

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, sospensione iniettabile.

Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1, 2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3, 4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca torbida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Twinrix Pediatrico è indicato per l'utilizzo in bambini ed adolescenti non immuni da 1 a 15 anni di età, esposti al rischio di contrarre l'infezione da virus dell'epatite A e dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Dosaggio

Si consiglia una dose da 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA / 10 µg di HBsAg) in bambini ed adolescenti da 1 a 15 anni di età.

- Schema di vaccinazione primario

Il ciclo standard di vaccinazione primario con Twinrix Pediatrico consiste di tre dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose. Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato.

Il ciclo di vaccinazione primario, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

Dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con Twinrix Pediatrico sono attualmente disponibili fino a 48 mesi dalla vaccinazione. I titoli anticorpali anti-HBs e anti-HAV, registrati a seguito del ciclo di vaccinazione primario con il vaccino combinato, sono nel range di

quanto è stato osservato a seguito della vaccinazione con i vaccini monovalenti. Anche la cinetica di scomparsa degli anticorpi è analoga. Linee guida generali per vaccinazioni di richiamo possono tuttavia essere ricavate dall'esperienza con i vaccini monovalenti.

Epatite B

La necessità di una dose di richiamo di vaccino anti-epatite B in soggetti sani, che hanno ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria completo, non è stata stabilita; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono la raccomandazione per una dose di richiamo di vaccino anti-epatite B: tale raccomandazione deve essere rispettata.

Per alcune categorie di soggetti o pazienti esposti al virus dell'epatite B (ad esempio: pazienti sottoposti ad emodialisi o pazienti immunocompromessi) deve essere considerato un approccio cautelativo per assicurare un livello protettivo di anticorpi ≥ 10 UI/l.

Epatite A

Non è ancora completamente stabilito se individui immunocompetenti che hanno risposto alla vaccinazione anti-epatite A richiedano dosi di richiamo, in quanto la memoria immunologica può assicurare una protezione in assenza di anticorpi rilevabili. Le linee guida per i richiami delle vaccinazioni si basano sul presupposto che, per assicurare una protezione, è richiesto un livello minimo di anticorpi; per gli anticorpi anti-epatite A è stata prevista una persistenza di almeno 10 anni.

In situazioni dove è consigliabile una dose di richiamo di vaccino anti-epatite A e anti-epatite B, può essere somministrato Twinrix Pediatrico. In alternativa, a soggetti già vaccinati con Twinrix Pediatrico, può essere somministrata una dose di richiamo di ciascun vaccino monovalente.

Modo di somministrazione

Twinrix Pediatrico è indicato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea in bambini ed adolescenti e nella regione antero-laterale della coscia nella prima infanzia.

Eccezionalmente il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla neomicina.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di vaccini antiepatite A e/o antiepatite B.

La somministrazione di Twinrix Pediatrico deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' possibile che alcuni soggetti possano essere nel periodo di post-esposizione dell'infezione da virus di epatite A (HA) o di epatite B (HB) al momento della vaccinazione. Non è noto se Twinrix Pediatrico, in tali casi, possa prevenire l'epatite A e l'epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come epatite C ed epatite E ed altri agenti patogeni noti per infettare il fegato.

Twinrix Pediatrico non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es.: lesioni da punture di ago).

Il vaccino combinato non è stato studiato in pazienti con sistema immunitario compromesso.

In pazienti emodializzati, pazienti in trattamento immunosoppressivo o pazienti con sistema immunitario compromesso la risposta immunitaria attesa, dopo un ciclo di vaccinazione primario, può non essere raggiunta. Tali pazienti possono richiedere ulteriori dosi di vaccino; ciò nonostante i pazienti immunocompromessi possono dimostrare una risposta inadeguata.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

L'inoculazione intradermica o la somministrazione intramuscolare nel gluteo devono essere evitate in quanto possono portare ad una risposta non ottimale al vaccino. Comunque, eccezionalmente, Twinrix Pediatrico può essere somministrato per via sottocutanea nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in tali soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare (vedere paragrafo 4.2).

TWINRIX PEDIATRICO NON DEVE MAI ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA INTRAVASCOLARE

Come con ogni somministrazione per via iniettiva, può manifestarsi non frequentemente sincope vasovagale a seguito della somministrazione di Twinrix Pediatrico ad adolescenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono disponibili dati relativi alla concomitante somministrazione di Twinrix Pediatrico con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia quando i vaccini monovalenti anti-epatite A e anti-epatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche non è stata osservata alcuna influenza sulla sieroconversione, sebbene si possono riscontrare titoli anticorpali più bassi.

Dato che la concomitante somministrazione di Twinrix Pediatrico con altri vaccini non è stata specificamente studiata, si consiglia di non somministrare il vaccino contemporaneamente ad altri vaccini.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

È stato valutato l'effetto di Twinrix Pediatrico sulla sopravvivenza embrio-fetale, perinatale e postnatale e sullo sviluppo nei ratti. Tale studio non ha mostrato effetti dannosi diretti o indiretti nei confronti della fertilità, della gravidanza, dello sviluppo embrionale/fetale, del parto o dello sviluppo postnatale.

Non è stato valutato prospetticamente negli studi clinici l'effetto di Twinrix Pediatrico sulla sopravvivenza embrio-fetale, perinatale e postnatale e sullo sviluppo.

I dati sugli esiti di un numero limitato di gravidanze in donne vaccinate non indicano alcun effetto indesiderato di Twinrix Pediatrico sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Sebbene non ci si attenda che l'antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B abbia effetti indesiderati sulle gravidanze o sul feto, si raccomanda di posticipare la vaccinazione fino a dopo il parto a meno che non vi sia urgente necessità di proteggere la madre contro l'infezione da epatite B.

Allattamento

Non è noto se il Twinrix Pediatrico sia escreto nel latte materno umano. L'escrezione del Twinrix Pediatrico nel latte non è stata studiata negli animali. Deve essere presa la decisione se continuare/interrompere l'allattamento al seno oppure continuare/interrompere la terapia con Twinrix

Pediatrico tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con Twinrix Pediatrico per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Twinrix Pediatrico non ha effetti o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici

L'attuale formulazione di Twinrix non contiene tiomersale (un composto organomercuriale) né alcun conservante. In uno studio clinico condotto con l'attuale formulazione, l'incidenza di dolore, arrossamento, gonfiore, affaticamento, gastroenterite, cefalea e febbre risultava simile all'incidenza osservata con la precedente formulazione del vaccino contenente tiomersale e conservante. Durante l'ampio impiego della precedente formulazione sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati.

Il profilo di sicurezza di seguito presentato è basato su dati ricavati da approssimativamente 800 soggetti.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comuni:	$\geq 1/10$
Comuni:	$\geq 1/100$ fino a $< 1/10$
Non comuni:	$\geq 1/1.000$ fino a $< 1/100$
Rari:	$\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1.000$
Molto rari:	$< 1/10.000$

* si riferisce a reazioni avverse osservate in studi clinici condotti con la formulazione adulti

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: linfadenopatia

Patologie del sistema nervoso

Comuni: sonnolenza, cefalea

Rari: ipoestesia*, parestesia*, capogiri

Patologie gastrointestinali

Comuni: sintomi gastrointestinali, nausea

Non comuni: diarrea, vomito, dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: rash

Rari: orticaria, prurito*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: mialgia*

Rari: artralgia*

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni: perdita di appetito

Infezioni e infestazioni

Non comuni: infezione del tratto respiratorio superiore*

Patologie vascolari

Rari: ipotensione*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: dolore e rossore al sito di iniezione

Comuni: gonfiore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione (come ecchimosi), spossatezza, malessere, febbre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)

Rari: malattia simil-influenzale*, brividi*

Disturbi psichiatrici

Comuni: irritabilità

- Sorveglianza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate sia con Twinrix sia con vaccini GlaxoSmithKline monovalenti anti-epatite A o B:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia, porpora trombocitopenica

Patologie del sistema nervoso

Encefalite, encefalopatia, neurite, neuropatia, paralisi, convulsioni

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Edema angioneurotico, lichen planus, eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Artrite, debolezza muscolare

Infezioni e infestazioni

Meningite

Patologie vascolari

Vasculite

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni allergiche comprese reazioni anafilattoidi e forme simili alla malattia da siero

A seguito dell'uso diffuso dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o epatite B, sono stati inoltre osservati i seguenti eventi indesiderati in associazione temporale con la vaccinazione.

Esami diagnostici

Alterazioni nei test di funzionalità epatica

Patologie del sistema nervoso

Sclerosi multipla, mielite, paralisi facciale, polinevrite come la sindrome di Guillain Barré (con paralisi ascendente), neurite ottica

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio durante la sorveglianza post-marketing. Gli eventi avversi riportati in seguito a sovradosaggio erano simili a quelli riportati in seguito alla normale somministrazione del vaccino.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini anti-epatite, codice ATC: J07BC20.

Twinrix Pediatrico è un vaccino combinato ottenuto mediante miscelazione di preparazioni separate del virus purificato e inattivato dell'epatite A (HA) e dell'antigene di superficie purificato dell'epatite B (HBsAg), separatamente adsorbiti su idrossido di alluminio e fosfato di alluminio.

Il virus HA è coltivato in cellule diploidi umane MRC5. L' HBsAg è prodotto per coltura, su terreno selettivo, di cellule di lievito geneticamente modificate.

Twinrix Pediatrico conferisce l'immunità contro le infezioni da HAV e da HBV stimolando la produzione di specifici anticorpi anti-HA ed anti-HBs.

La protezione contro l'epatite A e l'epatite B si sviluppa in 2-4 settimane. Negli studi clinici, sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite A in circa l'89% dei soggetti un mese dopo la prima dose e nel 100% un mese dopo la terza dose (cioè 7 mesi dopo la prima vaccinazione). Sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite B nel 67% dei soggetti dopo la prima dose e nel 100% dopo la terza dose.

In uno studio a lungo termine condotto in bambini, la persistenza di anticorpi anti-epatite A e anti-epatite B è stata dimostrata fino a 48 mesi dall'inizio del ciclo primario di vaccinazione con Twinrix Pediatrico, nella maggior parte dei vaccinati (vedere paragrafo 4.2). La cinetica di scomparsa degli anticorpi anti-epatite A e anti-epatite B si è rivelata simile a quella dei vaccini monovalenti.

Questi dati sono stati generati con la precedente formulazione di Twinrix contenente tiomersale ed un conservante. Uno studio clinico condotto con l'attuale formulazione di Twinrix in adulti ha dimostrato che l'attuale formulazione determina tassi di sieroprotezione e di sieroconversione simili a quelli osservati con la precedente formulazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici

I dati non-clinici derivanti dagli studi di sicurezza generale non mostrano particolari rischi per l'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili.

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questa specialità medicinale non deve essere miscelata con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nel confezionamento originale, per proteggere dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in un flacone (vetro tipo I) con tappo (gomma butile) - Confezioni da 1, 3 e 10.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo conservazione, si possono osservare un fine deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino, prima della somministrazione, deve essere agitato bene per ottenere una sospensione bianca lievemente opaca e deve essere ispezionato visivamente per riscontrare qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico. In caso si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart (Belgio)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/003
EU/1/97/029/004
EU/1/97/029/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 10/Febbraio/1997
Data dell'ultimo rinnovo: 10/Febbraio/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Sospensione bianca torbida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Twinrix Pediatrico è indicato per l'utilizzo in bambini ed adolescenti non immuni da 1 a 15 anni di età, esposti al rischio di contrarre l'infezione da virus dell'epatite A e dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Dosaggio

Si consiglia una dose da 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA / 10 µg di HBsAg) in bambini ed adolescenti da 1 a 15 anni di età.

- Schema di vaccinazione primario

Il ciclo standard di vaccinazione primario con Twinrix Pediatrico consiste di tre dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose. Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato.

Il ciclo di vaccinazione primario, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

Dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con Twinrix Pediatrico sono attualmente disponibili fino a 48 mesi dalla vaccinazione. I titoli anticorpali anti-HBs e anti-HAV, registrati a seguito del ciclo di vaccinazione primario con il vaccino combinato, sono nel "range" di

quanto è stato osservato a seguito della vaccinazione con i vaccini monovalenti. Anche la cinetica di scomparsa degli anticorpi è analoga. Linee guida generali per vaccinazioni di richiamo possono tuttavia essere ricavate dall'esperienza con i vaccini monovalenti.

Epatite B

La necessità di una dose di richiamo di vaccino anti-epatite B in soggetti sani, che hanno ricevuto un ciclo di vaccinazione primaria completo, non è stata stabilita; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono la raccomandazione per una dose di richiamo di vaccino anti-epatite B: tale raccomandazione deve essere rispettata.

Per alcune categorie di soggetti o pazienti esposti al virus dell'epatite B (ad esempio: pazienti sottoposti ad emodialisi o pazienti immunocompromessi) deve essere considerato un approccio cautelativo per assicurare un livello protettivo di anticorpi ≥ 10 UI/l.

Epatite A

Non è ancora completamente stabilito se individui immunocompetenti che hanno risposto alla vaccinazione anti-epatite A richiedano dosi di richiamo, in quanto la memoria immunologica può assicurare una protezione in assenza di anticorpi rilevabili. Le linee guida per i richiami delle vaccinazioni si basano sul presupposto che, per assicurare una protezione, è richiesto un livello minimo di anticorpi; per gli anticorpi anti-epatite A è stata prevista una persistenza di almeno 10 anni.

In situazioni dove è consigliabile una dose di richiamo di vaccino anti-epatite A e anti-epatite B, può essere somministrato Twinrix Pediatrico. In alternativa, a soggetti già vaccinati con Twinrix Pediatrico, può essere somministrata una dose di richiamo di ciascun vaccino monovalente.

Modo di somministrazione

Twinrix Pediatrico è indicato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea in bambini ed adolescenti e nella regione antero-laterale della coscia nella prima infanzia.

Eccezionalmente il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla neomicina.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di vaccini antiepatite A e/o antiepatite B.

La somministrazione di Twinrix Pediatrico deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' possibile che alcuni soggetti possano essere nel periodo di post-esposizione dell'infezione da virus di epatite A (HA) o di epatite B (HB) al momento della vaccinazione. Non è noto se Twinrix Pediatrico, in tali casi, possa prevenire l'epatite A e l'epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come epatite C ed epatite E ed altri agenti patogeni noti per infettare il fegato.

Twinrix Pediatrico non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es.: lesioni da punture di ago).

Il vaccino combinato non è stato studiato in pazienti con sistema immunitario compromesso. In pazienti emodializzati, pazienti in trattamento immunosoppressivo o pazienti con sistema immunitario compromesso la risposta immunitaria attesa, dopo un ciclo di vaccinazione primario, può non essere raggiunta. Tali pazienti possono richiedere ulteriori dosi di vaccino; ciò nonostante i pazienti immunocompromessi possono dimostrare una risposta inadeguata.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

L'inoculazione intradermica o la somministrazione intramuscolare nel gluteo devono essere evitate in quanto possono portare ad una risposta non ottimale al vaccino. Comunque, eccezionalmente, Twinrix Pediatrico può essere somministrato per via sottocutanea nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in tali soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare (vedere paragrafo 4.2).

TWINRIX PEDIATRICO NON DEVE MAI ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA INTRAVASCOLARE.

Come con ogni somministrazione per via iniettiva, può manifestarsi non frequentemente sincope vasovagale a seguito della somministrazione di Twinrix Pediatrico ad adolescenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono disponibili dati relativi alla concomitante somministrazione di Twinrix Pediatrico con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia quando i vaccini monovalenti anti-epatite A e anti-epatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche non è stata osservata alcuna influenza sulla sieroconversione, sebbene si possono riscontrare titoli anticorpali più bassi.

Dato che la concomitante somministrazione di Twinrix Pediatrico con altri vaccini non è stata specificamente studiata, si consiglia di non somministrare il vaccino contemporaneamente ad altri vaccini.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non è stato valutato l'effetto di Twinrix Pediatrico sulla sopravvivenza embrio-fetale, perinatale e postnatale e sullo sviluppo nei ratti. Tale studio non ha mostrato effetti dannosi diretti o indiretti nei confronti della fertilità, della gravidanza, dello sviluppo embrionale/fetale, del parto o dello sviluppo postnatale.

Non è stato valutato prospetticamente negli studi clinici l'effetto di Twinrix Pediatrico sulla sopravvivenza embrio-fetale, perinatale e postnatale e sullo sviluppo.

I dati sugli esiti di un numero limitato di gravidanze in donne vaccinate non indicano alcun effetto indesiderato di Twinrix Pediatrico sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Sebbene non ci si attenda che l'antigene di superficie ricombinante del virus dell'epatite B abbia effetti indesiderati sulle gravidanze o sul feto, si raccomanda di posticipare la vaccinazione fino a dopo il parto a meno che non vi sia urgente necessità di proteggere la madre contro l'infezione da epatite B.

Allattamento

Non è noto se il Twinrix Pediatrico sia escreto nel latte materno umano. L'escrezione del Twinrix Pediatrico nel latte non è stata studiata negli animali. Deve essere presa la decisione se continuare/interrompere l'allattamento al seno oppure continuare/interrompere la terapia con Twinrix

Pediatrico tenendo conto dei benefici dell'allattamento al seno per il bambino e dei benefici della terapia con Twinrix Pediatrico per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Twinrix Pediatrico non ha effetti o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici

L'attuale formulazione di Twinrix non contiene tiomersale (un composto organomercuriale) né alcun conservante. In uno studio clinico condotto con l'attuale formulazione, l'incidenza di dolore, arrossamento, gonfiore, affaticamento, gastroenterite, cefalea e febbre risultava simile all'incidenza osservata con la precedente formulazione del vaccino contenente tiomersale e conservante. Durante l'ampio impiego della precedente formulazione sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati.

Il profilo di sicurezza di seguito presentato è basato su dati ricavati da approssimativamente 800 soggetti.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comuni:	$\geq 1/10$
Comuni:	$\geq 1/100$ fino a $< 1/10$
Non comuni:	$\geq 1/1.000$ fino a $< 1/100$
Rari:	$\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1.000$
Molto rari:	$< 1/10.000$

* si riferisce a reazioni avverse osservate in studi clinici condotti con la formulazione adulti

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: linfadenopatia

Patologie del sistema nervoso

Comuni: sonnolenza, cefalea

Rari: ipoestesia*, parestesia*, capogiri

Patologie gastrointestinali

Comuni: sintomi gastrointestinali, nausea

Non comuni: diarrea, vomito, dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: rash

Rari: orticaria, prurito*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: mialgia*

Rari: artralgia*

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni: perdita di appetito

Infezioni e infestazioni

Non comuni: infezione del tratto respiratorio superiore*

Patologie vascolari

Rari: ipotensione*

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: dolore e rossore al sito di iniezione

Comuni: gonfiore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione (come ecchimosi), spossatezza, malessere, febbre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)

Rari: malattia simil-influenzale*, brividi*

Disturbi psichiatrici

Comuni: irritabilità

- Sorveglianza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate sia con Twinrix sia con vaccini GlaxoSmithKline monovalenti anti-epatite A o B:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia, porpora trombocitopenica

Patologie del sistema nervoso

Encefalite, encefalopatia, neurite, neuropatia, paralisi, convulsioni

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Edema angioneurotico, lichen planus, eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Artrite, debolezza muscolare

Infezioni e infestazioni

Meningite

Patologie vascolari

Vasculite

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni allergiche comprese reazioni anafilattoidi e forme simili alla malattia da siero

A seguito dell'uso diffuso dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o epatite B, sono stati inoltre osservati i seguenti eventi indesiderati in associazione temporale con la vaccinazione.

Esami diagnostici

Alterazioni nei test di funzionalità epatica

Patologie del sistema nervoso

Sclerosi multipla, mielite, paralisi facciale, polinevrite come la sindrome di Guillain Barré (con paralisi ascendente), neurite ottica

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio durante la sorveglianza post-marketing. Gli eventi avversi riportati in seguito a sovradosaggio erano simili a quelli riportati in seguito alla normale somministrazione del vaccino.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: Vaccini anti-epatite, codice ATC: J07BC20.

Twinrix Pediatrico è un vaccino combinato ottenuto mediante miscelazione di preparazioni separate del virus purificato e inattivato dell'epatite A (HA) e dell'antigene di superficie purificato dell'epatite B (HBsAg), separatamente adsorbiti su idrossido di alluminio e fosfato di alluminio.

Il virus HA è coltivato in cellule diploidi umane MRC5. L'HBsAg è prodotto per coltura, su terreno selettivo, di cellule di lievito geneticamente modificate.

Twinrix Pediatrico conferisce l'immunità contro le infezioni da HAV e da HBV stimolando la produzione di specifici anticorpi anti-HA ed anti-HBs.

La protezione contro l'epatite A e l'epatite B si sviluppa in 2-4 settimane. Negli studi clinici, sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite A in circa l'89% dei soggetti un mese dopo la prima dose e nel 100% un mese dopo la terza dose (cioè 7 mesi dopo la prima vaccinazione). Sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite B nel 67% dei soggetti dopo la prima dose e nel 100% dopo la terza dose.

In uno studio a lungo termine condotto in bambini, la persistenza di anticorpi anti-epatite A e anti-epatite B è stata dimostrata fino a 48 mesi dall'inizio del ciclo primario di vaccinazione con Twinrix Pediatrico, nella maggior parte dei vaccinati (vedere paragrafo 4.2). La cinetica di scomparsa degli anticorpi anti-epatite A e anti-epatite B si è rivelata simile a quella dei vaccini monovalenti.

Questi dati sono stati generati con la precedente formulazione di Twinrix contenente tiomersale ed un conservante. Uno studio clinico condotto con l'attuale formulazione di Twinrix in adulti ha dimostrato che l'attuale formulazione determina tassi di sieroprotezione e di sieroconversione simili a quelli osservati con la precedente formulazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici

I dati non-clinici derivanti dagli studi di sicurezza generale non mostrano particolari rischi per l'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili.

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questa specialità medicinale non deve essere miscelata con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nel confezionamento originale, per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butile), -
Confezioni da 1, 10 e 50 con o senza aghi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo conservazione, si possono osservare un fine deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino, prima della somministrazione, deve essere agitato bene per ottenere una sospensione bianca lievemente opaca e deve essere ispezionato visivamente per riscontrare qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico. In caso si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart (Belgio)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/001
EU/1/97/029/002
EU/1/97/029/006
EU/1/97/029/007
EU/1/97/029/008
EU/1/97/029/009
EU/1/97/029/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 10/Febbraio/1997
Data di rinnovo: 10/Febbraio/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E TITOLARE
DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL
RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgio

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart
Belgio

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

- **ALTRE CONDIZIONI**

Rilascio ufficiale dei lotti: conformemente all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR): Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio continuerà a sottomettere annualmente gli PSUR.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, - Sospensione iniettabile.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):	
Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
1 flacone
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, - Sospensione iniettabile.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):	
Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
3 flaconi
3 x 1 dose
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, - Sospensione iniettabile.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):	
Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
10 flaconi
10 x 1 dose
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, - Sospensione iniettabile.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):	
Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
1 siringa
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, - Sospensione iniettabile.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):	
Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
10 siringhe
10 x 1 dose
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, - Sospensione iniettabile.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):	
Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
50 siringhe
50 x 1 dose
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, - Sospensione iniettabile.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):	
Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
1 siringa
1 ago
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, - Sospensione iniettabile.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):	
Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
10 siringhe
10 aghi
10 x 1 dose
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, - Sospensione iniettabile.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):	
Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
1 siringa
2 aghi
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Twinrix Pediatrico, - Sospensione iniettabile.
Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):	
Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile
10 siringhe
20 aghi
10 x 1 dose
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intramuscolare
Agitare prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/97/029/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Twinrix Pediatrico, sospensione iniettabile
Vaccino HAB
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 ml)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Twinrix Pediatrico, Sospensione iniettabile

Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB)

Leggere attentamente questo foglio prima che il bambino riceva il vaccino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto per il bambino. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Twinrix Pediatrico e a cosa serve
2. Prima che il bambino riceva Twinrix Pediatrico
3. Come viene somministrato Twinrix Pediatrico
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Twinrix Pediatrico
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È TWINRIX PEDIATRICO E A CHE COSA SERVE

Twinrix Pediatrico è un vaccino usato nei bambini e negli adolescenti a partire da 1 anno fino ai 15 anni inclusi per la prevenzione di due malattie: epatite A ed epatite B. Il vaccino agisce stimolando l'organismo a produrre una protezione (anticorpi) contro queste malattie.

- **Epatite A:** l'epatite A è una malattia infettiva che può colpire il fegato. Questa malattia è causata dal virus dell'epatite A. Il virus dell'epatite A può essere trasmesso da persona a persona tramite il cibo e le bevande o nuotando in acque contaminate da fognature. I sintomi dell'epatite A iniziano 3-6 settimane dopo essere entrati in contatto con il virus. Questi si manifestano con nausea (malessere) febbre, indolenzimento e dolori. Dopo alcuni giorni la parte bianca degli occhi e la pelle possono diventare gialle (ittero). La gravità ed il tipo di sintomi possono variare. I bambini piccoli possono non sviluppare l'ittero. La maggior parte delle persone si ristabilisce completamente ma la malattia è usualmente abbastanza grave da comportare una assenza dal lavoro di circa un mese.
- **Epatite B:** l'epatite B è causata dal virus dell'epatite B. Esso provoca l'ingrossamento del fegato (infiammazione). Il virus si trova nei fluidi dell'organismo come sangue, fluido seminale, secrezioni vaginali o saliva (sputo) di persone infette.

La vaccinazione è la soluzione migliore per la protezione contro queste malattie. Nessuno dei componenti del vaccino può causare infezione.

2. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DI RICEVERE TWINRIX PEDIATRICO

Twinrix Pediatrico non deve essere somministrato:

- se il soggetto da vaccinare ha precedentemente avuto una reazione allergica dovuta a Twinrix Pediatrico o agli altri componenti del vaccino. I principi attivi e gli altri componenti di Twinrix Pediatrico sono elencati alla fine del foglio. I segni di reazione allergica possono comprendere eritema pruriginoso della pelle, respiro corto, gonfiore del volto o della lingua.

- se il soggetto da vaccinare ha precedentemente avuto una reazione allergica con qualsiasi altro vaccino contro epatite A o B.
- se il soggetto da vaccinare ha un'infezione grave con temperatura elevata (oltre 38°C). Un'infezione lieve come un raffreddore non comporta problemi, ma bisogna dirlo prima al medico.

Faccia particolare attenzione con Twinrix Pediatrico :

- se il soggetto da vaccinare ha mostrato qualche problema di salute in seguito a precedenti somministrazioni di vaccino
- se il soggetto da vaccinare ha problemi di sanguinamento o di formazioni eccessive di lividi

Assunzione di Twinrix Pediatrico con altri medicinali o vaccini

Informi il medico se il soggetto da vaccinare sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, o ha recentemente ricevuto altre vaccinazioni.

Gravidanza e allattamento

Ponga particolare attenzione con Twinrix Pediatrico se è o pensa di essere in gravidanza o se ha intenzione di iniziare una gravidanza. Il medico discuterà i possibili rischi e benefici della somministrazione di Twinrix Pediatrico durante la gravidanza.

Non è noto se Twinrix Pediatrico passi nel latte materno; tuttavia non sono da attendersi problemi per i bambini che vengono allattati al seno.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Twinrix Pediatrico

Informi il medico se il soggetto da vaccinare ha manifestato reazioni allergiche alla neomicina (antibiotico).

3. COME VIENE SOMMINISTRATO TWINRIX PEDIATRICO

Il soggetto da vaccinare riceverà un totale di 3 iniezioni in 6 mesi. Ogni iniezione verrà somministrata nel corso di differenti visite. La prima dose verrà somministrata alla data stabilita. Le rimanenti 2 dosi verranno somministrate un mese e sei mesi dopo la prima dose.

- Prima dose: alla data stabilita
- Seconda dose: un mese dopo
- Terza dose: sei mesi dopo la prima dose

Il medico la informerà se fossero necessarie altre iniezioni o richiami.

Se il soggetto da vaccinare non rispetta il calendario di vaccinazione fissato, informi il medico per concordare un'altra visita.

Si assicuri che il soggetto vaccinato completi tutto il ciclo di vaccinazione composto di tre iniezioni. In caso contrario, il soggetto vaccinato potrebbe non essere completamente protetto contro le malattie.

Il medico somministrerà Twinrix Pediatrico sotto forma di un'iniezione intramuscolare nella parte alta del braccio o nella parte alta della coscia nei bambini.

Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Twinrix Pediatrico può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante gli studi clinici o durante l'uso routinario del vaccino o con i singoli vaccini antiepatite A e antiepatite B o con la formulazioni Adulti di Twinrix comprendono:

Molto comuni (può verificarsi 1 caso ogni 10 o più dosi di vaccino):

- Dolore e gonfiore al sito di iniezione

Comuni (può verificarsi fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- Sonnolenza, mal di testa
- Nausea
- Perdita di appetito
- Gonfiore o ecchimosi al sito di iniezione
- Sensazione generale di malessere, stanchezza
- Febbre maggiore o uguale a 37,5°C
- Irritabilità

Non comuni (può verificarsi fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):

- Diarrea, vomito, dolore di stomaco
- Eruzione della pelle
- Dolori muscolari
- Infezione del tratto respiratorio superiore

Rari (può verificarsi fino a 1 caso ogni 1.000 dosi di vaccino):

- Gonfiore alle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine (linfadenopatia)
- Capogiri
- Perdita di sensibilità della pelle al dolore o al tatto (ipoestesia)
- Formicolio (parestesia)
- Orticaria, prurito
- Dolore articolare
- Pressione sanguigna bassa
- Sintomi simil-influenzali quali temperatura elevata, mal di gola, naso che gocciola, tosse e brividi

Molto rari (può verificarsi fino a 1 caso ogni 10.000 dosi di vaccino):

- Riduzione delle piastrine nel sangue, che aumenta il rischio di sanguinamento o di formazione di lividi (trombocitopenia)
- Macchie color porpora o rosso bruno, visibili attraverso la pelle (porpora trombocitopenica)
- Gonfiore o infezione del cervello (encefalite)
- Malattia degenerativa del cervello (encefalopatia)
- Infiammazione dei nervi (neurite)
- Intorpidimento o debolezza delle braccia e delle gambe (neuropatia), paralisi
- Convulsioni
- Gonfiore al viso, alla bocca o alla gola (edema angioneurotico)
- Rigonfiamenti sulla pelle di colore porpora o viola-rossastro (lichen planus), gravi eruzioni sulla pelle (eritema multiforme)
- Gonfiore alle giunture, debolezza muscolare
- Infezione localizzata attorno al cervello che può dare mal di testa grave con rigidità al collo e sensibilità alla luce (meningite)
- Infiammazione di alcuni vasi sanguigni (vasculite)
- Gravi reazioni allergiche (anafilassi, reazioni anafilattoidi e forme simili alla malattia da siero). I segni di gravi reazioni allergiche possono essere eruzioni sulla pelle che possono essere pruriginose o bollose, gonfiore agli occhi e al volto, difficoltà nel respirare o nell'inghiottire, improvviso abbassamento della pressione sanguigna e perdita di conoscenza. Queste reazioni possono manifestarsi prima di lasciare l'ambulatorio. Tuttavia, se lei presenta uno qualsiasi di questi sintomi deve contattare con urgenza il medico.
- Risultati anomali dei test di laboratorio per il fegato
- Sclerosi multipla, gonfiore del midollo spinale (mielite)
- Palpebre cascanti e cedimento muscolare in un lato del volto (paralisi facciale)

- Temporanea infiammazione dei nervi, che provoca dolore, debolezza e paralisi alle estremità che spesso progredisce fino al torace e al volto (sindrome di Guillain-Barré)
- Malattia ai nervi dell'occhio (neurite ottica)

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE TWINRIX PEDIATRICO

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Twinrix Pediatrico dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Non congelare. Il congelamento rovina il vaccino.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Twinrix Pediatrico

- | | |
|--|-----------------|
| - I principi attivi sono: | |
| Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2} | 360 Unità ELISA |
| Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4} | 10 microgrammi |

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

- Gli altri componenti del vaccino sono: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Twinrix Pediatrico e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile.

Twinrix Pediatrico è un liquido bianco leggermente lattiginoso contenuto in un flacone di vetro (0,5 ml).

Twinrix Pediatrico è disponibile in confezioni da 1, 3 e 10..

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio e produttore:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgio

Per ulteriori informazioni su Twinrix Pediatrico, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

Smith Kline & French Portuguesa, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: + 40 (0)21 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Le seguenti informazioni sono riservate al medico o al personale sanitario.

Durante la conservazione, si può osservare un fine deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino, prima della somministrazione, deve essere agitato bene per ottenere una sospensione bianca leggermente opaca e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di particelle e/o cambiamento dell'aspetto fisico.

Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Twinrix Pediatrico, Sospensione iniettabile in siringa preriempita Vaccino (adsorbito) antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA) (HAB)

Leggere attentamente questo foglio prima che il bambino riceva il vaccino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo vaccino è stato prescritto per il bambino. Non lo dia mai ad altri
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Twinrix Pediatrico e a cosa serve
2. Prima che il bambino riceva Twinrix Pediatrico
3. Come viene somministrato Twinrix Pediatrico
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Twinrix Pediatrico
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È TWINRIX PEDIATRICO E A CHE COSA SERVE

Twinrix Pediatrico è un vaccino usato nei bambini e negli adolescenti a partire da 1 anno fino ai 15 anni inclusi per la prevenzione di due malattie: epatite A ed epatite B. Il vaccino agisce stimolando l'organismo a produrre una protezione (anticorpi) contro queste malattie.

- **Epatite A:** l'epatite A è una malattia infettiva che può colpire il fegato. Questa malattia è causata dal virus dell'epatite A. Il virus dell'epatite A può essere trasmesso da persona a persona tramite il cibo e le bevande o nuotando in acque contaminate da fognature. I sintomi dell'epatite A iniziano 3-6 settimane dopo essere entrati in contatto con il virus. Questi si manifestano con nausea (malessere) febbre, indolenzimento e dolori. Dopo alcuni giorni la parte bianca degli occhi e la pelle possono diventare gialle (ittero). La gravità ed il tipo di sintomi possono variare. I bambini piccoli possono non sviluppare l'ittero. La maggior parte delle persone si ristabilisce completamente ma la malattia è usualmente abbastanza grave da comportare una assenza dal lavoro di circa un mese.
- **Epatite B:** l'epatite B è causata dal virus dell'epatite B. Esso provoca l'ingrossamento del fegato (infiammazione). Il virus si trova nei fluidi dell'organismo come sangue, fluido seminale, secrezioni vaginali o saliva (sputo) di persone infette.

La vaccinazione è la soluzione migliore per la protezione contro queste malattie. Nessuno dei componenti del vaccino può causare infezione.

2. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DI RICEVERE TWINRIX PEDIATRICO

Twinrix Pediatrico non deve essere somministrato:

- se il soggetto da vaccinare ha precedentemente avuto una reazione allergica dovuta a Twinrix Pediatrico o agli altri componenti del vaccino. I principi attivi e gli altri componenti di Twinrix Pediatrico sono elencati alla fine del foglio. I segni di reazione allergica possono comprendere eritema pruriginoso della pelle, respiro corto, gonfiore del volto o della lingua.
- se il soggetto da vaccinare ha precedentemente avuto una reazione allergica con qualsiasi altro vaccino contro epatite A o B.

- se il soggetto da vaccinare ha un'infezione grave con temperatura elevata (oltre 38°C). Un'infezione lieve come un raffreddore non comporta problemi, ma bisogna dirlo prima al medico.

Faccia particolare attenzione con Twinrix Pediatrico:

- se il soggetto da vaccinare ha mostrato qualche problema di salute in seguito a precedenti somministrazioni di vaccino
- se il soggetto da vaccinare ha problemi di sanguinamento o di formazioni eccessive di lividi

Assunzione di Twinrix Pediatrico con altri medicinali o vaccini

Informi il medico se il soggetto da vaccinare sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, o ha recentemente ricevuto altre vaccinazioni.

Gravidanza e allattamento

Ponga particolare attenzione con Twinrix Pediatrico se è o pensa di essere in gravidanza o se ha intenzione di iniziare una gravidanza. Il medico discuterà i possibili rischi e benefici della somministrazione di Twinrix Pediatrico durante la gravidanza.

Non è noto se Twinrix Pediatrico passi nel latte materno; tuttavia non sono da attendersi problemi per i bambini che vengono allattati al seno.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Twinrix Pediatrico

Informi il medico se il soggetto da vaccinare ha manifestato reazioni allergiche alla neomicina (antibiotico).

3. COME VIENE SOMMINISTRATO TWINRIX PEDIATRICO

Il soggetto da vaccinare riceverà un totale di 3 iniezioni in 6 mesi. Ogni iniezione verrà somministrata nel corso di differenti visite. La prima dose verrà somministrata alla data stabilita. Le rimanenti 2 dosi verranno somministrate un mese e sei mesi dopo la prima dose.

- Prima dose: alla data stabilita
- Seconda dose: un mese dopo
- Terza dose: sei mesi dopo la prima dose

Il medico la informerà se fossero necessarie altre iniezioni o richiami.

Se il soggetto da vaccinare non rispetta il calendario di vaccinazione fissato, informi il medico per concordare un'altra visita.

Si assicuri che il soggetto vaccinato completi tutto il ciclo di vaccinazione composto di tre iniezioni. In caso contrario, il soggetto vaccinato potrebbe non essere completamente protetto contro le malattie.

Il medico somministrerà Twinrix Pediatrico sotto forma di un'iniezione intramuscolare nella parte alta del braccio o nella parte alta della coscia nei bambini.

Il vaccino non deve mai essere somministrato in vena.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Twinrix Pediatrico può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante gli studi clinici o durante l'uso routinario del vaccino o con i singoli vaccini antiepatite A e antiepatite B o con la formulazioni Adulti di Twinrix comprendono:

Molto comuni (può verificarsi 1 caso ogni 10 o più dosi di vaccino):

- Dolore e gonfiore al sito di iniezione

Comuni (può verificarsi fino a 1 caso ogni 10 dosi di vaccino):

- Sonnolenza, mal di testa
- Nausea
- Perdita di appetito
- Gonfiore o ecchimosi al sito di iniezione
- Sensazione generale di malessere, stanchezza
- Febbre maggiore o uguale a 37,5°C
- Irritabilità

Non comuni (può verificarsi fino a 1 caso ogni 100 dosi di vaccino):

- Diarrea, vomito, dolore di stomaco
- Eruzione della pelle
- Dolori muscolari
- Infezione del tratto respiratorio superiore

Rari (può verificarsi fino a 1 caso ogni 1.000 dosi di vaccino):

- Gonfiore alle ghiandole del collo, delle ascelle o dell'inguine (linfadenopatia)
- Capogiri
- Perdita di sensibilità della pelle al dolore o al tatto (ipoestesia)
- Formicolio (parestesia)
- Orticaria, prurito
- Dolore articolare
- Pressione sanguigna bassa
- Sintomi simil-influenzali quali temperatura elevata, mal di gola, naso che gocciola, tosse e brividi

Molto rari (può verificarsi fino a 1 caso ogni 10.000 dosi di vaccino):

- Riduzione delle piastrine nel sangue, che aumenta il rischio di sanguinamento o di formazione di lividi (trombocitopenia)
- Macchie color porpora o rosso bruno, visibili attraverso la pelle (porpora trombocitopenica)
- Gonfiore o infezione del cervello (encefalite)
- Malattia degenerativa del cervello (encefalopatia)
- Infiammazione dei nervi (neurite)
- Intorpidimento o debolezza delle braccia e delle gambe (neuropatia), paralisi
- Convulsioni
- Gonfiore al viso, alla bocca o alla gola (edema angioneurotico)
- Rigonfiamenti sulla pelle di colore porpora o viola-rossastro (lichen planus), gravi eruzioni sulla pelle (eritema multiforme)
- Gonfiore alle giunture, debolezza muscolare
- Infezione localizzata attorno al cervello che può dare mal di testa grave con rigidità al collo e sensibilità alla luce (meningite)
- Infiammazione di alcuni vasi sanguigni (vasculite)
- Gravi reazioni allergiche (anafilassi, reazioni anafilattoidi e forme simili alla malattia da siero). I segni di gravi reazioni allergiche possono essere eruzioni sulla pelle che possono essere pruriginose o bollose, gonfiore agli occhi e al volto, difficoltà nel respirare o nell'inghiottire, improvviso abbassamento della pressione sanguigna e perdita di conoscenza. Queste reazioni possono manifestarsi prima di lasciare l'ambulatorio. Tuttavia, se lei presenta uno qualsiasi di questi sintomi deve contattare con urgenza il medico.
- Risultati anomali dei test di laboratorio per il fegato
- Sclerosi multipla, gonfiore del midollo spinale (mielite)
- Palpebre caskanti e cedimento muscolare in un lato del volto (paralisi facciale)

- Temporanea infiammazione dei nervi, che provoca dolore, debolezza e paralisi alle estremità che spesso progredisce fino al torace e al volto (sindrome di Guillain-Barré)
- Malattia ai nervi dell'occhio (neurite ottica)

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE TWINRIX PEDIATRICO

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Twinrix Pediatrico dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Non congelare. Il congelamento rovina il vaccino.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Twinrix Pediatrico

- I principi attivi sono:

Virus dell'epatite A (inattivato) ^{1,2}	360 Unità ELISA
Antigene di superficie dell'epatite B ^{3,4}	10 microgrammi

¹ Prodotto su cellule umane diploidi (MRC-5)

² Adsorbito su alluminio idrossido, idrato 0,025 milligrammi Al³⁺

³ Prodotto su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia ricombinante del DNA

⁴ Adsorbito su alluminio fosfato 0,2 milligrammi Al³⁺

- Gli altri componenti del vaccino sono: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Twinrix Pediatrico e contenuto della confezione

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Twinrix Pediatrico è un liquido bianco leggermente lattiginoso contenuto in una siringa preriempita di vetro (0,5 ml).

Twinrix Pediatrico è disponibile in confezioni da 1, 10 e 50 con e senza aghi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio e produttore:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgio

Per ulteriori informazioni su Twinrix Pediatricocontatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

Smith Kline & French Portuguesa, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: + 40 (0)21 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 04 59 21 81 11

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Le seguenti informazioni sono riservate al medico o al personale sanitario.

Durante la conservazione, si può osservare un fine deposito bianco ed un surnatante limpido.

Il vaccino, prima della somministrazione, deve essere agitato bene per ottenere una sospensione bianca leggermente opaca e ispezionato visivamente per verificare l'assenza di particelle e/o cambiamento dell'aspetto fisico. Nel caso si osservi uno di questi fenomeni, scartare il vaccino.