

02/00 243/ A35

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 13/4/2018

Voan

Mỗi liều (1 ml) hỗn dịch vắc xin chứa
720 đơn vị ELISA kháng nguyên HAV bất hoạt
và 20 µg HBsAg.
Bảo quản +2°C đến +8°C, không để đông đá.
Loại bỏ vắc xin nếu bị đông đá.
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các
thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng
kèm theo.

Cơ sở sản xuất dạng bào chế:
GlaxoSmithKline Biologicals S.A.,
Parc de la Noire Epine, Rue Fleming 20,
B-1300 Wavre, Belgium/Bi
Cơ sở đóng gói (sơ cấp và thứ cấp):
**GlaxoSmithKline Biologicals NL der
SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG.**,
40 Zirkusstrasse, D-01069 Dresden, Germany/ Đức
Cơ sở xuất xưởng: **GlaxoSmithKline Biologicals S.A.**,
Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium/Bi.

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89,
B - 1330 Rixensart, Belgium

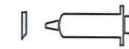
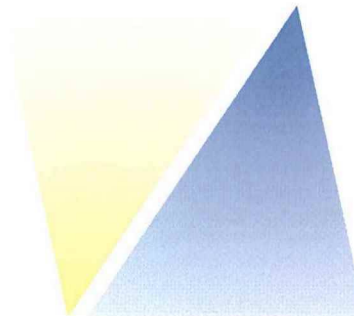
© 2002 GSK group of companies or its licensor

Trade marks are owned by or licensed to the
GSK group of companies

216391

Twinrix

TWINRIX
Inactivated hepatitis A and rDNA
hepatitis B vaccine/Vaccin inactivé contre
l'hépatite A et recombinant contre l'hépatite B/
Vacuna antihepatitis A inactivada
y antihepatitis B ADNr
(720 ELISA Units HAV + 20µg HBsAg)



1 dose/dosis (1ml)

Prefilled syringe (1 dose)
+ 1 needle
Seringue préremplie (1 dose)
+ 1 aiguille
Jeringa precargada (1 dosis)
+ 1 aguja

Suspension for injection;
intramuscular use
Suspension pour injection;
voie intramusculaire
Suspensión para inyección;
via intramuscular

LOT/MFD/EXP:
LSX/NSX/HD:



Inj.: I.M.

1 dose (1ml) contains:
HAV antigen: 720 ELISA Units
HBsAg: 20 µg

Twinrix

Refer to leaflet before use.
Keep out of reach of children.
Medicinal product subject to
medical prescription

Reg. No./SDK:

Storage: +2°C/ +8°C
Do not freeze. Protect from light.

42x24x133
X6614Bg

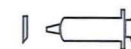
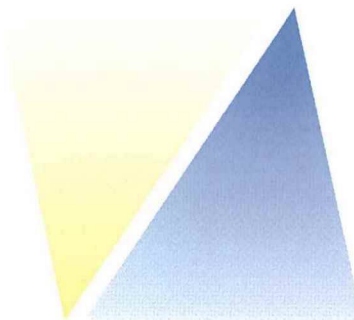


Twinrix

Twinrix

Rx Thuốc kê đơn
TWINRIX

Inactivated hepatitis A and rDNA hepatitis B vaccine/
Vắc xin viêm gan A bất hoạt và viêm gan B tái tổ hợp rDNA
(720 ELISA Units HAV + 20 µg HBsAg)
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.



1 dose/ 1 liều (1ml)
Prefilled syringe (1 dose)
+ 1 needle
Hộp chứa 1 bơm tiêm đóng
sẵn vắc xin (chứa 1 liều
1,0 ml) và 1 kim tiêm
Suspension for injection;
intramuscular use.
Hỗn dịch tiêm bắp.

IMPORTANT

GSK Market is responsible for this product, its design and content.

Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.

RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required
impact the followings:

Formulation, Tablet embossing, Storage conditions, Shelf Life





Twinrix

Vắc xin viêm gan A bất hoạt và viêm gan B tái tổ hợp rDNA (hấp phụ)

ĐỀ XA TÀM TAY TRẺ EM

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SỸ

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ

1. Thành phần định tính và định lượng

Mỗi liều (1,0 ml) có chứa:

Virus Viêm gan A (bất hoạt) ^{1,2}	720 đơn vị ELISA
Kháng nguyên bề mặt virus Viêm gan B ^{3,4}	20 microgram

¹ Được sản xuất trên tế bào lưỡng bội của người (MRC-5)

² Được hấp phụ trên nhôm hydroxide, hydrat hóa 0,05 milligram Al³⁺

³ Được sản xuất trên tế bào nấm men (*Saccharomyces cerevisiae*) bằng công nghệ tái tổ hợp DNA

⁴ Được hấp phụ trên nhôm phosphat 0,4 milligram Al³⁺

Twinrix là chất lỏng, màu trắng hơi đục, đựng trong bơm tiêm thủy tinh đóng sẵn.

2. Dạng bào chế

Hỗn dịch tiêm.

3. Các đặc tính lâm sàng

3.1. Chỉ định điều trị

Twinrix được chỉ định sử dụng cho người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 1 tuổi trở lên chưa có miễn dịch, những người có nguy cơ nhiễm cả viêm gan A và viêm gan B.

3.2. Liều lượng và cách dùng

Handwritten signature in blue ink.

Liều lượng

Liều dùng

Một liều **Twinrix** 1,0 ml được đề nghị dùng cho người lớn, thanh thiếu niên, và trẻ em từ 1 tuổi trở lên.

Lịch tiêm chủng cơ bản

- *Người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên*

Lịch tiêm chủng cơ bản tiêu chuẩn với **Twinrix** gồm 3 liều, liều đầu tiên vào ngày tự chọn, liều thứ hai sau liều đầu tiên 1 tháng và liều thứ 3 sau liều đầu tiên 6 tháng.

Trong trường hợp ngoại lệ ở người lớn, khi phải di chuyển trong khoảng 1 tháng hoặc hơn 1 tháng sau lần tiêm mũi đầu tiên và không thể tuân theo lịch tiêm chủng 0, 1 và 6 tháng thì có thể áp dụng lịch 3 mũi tiêm bắp vào 0, 7 và 21 ngày. Khi áp dụng lịch tiêm này thì nên tiêm liều thứ 4 vào tháng thứ 12 sau liều đầu tiên.

- *Trẻ em từ 1 đến 15 tuổi*

Lịch tiêm chủng cơ bản tiêu chuẩn của **Twinrix** gồm 2 liều, liều đầu tiên vào ngày tự chọn, liều thứ 2 vào khoảng 6 đến 12 tháng sau liều đầu tiên. Khả năng bảo vệ đối với nhiễm viêm gan B không thể đạt được ở tất cả những người được tiêm chủng cho đến tận sau khi tiêm liều thứ 2, điều quan trọng là phải tiêm liều thứ 2 để đảm bảo khả năng bảo vệ chống nhiễm viêm gan B.

Nên tuân thủ lịch tiêm chủng được khuyến cáo. Một khi đã bắt đầu tiêm chủng thì nên sử dụng cùng một loại vắc xin trong suốt liệu trình tiêm chủng cơ bản.

Liều tiêm nhắc:

Sau khi tiêm **Twinrix** cho người lớn với lịch tiêm chủng 0, 1, 6 tháng, dữ liệu cho thấy kháng thể duy trì lâu dài tới 15 năm sau khi tiêm chủng.

Hiệu giá kháng thể kháng HBs và kháng HAV quan sát thấy sau liệu trình tiêm chủng cơ bản bằng vắc xin phối hợp tương tự với hiệu giá kháng thể khi tiêm chủng bằng các vắc xin đơn giá. Sau khi tiêm chủng **Twinrix** cho người lớn, động học của hiện tượng suy giảm kháng thể là tương tự như sau khi tiêm chủng bằng các vắc xin đơn giá.

Những hướng dẫn chung cho lịch tiêm nhắc có thể được rút ra từ kinh nghiệm sử dụng những vắc xin đơn giá.

- *Viêm gan B*

Vẫn chưa rõ liệu một liều tiêm nhắc lại của vắc xin viêm gan B cho những người khỏe mạnh đã tiêm đầy đủ theo liệu trình cơ bản là cần thiết hay không; tuy nhiên, một vài chương trình tiêm

chủng chính thức hiện nay khuyến cáo liều tiêm nhắc của vắc xin viêm gan B và nên lưu tâm về điều này.

Ở một vài nhóm đối tượng hoặc bệnh nhân đã phơi nhiễm HBV (như thăm phân máu hoặc bệnh nhân suy giảm miễn dịch) thì nên lưu ý để đảm bảo đạt được nồng độ kháng thể bảo vệ ≥ 10 IU/l.

- *Viêm gan A*

Vẫn chưa rõ liệu những cá thể có hệ miễn dịch bình thường mà có đáp ứng với chủng ngừa viêm gan A sẽ cần tiêm liều nhắc hay không vì khả năng bảo vệ vẫn có thể được đảm bảo bởi trí nhớ miễn dịch ngay cả khi không phát hiện được kháng thể. Những hướng dẫn cho liều nhắc dựa trên giả định rằng cần tạo ra kháng thể thì mới có bảo vệ; kháng thể kháng HAV đã được chứng minh là tồn tại ít nhất 10 năm.

Trong trường hợp yêu cầu liều nhắc lại cho cả viêm gan A và viêm gan B thì có thể sử dụng **Twinrix**. Ngoài ra, những người được tiêm lần đầu bằng **Twinrix** có thể tiêm liều nhắc lại bằng các vắc xin đơn giá. Hiện vẫn chưa có đánh giá nào về tính an toàn và tính sinh miễn dịch của liều nhắc **Twinrix** sau khi tiêm hai liều vắc xin cơ bản.

Cách sử dụng

Twinrix nên được tiêm bắp vào vùng cơ delta ở phần trên cánh tay ở người lớn, thanh thiếu niên, và trẻ em. Có thể tiêm vào mặt trước -bên đùi ở trẻ nhỏ.

Nên tránh tiêm trong da hoặc tiêm cơ mỡ do có thể tạo ra đáp ứng dưới tối ưu đối với vắc xin. Ngoài lệ, có thể tiêm **Twinrix** dưới da cho những người giảm tiểu cầu hoặc rối loạn chảy máu do có thể xuất hiện chảy máu sau khi tiêm bắp cho những đối tượng này. Tuy nhiên, khi tiêm theo đường này có thể gây đáp ứng miễn dịch dưới mức tối ưu.

3.3. Chống chỉ định

Không sử dụng **Twinrix** cho những người đã biết quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của vắc xin hoặc những người có biểu hiện quá mẫn sau mũi tiêm **Twinrix** trước đó hoặc với vắc xin viêm gan A hoặc viêm gan B đơn giá.

3.4. Lưu ý và thận trọng

Như các vắc xin khác, nên trì hoãn việc tiêm **Twinrix** cho những người đang bị sốt cao cấp tính. Do phản ứng tâm lý đối với mũi tiêm nên người được tiêm chủng có thể bị ngất xỉu sau hoặc thậm chí trước khi tiêm. Điều quan trọng là nên lựa chọn địa điểm thích hợp khi tiêm để tránh bị thương do ngất xỉu.

Có thể một số người đang ở giai đoạn ủ bệnh của nhiễm viêm gan A hoặc B tại thời điểm tiêm chủng. Vẫn chưa biết liệu **Twinrix** có ngăn ngừa được viêm gan A và B trong những trường hợp này hay không.

Vắc xin này không ngăn ngừa được sự lây nhiễm gây ra bởi các tác nhân khác như viêm gan C và viêm gan E và các mầm bệnh đã biết khác gây viêm gan.

Không khuyến cáo dùng **Twinrix** để phòng ngừa sau phơi nhiễm (như bị kim tiêm). Chưa thử nghiệm vắc xin ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Ở những bệnh nhân đang thẩm phân máu và những người có hệ miễn dịch suy yếu, có thể không đạt được hiệu giá kháng thể kháng HAV và HBs đầy đủ sau lịch tiêm chủng cơ bản và do đó có thể cần tiêm những liều vắc xin bổ sung cho những bệnh nhân này.

Như tất cả các vắc xin dùng để tiêm, nên có sẵn biện pháp điều trị y tế và theo dõi hợp lý để phòng khi có biểu hiện shock phản vệ, mặc dù hiếm, sau khi tiêm vắc xin.

Không được tiêm tĩnh mạch **Twinrix** trong bất kỳ trường hợp nào.

3.5. Tương tác thuốc

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng đồng thời **Twinrix** với globulin miễn dịch viêm gan A đặc hiệu hoặc globulin miễn dịch viêm gan B đặc hiệu. Tuy nhiên, khi sử dụng đồng thời các vắc xin viêm gan A và viêm gan B đơn giá với các globulin miễn dịch đặc hiệu thì không quan sát thấy có ảnh hưởng đến chuyển đổi huyết thanh mặc dù có thể gây ra hiệu giá kháng thể thấp hơn.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng có thể tiêm **Twinrix** đồng thời với vắc xin bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào, bại liệt bất hoạt, *Haemophilus influenzae* type b (DTPa-IPV/Hib) hoặc vắc xin sởi-quai bị-rubella cho trẻ 2 tuổi. Trong những thử nghiệm này, việc tiêm các vắc xin đã được thực hiện tại những vị trí khác nhau.

Mặc dù không nghiên cứu cụ thể việc sử dụng **Twinrix** cùng một lúc với các vắc xin khác nhưng hiện tượng tương tác sẽ không xảy ra nếu sử dụng bơm tiêm khác nhau và tiêm vào những vị trí khác nhau.

Những bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch hoặc những bệnh nhân suy giảm miễn dịch có thể không đạt được đáp ứng miễn dịch đầy đủ.

3.6. Thai kỳ và cho con bú

Thai kỳ:

Chỉ nên sử dụng **Twinrix** trong thai kỳ khi thực sự cần thiết và khi lợi ích vượt xa nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.



Tác động của **Twinrix** lên sự tồn tại và phát triển trong thời kỳ phôi thai, chu sinh và sau sinh chưa được đánh giá trên thử nghiệm lâm sàng.

Tác động của **Twinrix** lên sự tồn tại và phát triển trong thời kỳ phôi thai, chu sinh và sau sinh đã được nghiên cứu trên chuột. Các nghiên cứu trên động vật không thấy tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp đối với khả năng sinh sản, thai kỳ, sự phát triển của phôi/thai, quá trình sinh hoặc sự phát triển sau sinh.

Cho con bú

Không có dữ liệu đầy đủ trên người về việc sử dụng **Twinrix** trong thời kì cho con bú và nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật. Do đó nên thận trọng khi sử dụng **Twinrix** ở những bà mẹ đang cho con bú.

3.7. Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Vắc xin này không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

3.8. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn toàn thân và tại chỗ sau khi tiêm liều cơ bản **Twinrix** được phân loại theo tần suất xảy ra.

Tần suất gặp phải các tác dụng không mong muốn được phân loại như sau:

Rất thường gặp:	$\geq 1/10$
Thường gặp:	$\geq 1/100$ và $< 1/10$
Không thường gặp:	$\geq 1/1000$ và $< 1/100$
Hiếm gặp:	$\geq 1/10000$ và $< 1/1000$
Rất hiếm gặp:	$< 1/10000$

• Người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên

Dữ liệu an toàn dưới đây của hơn 6.000 đối tượng được tiêm theo phác đồ tiêu chuẩn 0, 1, 6 tháng hoặc phác đồ tiêm nhanh 0, 7, 21 ngày.

Các nghiên cứu lâm sàng		
Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Không thường gặp	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Nổi hạch
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Hiếm gặp	Giảm cảm giác thèm ăn
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Đau đầu

	Không thường gặp	Chóng mặt
	Hiếm gặp	Giảm xúc giác, dị cảm
Rối loạn mạch máu	Hiếm gặp	Hạ huyết áp
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Các triệu chứng đường tiêu hóa (như tiêu chảy, buồn nôn, nôn)
Rối loạn da và mô dưới da	Hiếm gặp	Phát ban, ngứa
	Rất hiếm gặp	Mề đay
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Không thường gặp	Đau cơ
	Hiếm gặp	Đau khớp
Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm	Rất thường gặp	Đau, đỏ tại chỗ tiêm, mệt mỏi
	Thường gặp	Sưng, phản ứng tại chỗ tiêm, mệt mỏi
	Không thường gặp	Sốt ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)
	Hiếm gặp	Triệu chứng giống cúm, ớn lạnh
Dữ liệu hậu mãi*		
Phân loại theo hệ cơ quan	Các tác dụng không mong muốn	
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng	Viêm màng não	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu	
Rối loạn hệ miễn dịch	Sốc phản vệ, phản ứng dị ứng bao gồm phản ứng phản vệ và bệnh giống bệnh huyết thanh	
Rối loạn hệ thần kinh	Viêm não, bệnh não, viêm dây thần kinh, đau dây thần kinh, tê liệt, co giật	
Rối loạn mạch máu	Viêm mạch	
Rối loạn da và mô dưới da	Phù nề thần kinh mạch máu, liken phẳng, hồng ban đa dạng	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Viêm khớp, nhược cơ	
Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm	Đau tức thời chỗ tiêm, cảm giác châm chích và bỏng	

*Các tác dụng không mong muốn này được báo cáo cho vắc xin **Twinrix** (được tiêm theo phác đồ 0, 1, 6 tháng hoặc 0, 7, 21 ngày) hoặc vắc xin đơn giá viêm gan A hoặc viêm gan B của GlaxoSmithKline.

Một nghiên cứu so sánh cho thấy tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn sau khi tiêm **Twinrix** không khác so với sau khi tiêm các vắc xin đơn giá.

Trong 1 thử nghiệm lâm sàng mà **Twinrix** được tiêm theo phác đồ 0, 7, 21 ngày, các triệu chứng toàn thân được báo cáo với cùng phân loại về mặt tần suất như trên. Sau khi tiêm thêm liều thứ tư vào tháng thứ 12, tỷ lệ gặp phải các tác dụng không mong muốn toàn thân cũng tương tự như tỷ lệ gặp phải sau khi tiêm theo phác đồ 0, 7, 21 ngày.

• **Trẻ từ 1 đến 15 tuổi (bao gồm cả 15 tuổi)**

Các thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành với việc sử dụng 1537 liều **Twinrix** theo lịch tiêm chủng cơ bản 2 liều cho 778 đối tượng từ 1 đến 15 tuổi.

Các nghiên cứu lâm sàng		
Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Rất thường gặp	Chán ăn
Rối loạn tâm thần	Rất thường gặp	Kích động
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Đau đầu
	Thường gặp	Buồn ngủ
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Các triệu chứng trên đường tiêu hóa
Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm	Rất thường gặp	Mệt mỏi, đau, đỏ tại chỗ tiêm
	Thường gặp	Sốt, sưng tại chỗ tiêm
Dữ liệu hậu mãi*		
Phân loại theo hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ miễn dịch	Rất hiếm gặp	Phản ứng dị ứng bao gồm sốc phản vệ và các phản ứng phản vệ
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hiếm gặp	Ngất hoặc phản ứng phế vị do tiêm, giảm cảm giác

*Các tác dụng không mong muốn này được báo cáo trong quá trình giám sát hậu mãi sau khi tiêm **Twinrix** theo phác đồ 2 liều.

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

3.9. Quá liều

Các trường hợp quá liều sau khi tiêm **Twinrix** được báo cáo trong giám sát hậu mãi. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo sau khi dùng quá liều tương tự như sau khi tiêm vắc xin với liều thông thường.

4. Các đặc tính dược lý

4.1. Dược lực học:

Nhóm dược lý: vắc xin viêm gan, mã ATC: J07BC20.

Twinrix tạo miễn dịch chống lại nhiễm viêm gan A và viêm gan B bằng cách tạo ra các kháng thể đặc hiệu kháng HAV và kháng HBs.

• *Trẻ em từ 1 đến 15 tuổi*

Theo các nghiên cứu lâm sàng tiến hành ở trẻ em từ 1 đến 15 tuổi, tỷ lệ huyết thanh dương tính đối với kháng thể kháng HAV là 99,1% một tháng sau liều đầu tiên và 100% sau liều thứ hai được tiêm vào tháng thứ 6 (tức là tháng thứ 7). Tỷ lệ huyết thanh dương tính đối với kháng thể kháng HBs là 74,2% một tháng sau liều đầu tiên và 100% sau liều thứ hai được tiêm vào tháng thứ 6 (tức là tháng thứ 7). Tỷ lệ huyết thanh bảo vệ kháng HBs (hiệu giá $\geq 10\text{mIU/ml}$) tại những thời điểm này lần lượt là 37,4% và 98,2%.

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em từ 12 đến bao gồm cả 15 tuổi được tiêm liều thứ hai vào tháng thứ 12, tỷ lệ huyết thanh dương tính đối với kháng thể kháng HAV là 99,0% và tỷ lệ huyết thanh dương tính đối với kháng thể kháng HBs là 99,0% tại tháng thứ 13 với tỷ lệ huyết thanh bảo vệ là 97,0%.

Trong một nghiên cứu so sánh được tiến hành ở thanh thiếu niên (từ 12 đến bao gồm cả 15 tuổi), so sánh với lịch tiêm chủng 3 liều sử dụng vắc xin kết hợp chứa 360 đơn vị ELISA virus viêm gan A bất hoạt và $10\mu\text{g}$ HBsAg trong 1 liều 0,5ml thì tỷ lệ huyết thanh bảo vệ kháng HBs tại thời điểm trước khi tiêm liều **Twinrix** thứ hai thấp hơn so với tỷ lệ đạt được khi tiêm theo lịch tiêm chủng 3 liều, nhưng không thấp hơn sau khi hoàn thành lịch tiêm chủng (vào tháng thứ 7).

Các kháng thể kháng HAV và kháng HBs đã được chứng minh là tồn tại ít nhất 10 năm sau khi bắt đầu tiêm **Twinrix** theo phác đồ 0, 6 tháng. Sau 10 năm, tỷ lệ huyết thanh dương tính kháng HAV là 100% ở cả 2 nhóm tuổi từ 1-11 tuổi và nhóm 12-15 tuổi. Tỷ lệ có huyết thanh bảo vệ kháng HBs ở hai nhóm này lần lượt là 77,3% và 85,9%.

Trong nghiên cứu thực hiện trên nhóm đối tượng 12-15 tuổi với lịch tiêm chủng cơ bản, đáp ứng miễn dịch đối với cả hai thành phần kháng nguyên này là tương tự với đáp ứng miễn dịch đạt được sau phác đồ 3 liều khi sử dụng vắc xin phối hợp chứa 360 đơn vị ELISA virus viêm gan A bất hoạt và $10\mu\text{g}$ kháng thể bề mặt viêm gan B tái tổ hợp trong một liều 0,5ml.

Trong một nghiên cứu theo dõi kéo dài 6 năm trên nhóm đối tượng 12-15 tuổi nhận lịch tiêm chủng cơ bản, tỉ lệ huyết thanh dương tính kháng HAV là 100% với phác đồ 0, 6 tháng hoặc 0, 12 tháng. Tỉ lệ huyết thanh bảo vệ đối với kháng thể kháng HBs lần lượt là 84,8% và 92,9%.

- **Người lớn và thanh thiếu niên từ 16 tuổi trở lên**

Ở người trưởng thành từ 16 tuổi trở lên và được tiêm **Twinrix** theo phác đồ 3 liều thì khả năng bảo vệ chống viêm gan A và viêm gan B xuất hiện trong vòng 2-4 tuần. Trong những nghiên cứu lâm sàng, kháng thể dịch thể đặc hiệu kháng viêm gan A được quan sát thấy ở khoảng 94% người lớn tại một tháng sau liều đầu tiên và 100% tại một tháng sau liều thứ ba (vào tháng thứ 7). 70% người lớn sau khi tiêm liều đầu tiên và khoảng 99% sau khi tiêm liều thứ ba có tạo kháng thể dịch thể đặc hiệu kháng viêm gan B.

Các trường hợp ngoại lệ ở người lớn khi sử dụng lịch chủng ngừa cơ bản 0, 7, 21 và thêm liều thứ 4 vào tháng thứ 12 cho thấy 82% và 85% những người được tiêm vắc xin có mức huyết thanh bảo vệ kháng HBV tại tuần thứ 1 và 5 sau liều thứ ba. Một tháng sau khi tiêm liều thứ tư, tất cả những người được tiêm vắc xin đều đạt mức huyết thanh bảo vệ kháng HBV. Tỉ lệ huyết thanh dương tính kháng HAV đạt 100% và 99,5% tương ứng vào các tuần thứ 1 và thứ 5 sau khi tiêm liều thứ ba và đạt 100 % một tháng sau khi tiêm liều thứ tư.

Trong một nghiên cứu lâm sàng thực hiện trên nhóm bệnh nhân trên 40 tuổi, tỉ lệ huyết thanh dương tính với kháng thể kháng HAV và tỉ lệ huyết thanh bảo vệ chống lại viêm gan B khi dùng **Twinrix** theo phác đồ 0, 1, 6 tháng tương đương với với tỉ lệ huyết thanh dương tính và tỉ lệ huyết thanh bảo vệ khi sử dụng từng vắc xin đơn giá viêm gan A và B.

Tỉ lệ huyết thanh bảo vệ chống lại viêm gan B sau khi sử dụng **Twinrix** lần lượt là 92% và 57% tại thời điểm 7 và 48 tháng sau khi dùng liều đầu tiên, so với 80% và 40% sau khi dùng vắc xin viêm gan B 20 µg đơn giá của GlaxoSmithKline Biologicals, và so với 71% và 27% sau khi dùng vắc xin viêm gan B 10 µg đơn giá khác đã được cấp phép. Ở tất cả các nhóm, nồng độ kháng thể kháng HBs giảm theo độ tăng của tuổi và chỉ số trọng lượng cơ thể; nồng độ này ở nam giới thì thấp hơn so với ở nữ giới.

Tỉ lệ huyết thanh dương tính với kháng thể kháng HAV sau khi dùng **Twinrix** là 97% tại cả hai thời điểm 7 và 48 tháng sau khi sử dụng liều đầu tiên so với 99% và 94% sau khi dùng vắc xin viêm gan A đơn giá của GlaxoSmithKline Biologicals và so với 99% và 96% sau khi dùng vắc xin viêm gan A đơn giá khác đã được cấp phép.

Các đối tượng được nhận liều bổ sung **Twinrix** để đánh giá trí nhớ miễn dịch lúc 48 tháng sau liều đầu tiên của phác đồ tiêm chủng cơ bản với cùng loại vắc xin. Một tháng sau liều bổ sung này có

95% đối tượng đạt nồng độ kháng thể kháng HBV ≥ 10 mIU/ml và nồng độ kháng thể trung bình tăng gấp 179 lần (nồng độ kháng thể trung bình là 7233,7 mIU/ml), qua đó cho thấy có đáp ứng trí nhớ miễn dịch.

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở người trưởng thành, 15 năm sau lịch tiêm chủng cơ bản bằng **Twinrix** thì tỉ lệ huyết thanh dương tính kháng HAV là 100% ở cả 2 nghiên cứu và tỉ lệ huyết thanh bảo vệ kháng HBs lần lượt là 89,3% và 92,9% (n=56). Dược động học của hiện tượng suy giảm kháng thể kháng HAV và kháng HBs là tương tự với những đối tượng được tiêm các vắc xin đơn giá.

4.3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng không cho thấy có nguy hại đặc biệt nào cho người dựa trên các nghiên cứu an toàn chung (xem phần Thai kỳ và cho con bú).

5. Các đặc tính bào chế

5.1. Danh sách tá dược

Natri chloride và nước pha tiêm. Các aminoacid để dùng cho sản phẩm dạng tiêm, formaldehyde, neomycin sulphate, và polysorbate 20 có mặt trong sản phẩm là phần tồn dư trong quá trình sản xuất.

5.2. Tính tương kỵ

Không nên trộn lẫn **Twinrix** với các vắc xin khác trong cùng bơm kim tiêm.

5.3. Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

5.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Nên bảo quản **Twinrix** từ +2°C đến +8°C.

Không đông đá; loại bỏ nếu vắc xin bị đông đá.

5.5. Bản chất và thành phần bao bì

Twinrix được chứa trong bơm tiêm đóng sẵn.

Bơm tiêm đóng sẵn được làm từ thủy tinh trung tính loại 1, phù hợp với yêu cầu của Dược điển Châu Âu.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 bơm tiêm đóng sẵn chứa 1 liều **Twinrix** 1,0 ml.

5.6. Hướng dẫn sử dụng/bảo quản

Vắc xin nên được lắc kỹ trước khi sử dụng. Sau khi lắc kỹ, vắc xin sẽ xuất hiện dưới dạng hỗn dịch trắng mờ đồng đều.

Trong quá trình bảo quản có thể quan sát thấy lớp trắng mịn và lớp không màu phía trên.

Lắc kỹ vắc xin để thu được hỗn dịch đồng nhất trắng mờ.

Vắc xin có thể được làm đồng nhất theo các bước dưới đây.

1. Giữ bom tiêm thẳng đứng trong lòng bàn tay nắm chặt.
2. Lắc ống tiêm bằng cách lật đi lật lại ống tiêm.
3. Lặp lại động tác phía trên trong ít nhất 15 giây.
4. Kiểm tra lại vắc xin một lần nữa:
 - a) Nếu vắc xin là một hỗn dịch trắng mờ đồng nhất, thì vắc xin đã sẵn sàng để sử dụng.
 - b) Nếu vắc xin vẫn chưa tạo được hỗn dịch trắng mờ đồng nhất thì lật đi lật lại bom tiêm lần nữa trong ít nhất 15 giây rồi kiểm tra lại.

Vắc xin nên được kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện thành phần lạ hoặc dạng vật lý bất thường trước khi dùng. Nếu có thì phải loại bỏ vắc xin.

Sản phẩm hoặc thành phần không sử dụng nên được hủy bỏ theo quy định của từng địa phương.

Cơ sở sản xuất dạng bào chế:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Parc de la Noire Epine, Rue Fleming, 20

B-1300 Wavre, Bỉ

Cơ sở đóng gói (sơ cấp và thứ cấp):

GlaxoSmithKline Biologicals NL der SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG.

40, Zirkusstrasse, D-01069 Dresden, Đức

Cơ sở xuất xưởng:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bỉ

Nhãn hiệu sở hữu bởi hoặc cấp phép cho tập đoàn GSK

Dựa trên IPI phiên bản 08 (10/03/2016)

TWI 0318-IPI 08/100316



TUQ CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Thị Thu Thủy