

Posologia

Dose

Uma dose de 1,0 mL de **Twinrix®** é recomendada para adultos e crianças a partir de 1 ano de idade.

Esquema primário de vacinação

- Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade

O ciclo primário padrão de vacinação com **Twinrix®** consiste em três doses: a primeira, administrada na data escolhida, a segunda, um mês depois, e a terceira, seis meses após a primeira dose.

Em circunstâncias excepcionais, em adultos, quando uma viagem estiver prevista dentro do prazo de um mês ou mais após o início do ciclo de vacinação e não houver tempo suficiente para que o esquema-padrão (0, 1 e 6 meses) seja concluído, um esquema de 0, 7 e 21 dias pode ser usado. Quando tal esquema é aplicado, recomenda-se uma quarta dose 12 meses após a primeira.

- Crianças de 1 a 15 anos de idade

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

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

Seu médico informará sobre a possível necessidade de doses extras e doses futuras de reforço.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas observadas foram:

Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade

Reações muito comuns (ocorrem em 10 % dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, dor e vermelhidão no local da injeção, cansaço.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sintomas gastrintestinais (como diarreia, náusea e vômito), inchaço no local da administração, reações no local da administração, mal-estar.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecção respiratória, tonturas, dor muscular, febre (igual ou superior a 37,5°C).

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Ínguas (inchaço dos gânglios da virilha, das axilas ou do pescoço);
- Redução do apetite;
- Dormência e diminuição da sensibilidade;
- Pressão baixa;
- Vermelhidão na pele, coceira;
- Dor nas articulações;
- Sintomas semelhantes aos da gripe;
- Calafrios.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): placas vermelhas com coceira na pele.

Crianças de 1 a 15 anos de idade

Reações muito comuns (ocorrem em 10 % dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, perda de apetite, cansaço, dor e vermelhidão no local da injeção, irritabilidade.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sonolência, sintomas gastrintestinais, febre, inchaço no local da injeção.

As seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização do produto:

Adultos e adolescentes a partir de 16 anos de idade

- Meningite (inflamação das meninges, membranas que protegem os órgãos do sistema nervoso).
- Trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas – elementos responsáveis pela coagulação do sangue) e púrpura trombocitopênica (manchas roxas na pele causadas por pequenas hemorragias devido à redução do número de plaquetas no sangue).
- Reações alérgicas graves (anafilaxia).
- Encefalopatia (doença neurológica), encefalite (inflamação cerebral), neurite (inflamação dos nervos), neuropatia (doença que causa dor e perda de sensibilidade nos nervos de braços e pernas), paralisia e convulsão.
- Vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos).
- Angioedema (inchaço sob a pele similar à urticária, que pode incluir erupções sólidas de grande tamanho), líquen plano (doença da pele que causa muita coceira) e eritema multiforme (doença da pele caracterizada por vermelhidão causada por acúmulo de sangue no local).
- Artrite (inflamação da articulação) e fraqueza muscular.
- Dor imediata no local de injeção, ardor e sensação de queimação.

Crianças de 1 a 15 anos de idade

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações alérgicas graves, síncope (desmaio), diminuição da sensibilidade, dor imediata no local de injeção, ardor e sensação de queimação.

Informe seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 701 22 33.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0119

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18.875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de l’Institut, 89, 1330 - Rixensart – Bélgica ou GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica.

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

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

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Twinrix_susp inj_GDS08IPI08_L0750

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/04/2016