



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A Y B
TWINRIX SUSPENSION INYECTABLE P.B.915

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAMUSCULAR

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra la hepatitis. Combinaciones.
Código ATC: J07BC20.

3.1. Farmacodinamia

Twinrix adultos es una vacuna combinada formulada por la mezcla de preparaciones a granel del virus de la hepatitis A (HA) inactivado y purificado y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs) purificado, adsorbidos separadamente en hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio. El virus HA se propaga en células diploides humanas MRC5. El AgHBs se produce por cultivo de células de levadura obtenidas por ingeniería genética en un medio selectivo.

Twinrix adultos confiere inmunidad frente a las infecciones por VHA y VHB, mediante la inducción de anticuerpos específicos anti-VHA y anti-HBs.

La protección frente a la hepatitis A y B se desarrolla en 2 - 4 semanas. En los ensayos clínicos, se observaron anticuerpos humorales específicos frente a la hepatitis A en aproximadamente el 94% de los adultos un mes después de la primera dosis y en el 100%, un mes después de la tercera dosis (es decir, en el mes 7). Se observaron anticuerpos humorales específicos frente a la hepatitis B en el 70% de los adultos después de la primera dosis y en aproximadamente el 99% después de la tercera dosis.

La pauta de administración de 0, 7 y 21 días y una cuarta dosis a los 12 meses se debe utilizar en adultos en circunstancias excepcionales. En un ensayo clínico en el que se administró Twinrix adultos con esta pauta de vacunación, el 82% y el 85% de los vacunados presentaron títulos seroprotectores de anticuerpos anti-VHB 1 y 5 semanas después de la tercera dosis respectivamente (es decir, en los meses 1 y 2 después de la dosis inicial).

La tasa de seroprotección frente a hepatitis B se incrementó hasta el 95,1% tres meses después de la administración de la primera dosis.

Las tasas de seropositividad de anticuerpos anti-VHA fueron de un 100%, 99,5% y 100% 1, 2 y 3 meses después de la dosis inicial. Un mes después de la cuarta dosis, todos los vacunados presentaron títulos seroprotectores de anticuerpos anti-HBs y resultaron seropositivos frente a anticuerpos anti-VHA.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En un ensayo clínico realizado en sujetos mayores de 40 años de edad en el que se siguió una pauta de administración de 0, 1 y 6 meses, se compararon la tasa de seropositividad de anticuerpos anti-VHA y la tasa de seroprotección frente a hepatitis B de Twinrix adultos con las tasas de seropositividad y de seroprotección de vacunas monovalentes de hepatitis A y B cuando se administraron en brazos opuestos.

La tasa de seroprotección frente a hepatitis B tras la administración de Twinrix adultos fue de un 92% y un 56% a los 7 y 48 meses respectivamente, frente a un 80% y un 43% después de la administración de la vacuna monovalente de 20 µg de hepatitis B de Glaxo SmithKline Biologicals, y de un 71% y un 31% tras la administración de otra vacuna monovalente de hepatitis B de 10 µg autorizada. Las concentraciones de anticuerpos anti-HBs disminuyeron al aumentar la edad y la masa corporal y, además, fueron menores en hombres que en mujeres.

La tasa de seropositividad de anticuerpos anti-VHA después de la administración de Twinrix adultos fue de un 97% tanto a los 7 como a los 48 meses frente a un 99% y un 93% después de la administración de la vacuna monovalente de hepatitis A de Glaxo SmithKline Biologicals y un 99% y un 97% después de la administración de otra vacuna monovalente de hepatitis A autorizada.

Los sujetos recibieron una dosis adicional de la misma vacuna 48 meses después de la primera dosis del ciclo de vacunación primaria. Un mes después de esta dosis, el 95% de los sujetos vacunados con Twinrix adultos alcanzaron niveles seroprotectores de anticuerpos anti-VHB (≥ 10 mUI/mL) y la Media Geométrica de la Concentración (GMC) se incrementó 179 veces (GMC de 7.23 mUI/mL) lo que es indicativo de una respuesta de memoria inmune.

En dos ensayos clínicos a largo plazo realizados en adultos de 17 a 43 años de edad, 56 sujetos fueron sometidos a determinaciones evaluables 15 años después de la primovacunación con Twinrix adulto; las tasas de seropositividad anti-VHA fueron del 100% en ambos ensayos y las tasas de seroprotección anti-HBs fueron del 89,3% y 92,9%, respectivamente. Se observó que la cinética de disminución de anticuerpos anti-VHA y anti-HBs era similar a la de las vacunas monovalentes.

3.2. Farmacocinética

La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no se requiere para las vacunas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad.

4. INDICACIONES

Inmunización activa contra el virus de la hepatitis A y B.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Un (1) mL, vía intramuscular, en región deltoidea, en los siguientes esquemas de vacunación:

Esquema de dos dosis para niños mayores de 1 año hasta los 15 años, a los 0 - 6 meses o 0 - 12 meses.

Esquema de tres dosis para ≥ 16 años y adultos, a los 0 - 1 y 6 meses

Esquema de vacunación rápida para adultos a los 0 - 7 - 21 días y refuerzo a los 12 meses

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Se puede administrar en niños y adolescentes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Twinrix adultos se debe inyectar por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea.

Excepcionalmente, en pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, la vacuna se puede administrar por vía subcutánea. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune a la vacuna inferior a la óptima.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Linfadenopatía.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Disminución del apetito.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareo.

Raras: Hipoestesia, parestesia.

Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Síntomas gastrointestinales, diarrea, náuseas.

Poco frecuentes: Vómitos, dolor abdominal*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Erupción, prurito.

Muy raras: Urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Mialgia.

Raras: Artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, cansancio.

Frecuentes: Inflamación en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección (como hematoma, prurito y cardenales), malestar.

Poco frecuentes: Fiebre (mayor 37,5°C).

Raras: Síntomas de tipo gripal, escalofríos.

Reacciones adversas reportadas durante la vigilancia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido comunicadas con Twinrix o con las vacunas monovalentes antihepatitis A o B de Glaxo SmithKline:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Infecciones e infestaciones

Meningitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica.

Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacción tipo enfermedad del suero.

Trastornos del sistema nervioso

Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones.

Trastornos vasculares

Vasculitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artritis, debilidad muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Dolor inmediato en el lugar de la inyección, escozor y sensación de ardor.

Tras un amplio uso de las vacunas monovalentes antihepatitis a y/o antihepatitis b, se han comunicado adicionalmente los siguientes acontecimientos adversos en asociación temporal con la vacunación

Trastornos del sistema nervioso

Esclerosis múltiple, mielitis, parálisis facial, polineuritis como el Síndrome de Guillain-Barré (con parálisis ascendente), neuritis óptica.

Exploraciones complementarias

Alteración de las pruebas de función hepática.

*Se refiere a reacciones adversas observadas en ensayos clínicos realizados con la formulación pediátrica.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han generado datos sobre la administración concomitante de Twinrix adultos con inmunoglobulinas específicas antihepatitis A o antihepatitis B. Sin embargo, cuando se administraron las vacunas monovalentes antihepatitis A y antihepatitis B concomitantemente con inmunoglobulinas específicas, no se observó influencia en la seroconversión, aunque ello puede producir títulos de anticuerpos más bajos.

Aunque no se ha estudiado específicamente la administración concomitante de Twinrix adultos y otras vacunas, se puede prever que si se usan jeringas distintas y lugares de inyección diferentes no se observará interacción.

Se puede esperar que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia puede que no se alcance una respuesta adecuada.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que exista una infección no manifiesta en el momento de la inmunización. En estos casos, puede que la vacuna no prevenga la infección por hepatitis B.

La vacuna no previene las infecciones causadas por otros agentes patógenos que se conoce infectan el hígado, tales como los virus de la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E.

Como con cualquier otra vacuna, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

8.2. Embarazo

Se ha evaluado el efecto de Twinrix sobre la supervivencia y el desarrollo embriofetal, perinatal y postnatal en ratas. Este estudio no mostró evidencia de daños directos o indirectos sobre la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrional/fetal, el parto ni sobre el desarrollo postnatal.

El efecto de Twinrix sobre la supervivencia y el desarrollo embriofetal, perinatal y postnatal no ha sido evaluado prospectivamente en ensayos clínicos.

Los datos procedentes de un número limitado de embarazos en mujeres vacunadas no muestran ninguna reacción adversa de Twinrix sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido. Aunque no se espera que los antígenos de superficie del



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

virus de la hepatitis B recombinante provoquen reacciones adversas en las embarazadas o en el feto, se recomienda posponer la vacunación hasta después del parto, a no ser que exista la necesidad urgente de proteger a la madre frente a la infección por hepatitis B.

8.3. Lactancia

Se desconoce si Twinrix se excreta en la leche materna. La excreción de Twinrix en la leche no se ha estudiado en animales. Se debe tomar una decisión sobre la continuación/interrupción de la lactancia o continuación/interrupción del tratamiento con Twinrix tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Twinrix para la madre.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Twinrix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a la neomicina. Hipersensibilidad tras la administración previa de vacunas antihepatitis A y/o antihepatitis B.

Se debe posponer la administración de Twinrix adultos en personas que padecen enfermedad febril aguda grave.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se han notificado casos de sobredosis durante la vigilancia postcomercialización. Las reacciones adversas notificadas después de una sobredosis fueron similares a las notificadas tras la administración normal de la vacuna.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Mayo de 2020