

Twinrix

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão injetável

1mL



Twinrix®

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Twinrix®

vacina adsorvida hepatite A e hepatite B (recombinante)

APRESENTAÇÃO

A vacina **Twinrix®** é uma suspensão injetável para administração intramuscular, disponível em seringa preenchida (vidro tipo I), com êmbolo e tampa protetora de borracha.

A vacina está disponível na seguinte apresentação:

- Embalagem contendo 01 seringa preenchida 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)^{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 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 ≥ 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



Twinrix®

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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, 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 J07BC.

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.

A borracha da tampa protetora e do êmbolo da seringa preenchida e a tampa do frasco-ampola não são feitas de borracha natural de látex.

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.



Twinrix®

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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. Manter na embalagem original para proteger da luz.

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 ressuspensoada 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:

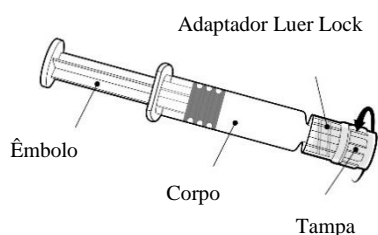
1. Segure a seringa na posição vertical
2. Agite a seringa inclinando-a para cima e para baixo
3. Repetir a ação, vigorosamente por pelo menos 15 segundos
4. Inspeccionar a vacina novamente:
 - a. Se a aparência da vacina for branca, turva e homogênea, está pronta para uso. A aparência não deve ser clara.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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.

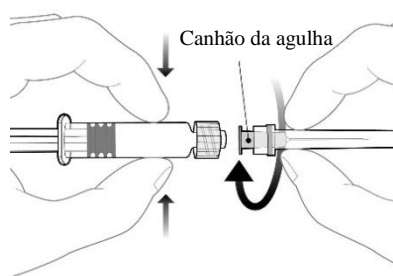
A vacina deve ser inspecionada visualmente a fim de detectar qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto antes da administração. No caso de se observar, não administrar a vacina.

Instruções para uso da seringa



Segure a seringa pelo corpo, não pelo êmbolo.

Remova a tampa da seringa girando-a no sentido anti-horário.



Para conectar a agulha à seringa, conecte o canhão da agulha do adaptador Luer Lock e gire um quarto de volta no sentido horário até travar.

Não puxe o êmbolo da seringa de forma que este desconecte do corpo. Caso isso aconteça, não administre a vacina.

Descarte

Qualquer produto ou material residual não utilizado deve ser descartado de acordo com as diretrizes 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**).



Twinrix®

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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 saudáveis 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.

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 relacionadas 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 | 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).



Twinrix®

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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 |
| Dados pós comercialização* | | |
| Classe de Sistema de Órgãos | Frequência | 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, hipostesia |

* 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 às 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.: Rafael Salles de Carvalho

CRF-RJ Nº 12108

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.



L1925_twinrix_sus_inj_GDS17_IPI14

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/07/2024.

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 | <u>Bula do profissional</u> - 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 <u>Bula do paciente</u> - 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 | <u>Bula do profissional</u> Dizeres Legais <u>Bula do paciente</u> 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 | <u>Bula do profissional</u> 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 | <u>Bula do profissional</u> <ul style="list-style-type: none"> - Apresentação - Composição - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Superdose <u>Bula do paciente</u> <ul style="list-style-type: none"> - 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 | <u>Bula do profissional</u> <ul style="list-style-type: none"> - Posologia e modo de usar - Reações adversas <u>Bula do paciente</u> <ul style="list-style-type: none"> - 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 | <u>Bula do profissional</u> <ul style="list-style-type: none"> - Composição - Reações adversas - Dizeres legais <u>Bula do paciente</u> <ul style="list-style-type: none"> - 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>Bula do profissional</u> - Dizeres legais <u>Bula do paciente</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 | 0404691/22-6 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | - | - | - | - | <u>Bula do profissional</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 |
| 18/10/2023 | 1119665/23-0 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/12/2022 | 5046663/22-1 | 11956 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 66. Modificação na embalagem primária (por exemplo, novo revestimento, tampa, tipo de vidro) - Moderada | 31/07/2023 | <u>Bula do profissional</u> - Apresentação - 5. Advertências e Precauções - 8. Posologia e Modo de usar - Dizeres Legais <u>Bula do paciente</u> - Apresentação - Dizeres Legais | VP e VPS | 720 UEL + 20 MCG SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1 ML |
| 30/07/2024 | Não aplicável | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/07/2024 | 0995073/24-7 | 11982 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Menor (*) | 22/07/2024 | <u>Bula do profissional</u> - 7. Cuidados de armazenamento do medicamento <u>Bula do paciente</u> - 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? | VP e VPS | 720 UEL + 20 MCG SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1 ML |