

Twinrix

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão injetável

1mL

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 da hepatite A (inativado)<sup>1,2</sup> ..... 720 unidades ELISA  
Antígeno de superfície da hepatite B<sup>3,4</sup> ..... 20 mcg

<sup>1</sup> Produzido com células diploides humanas (MRC-5)

<sup>2</sup> Adsorvido em hidróxido de alumínio hidratado

<sup>3</sup> Produzido em célula de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de DNA recombinante

<sup>4</sup> Adsorvida em fosfato de alumínio

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

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 e adolescentes 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  $\geq 10$  UI/L) nesses pontos de tempo foram de 37,4% e 98,2%, respectivamente.

Em um estudo comparativo conduzido em indivíduos 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 e as taxas de soroproteção anti-HBs em indivíduos de 1 a 11 anos de idade no esquema primário de vacinação foram 100% e de 77,3% respectivamente. Depois de 15 anos, as taxas de soropositividade anti-VHA e as taxas de soroproteção anti-HBs em indivíduos de 12 a 15 anos de idade na vacinação primária, foram de 100% e 81,1%, respectivamente. Uma dose desafio de uma vacina da hepatite B foi dada a um número limitado de indivíduos (n = 8) cujas concentrações de anticorpos anti-HBs diminuíram para  $<10$  mIU /ml e todos criaram uma resposta anamnética.

Depois de 15 anos, 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 clínico conduzido com indivíduos entre 12 e 15 anos de idade (inclusive) que receberam a segunda dose de **Twinrix®** no mês 12, as taxas de soropositividade anti-VHA foram de 99,0% e as taxas de soropositividade anti-HBs foram de 99,0% no mês 13 com taxas de soroproteção de 97,0%.

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 indivíduos 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 12º mês, resulta em níveis de soroproteção de anticorpos anti-VHB 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 diminuíu 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  $\geq 10$  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, 20 anos após a vacinação primária com **Twinrix®** as taxas de soropositividade para anti-VHA foram de 100% e 96%, respectivamente, e as taxas de soroproteção anti-HBs foram de 94% e 92% respectivamente (n=43).

### 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 a 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 a 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 inspecione-a novamente.

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 e adolescentes 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 e adolescentes (0, 1, 6 meses) abrangem o período de até 20 anos depois de seu uso.

Os dados disponíveis sobre a persistência de anticorpos em longo prazo após a imunização com **Twinrix®** (0, 6 meses) abrangem um período de até 10 anos em indivíduos de 1 a 11 anos no esquema primário de vacinação e por até 15 anos em indivíduos de 12 a 15 anos no esquema primário de vacinação (ver item 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

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. 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  $\geq 10$  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.

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, hipostesia
Desordens vasculares	Raras	Hipotensão
Desordem gastrointestinal	Comuns	Sintomas gastrintestinais (como diarreia, náusea e vômito)
Desordens do tecido subcutâneo e da pele	Raras	Rash, 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 e adolescentes 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	Dor de cabeça
	Comuns	Sonolência
Desordem gastrointestinal	Comuns	Sintomas gastrintestinais
Desordens gerais e alterações no local da administração	Muito Comuns	Fadiga, dor e vermelhidão no local da injeção
	Comuns	Febre, inchaço no local da injeção
<b>Dados pós comercialização*</b>		
<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **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.: Monique Lellis de Freitas

CRF-RJ N° 11641

Fabricado e embalado 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 – Rue 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.**



L1732\_twinrix\_sus\_inj\_GDS09\_IPI09

### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
30/10/2013	0913287/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/10/2013	0913287/13-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/10/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	720 UEL + 20 MCG SUS INJ ADU CT SER VD INC X 1 ML
22/04/2015	0348988/15-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/01/2015	0063076/15-4	10467 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial	18/02/2015	<b><u>Bula do profissional</u></b> - Identificação do medicamento; - Indicações; - Resultados de eficácia; - Características farmacológicas; - Contraindicações; - Advertências e precauções; - Interações medicamentosas; - Cuidados de armazenamento do medicamento; - Posologia e modo de usar  <b><u>Bula do paciente</u></b> - Identificação do medicamento - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	720 UEL + 20 MCG SUS INJ ADU CT SER VD INC X 1 ML
03/06/2015	0493428/15-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/03/2015	0184066/15-5	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	04/05/2015	<b><u>Bula do profissional</u></b> Dizeres Legais  <b><u>Bula do paciente</u></b> Dizeres Legais	VP e VPS	720 UEL + 20 MCG SUS INJ ADU CT SER VD INC X 1 ML
27/09/2015	0858946/15-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação	27/09/2015	0858946/15-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO -	27/09/2015	<b><u>Bula do profissional</u></b> 10. Superdose	VPS	720 UEL + 20 MCG SUS INJ ADU CT SER VD INC X 1 ML



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12				
07/04/2016	1515185/16-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/04/2016	0963363/15-4	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	09/12/2015	<b><u>Bula do profissional</u></b> - Apresentação - Composição - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose  <b><u>Bula do paciente</u></b> - Apresentação - Composição - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VPS e VP	720 UEL + 20 MCG SUS INJ ADU CT SER VD INC X 1 ML
27/04/2016	1629862/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/04/2016	1629862/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/04/2016	<b><u>Bula do profissional</u></b> - Posologia e modo de usar - Reações adversas  <b><u>Bula do paciente</u></b> - Posologia e modo de usar	VPS e VP	720 UEL + 20 MCG SUS INJ ADU CT SER VD INC X 1 ML
06/10/2020	3436601/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/03/2020	0750501/20-9	7115 - AFE/AE – Alteração - Responsável Técnico (automático)	12/03/2020	<b><u>Bula do profissional</u></b> - Composição - Reações adversas - Dizeres legais  <b><u>Bula do paciente</u></b> - Composição - Dizeres legais	VPS e VP	720 UEL + 20 MCG SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1 ML
			15/09/2020	3153846/20-1	10397 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão do local de fabricação do produto a granel	15/09/2020			

### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
			15/09/2020	3153752/20-9	10401 - PRODUTO BIOLÓGICO - Exclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	15/09/2020			
24/02/2021	0734520/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/01/2021	0379720/21-1	11979 – PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	28/01/2021	<u><b>Bula do profissional</b></u> - Dizeres legais  <u><b>Bula do paciente</b></u> - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - Dizeres legais	VPS e VP	720 UEL + 20 MCG SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1 ML
01/02/2022	Não aplicável	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	<u><b>Bula do profissional</b></u> - 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	720 UEL + 20 MCG SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1 ML