

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Twinrix Adulte, suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin de l'hépatite A (inactivé) et de l'hépatite B (ADNr) (HAB) (adsorbé).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (1 ml) contient :

Virus de l'hépatite A (inactivé) ^{1,2}	720 unités ELISA
Antigène de surface du virus de l'hépatite B ^{3,4}	20 microgrammes

¹Produit sur cellules humaines diploïdes (MRC-5)

²Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté

0,05 milligramme Al³⁺

³Produit sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technologie de l'ADN recombinant

⁴Adsorbé sur phosphate d'aluminium

0,4 milligramme Al³⁺

Ce vaccin peut contenir des traces de néomycine, utilisée lors du procédé de fabrication (voir rubrique 4.3).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension blanche trouble.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Twinrix Adulte est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 16 ans non immunisés contre les virus de l'hépatite A et de l'hépatite B, identifiés comme à risque d'infection par ces virus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Dosage

Une dose de 1,0 ml est recommandée pour les adultes et les adolescents âgés de plus de 16 ans.

- Schéma de primo-vaccination

Habituellement, la primo-vaccination avec Twinrix Adulte comprend 3 doses, la première administrée au jour J0, la seconde 1 mois plus tard, et la troisième 6 mois après la première injection.

Chez l'adulte, dans des circonstances exceptionnelles, quand un voyage est prévu dans le mois ou plus suivant le début de la vaccination, mais dans un délai insuffisant pour permettre l'achèvement du schéma 0, 1, 6 mois, un schéma de 3 injections intramusculaires à 0, 7 et 21 jours peut être utilisé.

Quand ce schéma est appliqué, une quatrième dose est recommandée 12 mois après la première dose.

Le schéma recommandé doit être respecté. Une fois débutée, la primo-vaccination doit être poursuivie avec le même vaccin.

- Rappel

Les données sur la persistance à long terme des anticorps suite à la vaccination avec Twinrix Adulte sont disponibles jusqu'à 20 ans après vaccination (voir rubrique 5.1). Les titres en anticorps anti-VHA et anti-HBs observés après la primo-vaccination avec le vaccin combiné sont de même ordre de grandeur que ceux observés avec les vaccins monovalents. Des recommandations générales concernant la vaccination de rappel peuvent donc être proposées à partir de l'expérience acquise avec les vaccins monovalents.

Hépatite B

La nécessité d'une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B chez les sujets sains ayant reçu une primo-vaccination complète n'a pas été établie. Cependant certains programmes officiels de vaccination incluent une recommandation pour une dose de rappel du vaccin de l'hépatite B, ce qui doit être respecté.

Pour certaines catégories de sujets ou patients exposés au VHB (par exemple patients hémodialysés ou immunodéprimés) une attitude préventive doit être considérée pour assurer un niveau d'anticorps protecteur ≥ 10 UI/l.

Hépatite A

Il n'est pas complètement établi si les sujets immunocompétents qui ont répondu à la vaccination contre l'hépatite A auront besoin de doses de rappel, comme la protection en l'absence d'anticorps détectables peut être assurée par la mémoire immunologique. Les recommandations pour le rappel sont basées sur la supposition que des anticorps sont nécessaires pour la protection.

Dans les situations où une dose de rappel pour l'hépatite A et l'hépatite B sont désirées Twinrix Adulte peut être administré. Alternativement, les sujets primo-vaccinés avec Twinrix Adulte peuvent recevoir une dose de rappel des vaccins monovalents.

Mode d'administration

Twinrix Adulte doit être injecté par voie intramusculaire, de préférence dans la région deltoïdienne.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez les sujets atteints de thrombocytopénie ou présentant un risque d'hémorragies. Cependant cette voie d'administration peut entraîner une moins bonne réponse au vaccin (voir rubrique 4.4)

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à la néomycine.

Hypersensibilité après une précédente administration de vaccins contre l'hépatite A et/ou l'hépatite B.

L'administration de Twinrix Adulte doit être reportée chez les sujets souffrant d'une maladie aiguë fébrile sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des

paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Il est possible que les sujets soient en période d'incubation d'une infection par le virus de l'hépatite A ou de l'hépatite B au moment de la vaccination. Dans ce cas, l'effet de la vaccination par Twinrix Adulte sur le développement de l'hépatite A ou de l'hépatite B n'est pas déterminé.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par les virus de l'hépatite C ou E ou par d'autres agents pathogènes connus du foie.

Twinrix Adulte n'est pas recommandé pour une prophylaxie après exposition au virus (par exemple, piqûre d'aiguille de seringue).

Twinrix Adulte n'a pas été évalué chez des patients immunodéficients. Chez les sujets hémodialysés et les sujets immunodéficients, les titres en anticorps anti-VHA et anti-HBs protecteurs peuvent ne pas être obtenus après la primo-vaccination, aussi chez ces patients, l'administration répétée de doses de vaccin peut être nécessaire.

Il a été observé que l'obésité (définie par un IMC ≥ 30 kg/m²) diminue la réponse immunitaire des vaccins contre l'hépatite A. Il a été observé que certains facteurs diminuent la réponse immunitaire des vaccins contre l'hépatite B. Ces facteurs incluent l'âge avancé, le sexe masculin, l'obésité, le tabagisme, la voie d'administration et certaines maladies chroniques sous-jacentes. Un test sérologique devra être envisagé chez les sujets risquant de ne pas être séroprotégés après un schéma complet de vaccination par Twinrix Adulte. Des doses supplémentaires peuvent être envisagées chez les personnes ne répondant pas ou répondant moins bien à l'administration d'un schéma de vaccination.

Comme pour tous vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Dans la mesure où une injection intradermique ou une administration intramusculaire dans le muscle fessier peuvent conduire à une moins bonne réponse au vaccin, ces voies d'administration doivent être évitées. Cependant, Twinrix Adulte peut être administré exceptionnellement par voie sous-cutanée chez les sujets atteints de thrombocytopénie ou à risque d'hémorragies, du fait des saignements possibles après administration intramusculaire chez ces sujets (voir rubrique 4.2).

Twinrix Adulte ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Comme pour tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Ce vaccin contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune donnée sur l'administration simultanée de Twinrix Adulte avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite A ou de l'hépatite B n'a été fournie. Cependant, quand les vaccins monovalents contre l'hépatite A et contre l'hépatite B étaient administrés simultanément avec des immunoglobulines spécifiques, aucune influence sur la séroconversion n'a été observée, malgré la possibilité d'une baisse des titres d'anticorps.

Bien que l'administration simultanée de Twinrix Adulte et d'autres vaccins n'ait pas été spécifiquement étudiée, aucune interaction n'est attendue si des seringues différentes et des sites d'injection séparés sont utilisés.

Une réponse adéquate à la vaccination peut ne pas être obtenue chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur ou les sujets immunodéficients.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'effet de Twinrix Adulte sur la survie embryo-fœtale, périnatale et post-natale et sur le développement a été évalué chez le rat. Cette étude n'a pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise bas ou le développement post-natal.

L'effet de Twinrix Adulte sur la survie embryo-fœtale, périnatale et post-natale et sur le développement n'a pas été évalué de façon prospective dans les essais cliniques.

Les données sur un nombre limité de femmes enceintes vaccinées ne montrent pas d'effets indésirables de Twinrix Adulte sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. Bien qu'il ne soit pas attendu que l'antigène de surface du virus recombinant de l'hépatite B ait des effets indésirables sur la grossesse ou sur le fœtus, il est recommandé de reporter la vaccination après l'issue de la grossesse, à moins d'un besoin urgent de protéger la mère d'une infection contre l'hépatite B.

Allaitement

L'information sur l'excrétion de Twinrix Adulte dans le lait maternel n'est pas connue. L'excrétion de Twinrix Adulte dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. La décision d'interrompre ou non l'allaitement ou bien de ne pas administrer Twinrix Adulte doit être prise en prenant en compte le bénéfice pour l'enfant de l'allaitement et le bénéfice pour la mère de la vaccination par Twinrix Adulte.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Twinrix Adulte n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur une analyse groupée des événements par dose chez plus de 6 000 sujets ayant reçu soit le schéma d'administration standard à 0, 1 et 6 mois (n=5 683), soit le schéma d'administration accéléré à 0, 7 et 21 jours (n=320). Suite à l'administration de Twinrix Adulte selon le schéma standard à 0, 1 et 6 mois, les effets indésirables les plus souvent rapportés sont une douleur et une rougeur à une fréquence par dose de respectivement 37,6% et 17,0%.

Dans les deux études cliniques où Twinrix Adulte était administré selon le schéma 0, 7 et 21 jours, les symptômes généraux et locaux sollicités ont tous été rapportés avec les mêmes fréquences que celles définies ci-dessous. Après une quatrième dose administrée au mois 12, l'incidence des événements indésirables systémiques et locaux était comparable à celle observée après la vaccination à 0, 7 et 21 jours.

Dans des études comparatives, la fréquence des événements indésirables sollicités au décours d'une vaccination avec Twinrix Adulte n'est pas différente de la fréquence des événements indésirables sollicités au décours de l'administration des vaccins monovalents.

Liste des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme :

Très fréquent :	$\geq 1/10$
Fréquent :	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent :	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$
Rare :	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$
Très rare :	$< 1/10\ 000$

Système classe organe	Fréquence	Effets indésirables
Essais cliniques		
Infections et infestations	Peu fréquent	Infections des voies respiratoires hautes
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Perte d'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensations vertigineuses
	Rare	Hypoesthésies, paresthésies
Affections vasculaires	Rare	Hypotension
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Symptômes gastro-intestinaux, diarrhée, nausées
	Peu fréquent	Vomissements, douleurs abdominales *
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption cutanée, prurit
	Très rare	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Myalgie
	Rare	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur et rougeur au site d'injection, fatigue
	Fréquent	Gonflement au site d'injection, réactions au site d'injection (comme hématome, prurit et ecchymose), malaise
	Peu fréquent	Fièvre ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)
	Rare	Symptômes pseudo-grippaux, frissons
Après commercialisation		
Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées avec Twinrix ou avec les vaccins GlaxoSmithKline monovalents contre l'hépatite A ou B :		
Infections et infestations	Méningite	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique	
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie, réactions allergiques incluant des réactions anaphylactoïdes et pseudo maladie sérique	
Affections du système nerveux	Encéphalite, encéphalopathie, névrite, neuropathie, paralysie, convulsions	
Affections vasculaires	Vascularite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke, lichen plan, érythème polymorphe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthrite, faiblesse musculaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur immédiate au site d'injection	

Suite à une large utilisation des vaccins monovalents contre l'hépatite A et/ou l'hépatite B, les événements indésirables suivants ont également été rapportés en association temporelle avec la vaccination :	
Affections du système nerveux	Scélrose en plaques, myélite, paralysie faciale, polynévrite telle que syndrome de Guillain-Barré (avec paralysie ascendante), névrite optique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Picotements et sensation de brûlure
Investigations	Anomalies des tests fonctionnels hépatiques

* renvoie aux événements indésirables observés au cours des essais cliniques utilisant la formulation pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation. Les événements indésirables rapportés après surdosage ont été similaires à ceux rapportés après administration d'une dose usuelle de vaccin.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin contre les hépatites, code ATC : J07BC20.

Twinrix Adulte est un vaccin combiné obtenu par mélange de préparations, d'une part du virus de l'hépatite A purifié et inactivé (VHA), d'autre part de l'antigène de surface de l'hépatite B purifié (AgHBs) adsorbés séparément sur de l'hydroxyde d'aluminium et du phosphate d'aluminium. Le virus VHA est cultivé sur cellules humaines diploïdes MRC5. L'AgHBs est produit par culture sur levures génétiquement modifiées dans un milieu sélectif.

Twinrix Adulte confère une immunité contre les infections par le virus de l'hépatite A et par le virus de l'hépatite B, ceci en induisant la production d'anticorps spécifiques anti-VHA et anti-HBs.

La protection contre l'hépatite A et contre l'hépatite B apparaît en 2 à 4 semaines. Dans les études cliniques, les anticorps sanguins spécifiques contre l'hépatite A sont observés chez environ 94% des adultes un mois après la première injection et chez 100% un mois après la troisième dose (7ème mois). Les anticorps sanguins spécifiques contre l'hépatite B sont observés chez 70% des adultes après la première injection et chez environ 99% après la troisième dose.

Le schéma de primo-vaccination à 0, 7, 21 jours suivi d'un rappel à 12 mois doit être utilisé dans des circonstances exceptionnelles chez l'adulte. Dans un essai clinique où Twinrix Adulte était administré selon ce schéma, 82% et 85% des sujets vaccinés avaient des taux séroprotecteurs d'anticorps anti-HBs, respectivement 1 et 5 semaines après la troisième dose (c'est à dire 1 mois et 2 mois après la première dose). Les taux de séroprotection contre l'hépatite B atteignaient 95,1%, 3 mois après la première dose.

Les taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA étaient de 100%, 99,5% et 100%, à 1 mois, 2 mois et 3 mois après la première dose.

Un mois après la quatrième dose, tous les sujets vaccinés montraient des taux séroprotecteurs d'anticorps anti-HBs et étaient séropositifs pour les anticorps anti-VHA.

Dans une étude clinique menée chez des sujets âgés de plus de 40 ans, le taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA et le taux de séroprotection contre l'hépatite B de Twinrix adulte avec un schéma 0, 1, 6 mois ont été comparés aux taux de séropositivité et de séroprotection des vaccins monovalents hépatites A et B administrés dans chaque bras.

Le taux de séroprotection contre l'hépatite B après l'administration de Twinrix Adulte était de 92% et 56% respectivement à 7 et 48 mois, versus 80% et 43% après 20 µg du vaccin hépatite B monovalent de GlaxoSmithKline Biologicals, et 71% et 31% après 10 µg d'un autre vaccin hépatite B monovalent autorisé. Les concentrations en anticorps anti-HBs diminuaient lorsque l'âge et l'indice de masse corporelle augmentaient ; elles étaient également plus basses chez les sujets de sexe masculin comparées au sexe féminin.

Le taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA après administration de Twinrix Adulte était de 97% aussi bien à 7 qu'à 48 mois versus 99% et 93% avec le vaccin hépatite A monovalent de GlaxoSmithKline Biologicals, et 99% et 97% avec un autre vaccin hépatite A monovalent autorisé.

Des sujets ont reçu une dose supplémentaire du (ou des) même(s) vaccin(s) 48 mois après la primo-vaccination. Un mois après cette dose, 95% des sujets vaccinés avec Twinrix Adulte avaient atteint un taux séroprotecteur d'anticorps anti-HBs (≥ 10 mUI/ml).

Dans deux études cliniques à long terme chez des adultes âgés de 17 à 43 ans, 18 et 25 sujets avaient respectivement des données analysables 20 ans après une primo-vaccination avec Twinrix Adulte. Les taux de séropositivité en anticorps anti-VHA étaient respectivement de 100% et 96%. Les taux de séroprotection contre l'hépatite B étaient respectivement de 94% et 92%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

5.3 Données de sécurité pré clinique

Les données non-cliniques obtenues aux cours d'études de sécurité générale ne révèlent aucun danger spécifique pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables.

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml de suspension en seringue préremplie (verre type I) munie d'un bouchon piston (caoutchouc butyle).

Boîtes de 1, 10 et 25, avec ou sans aiguille.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Durant le stockage, un dépôt blanc avec un surnageant limpide peut être observé.

Le vaccin doit être remis en suspension avant utilisation. Une fois remis en suspension, le vaccin présente une apparence trouble blanche homogène.

Remettre le vaccin en suspension afin d'obtenir une suspension trouble blanche homogène

Le vaccin doit être remis en suspension en respectant les étapes suivantes :

1. Tenez fermement la seringue en position verticale dans votre main.
2. Secouer la seringue en la retournant, puis en la remettant dans sa position initiale.
3. Répéter ce geste énergiquement pendant au moins 15 secondes.
4. Procédez à une nouvelle inspection du vaccin :
 - a. Si le vaccin prend l'apparence d'une suspension trouble blanche homogène, il est prêt à l'emploi – l'apparence de la suspension ne doit pas être limpide.
 - b. Si le vaccin ne prend toujours pas l'apparence d'une suspension trouble blanche homogène – retournez-le puis remettez-le dans sa position initiale pendant au moins 15 autres secondes – puis inspectez à nouveau le résultat obtenu.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou une apparence physique anormale avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, n'administrez pas le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/020/001
EU/1/96/020/002
EU/1/96/020/003
EU/1/96/020/007
EU/1/96/020/008
EU/1/96/020/009

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 20 Septembre 1996

Date du dernier renouvellement : 28 Août 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c (7) de la Directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Non applicable

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1 SERINGUE PREREMPLIE SANS AIGUILLE
10 SERINGUES PREREMPLIES SANS AIGUILLE
25 SERINGUES PREREMPLIES SANS AIGUILLE
1 SERINGUE PREREMPLIE AVEC 1 AIGUILLE
10 SERINGUES PREREMPLIES AVEC 10 AIGUILLES
25 SERINGUES PREREMPLIES AVEC 25 AIGUILLES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Twinrix Adulte, suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin de l'hépatite A (inactivé) et de l'hépatite B (ADNr) (HAB) (adsorbé).

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (1 ml) :
Virus de l'hépatite A (inactivé)^{1,2} 720 unités ELISA
Antigène de surface de l'hépatite B^{3,4} 20 microgrammes

¹Produit sur cellules humaines diploïdes (MRC-5)

²Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté 0,05 milligramme Al³⁺

³Produit sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technologie de l'ADN recombinant

⁴Adsorbé sur phosphate d'aluminium 0,4 milligramme Al³⁺

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie
1 dose (1 ml)

10 seringues préremplies
10 x 1 dose (1 ml)

25 seringues préremplies
25 x 1 dose (1 ml)

1 seringue préremplie + 1 aiguille
1 dose (1 ml)

10 seringues préremplies + 10 aiguilles
10 x 1 dose (1 ml)

25 seringues préremplies + 25 aiguilles

25 x 1 dose (1 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intramusculaire.

Agiter avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : MM/AAAA

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut, 89

1330 Rixensart, Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/020/001 - boîte de 1 sans aiguille

EU/1/96/020/002 - boîte de 10 sans aiguille

EU/1/96/020/003 - boîte de 25 sans aiguille

EU/1/96/020/007 - boîte de 1 avec 1 aiguille

EU/1/96/020/008 - boîte de 10 avec 10 aiguilles

EU/1/96/020/009 - boîte de 25 avec 25 aiguilles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Twinrix Adulte suspension injectable
Vaccin HAB
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (1 ml)

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Twinrix Adulte, suspension injectable en seringue préremplie Vaccin de l'hépatite A (inactivé) et de l'hépatite B (ADNr) (HAB) (adsorbé)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce vaccin vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Twinrix Adulte et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Twinrix Adulte
3. Comment est administré Twinrix Adulte
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Twinrix Adulte
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Twinrix Adulte et dans quel cas est-il utilisé ?

Twinrix Adulte est un vaccin utilisé chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans pour prévenir 2 maladies : l'hépatite A et l'hépatite B. Ce vaccin agit en stimulant la production par l'organisme d'anticorps protecteurs contre ces maladies.

- **Hépatite A :** L'hépatite A est une maladie infectieuse, qui peut toucher le foie. Cette maladie est causée par le virus de l'hépatite A. Le virus de l'hépatite A peut être transmis d'une personne à une autre par la boisson et la nourriture, ou en nageant dans de l'eau contaminée. Les symptômes de l'hépatite A débutent 3 à 6 semaines après le contact avec le virus. Ils consistent en nausées (sensation de malaise), fièvre et douleurs. Après quelques jours le blanc des yeux et la peau peuvent se teinter en jaune (jaunisse). La sévérité et le type des symptômes peuvent varier. Les jeunes enfants peuvent ne pas développer de jaunisse. La plupart des personnes atteintes guérissent spontanément mais la maladie peut être assez sévère pour empêcher toute activité pendant un mois environ.
- **Hépatite B :** L'hépatite B est provoquée par le virus de l'hépatite B. Elle entraîne un gonflement du foie (inflammation). Le virus est présent dans les fluides corporels tels que le sang, le sperme, les sécrétions vaginales, ou la salive des individus infectés.

La vaccination est le meilleur moyen de se protéger contre ces maladies. Aucun des composants contenus dans le vaccin n'est contaminant.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Twinrix Adulte ?

Twinrix Adulte ne doit pas être administré si

- vous êtes allergique :
 - aux principes actifs ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
 - à la néomycine

Les signes de réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.

- vous avez précédemment présenté une réaction allergique à un autre vaccin contre l'hépatite A et l'hépatite B.
- vous avez une infection sévère avec une forte fièvre (supérieure à 38°C). Une infection bénigne telle qu'un rhume ne devrait pas être un problème, mais informez-en d'abord votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Twinrix Adulte si :

- vous avez déjà présenté des problèmes de santé après l'administration d'un vaccin.
- vous avez un système immunitaire affaibli en raison d'une maladie ou d'un traitement médicamenteux.
- vous avez des problèmes hémorragiques ou si vous vous faites des hématomes facilement.

Un évanouissement peut survenir (surtout chez les adolescents) après, voire même avant, toute injection avec une aiguille. Aussi parlez-en à votre médecin ou infirmier(e) si vous vous êtes évanoui lors d'une précédente injection.

Une faible réponse au vaccin, qui peut ne pas assurer une protection contre le virus de l'hépatite A, a été observée chez les personnes obèses. Une faible réponse au vaccin, qui peut ne pas assurer une protection contre le virus de l'hépatite B, a également été observée chez les personnes plus âgées, chez les hommes plus que chez les femmes, chez les fumeurs, chez les personnes obèses et chez les personnes souffrant de maladies chroniques ou chez les personnes recevant certains types de médicaments. Votre médecin peut vous conseiller d'effectuer un test sanguin, une fois le schéma vaccinal terminé, afin de vérifier si votre réponse au vaccin est satisfaisante. Dans le cas contraire, votre médecin pourra vous conseiller de recevoir des doses supplémentaires.

Autres médicaments et Twinrix Adulte

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Le passage de Twinrix Adulte dans le lait n'est pas connu, cependant le vaccin ne devrait pas causer de problèmes chez les nourrissons allaités.

Twinrix Adulte contient de la néomycine et du sodium

Prévenez votre médecin si vous avez eu une réaction allergique à la néomycine (antibiotique).

Ce vaccin contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment est administré Twinrix Adulte ?

Vous recevrez un total de 3 doses dans un intervalle de 6 mois. Chaque dose sera injectée lors de consultations différentes. La première dose est donnée à une date déterminée. Les 2 autres doses seront données un mois et 6 mois après la première dose.

- Première dose : date déterminée
- Deuxième dose : 1 mois plus tard
- Troisième dose : 6 mois après la première dose.

Twinrix Adulte peut aussi être administré en un total de trois doses sur 1 mois. Ce schéma peut être appliqué uniquement à des adultes ayant besoin d'une protection rapide (ex : voyages à l'étranger). La première dose sera donnée à une date déterminée. Les 2 doses suivantes seront données 7 jours et 21 jours après la première dose. Une quatrième dose est recommandée 12 mois après la première dose.

- Première dose : date déterminée
- Deuxième dose : 7 jours plus tard
- Troisième dose : 21 jours après la première dose
- Quatrième dose : 12 mois après la première dose

Si d'autres doses ou "rappels" sont nécessaires, votre médecin vous en informera.

Comme indiqué dans la rubrique 2, une faible réponse au vaccin, qui peut ne pas assurer une protection contre le virus de l'hépatite B, est plus fréquente chez les personnes plus âgées, chez les hommes plus que chez les femmes, chez les fumeurs, chez les personnes ayant un surpoids et chez les personnes souffrant de maladies chroniques ou chez les personnes recevant certains types de médicaments. Votre médecin peut vous conseiller d'effectuer un test sanguin, une fois le schéma vaccinal terminé, afin de vérifier si votre réponse au vaccin est satisfaisante. Dans le cas contraire, votre médecin pourra vous conseiller de recevoir des doses supplémentaires.

Si vous manquez une vaccination prévue, informez-en votre médecin et demandez-lui une nouvelle consultation.

Assurez-vous que vous recevez la totalité des trois injections. Dans le cas contraire, vous pourriez ne pas être complètement protégé contre les maladies.

Le médecin administrera Twinrix Adulte sous forme d'une injection dans la partie supérieure du bras.

Le vaccin ne doit pas être injecté (profondément) dans la peau ou dans le muscle fessier car la protection peut être moindre.

Le vaccin ne doit jamais être administré dans une veine.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin est susceptible de provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables qui peuvent survenir sont les suivants :

Très fréquent (pouvant survenir pour plus d'1 dose de vaccin sur 10) :

- Maux de tête
- Douleur et rougeur au point d'injection
- Fatigue

Fréquent (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 10) :

- Diarrhée, nausées
- Gonflement, ecchymose ou démangeaisons au site d'injection
- Malaise

Peu fréquent (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 100) :

- Sensations vertigineuses
- Vomissements, douleur d'estomac
- Douleurs musculaires
- Infection des voies respiratoires hautes
- Fièvre égale ou supérieure à 37,5°C

Rare (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 1 000) :

- Gonflement des ganglions au niveau des aisselles ou de l'aîne (lymphadénopathie)
- Perte de la sensibilité cutanée à la douleur et au toucher (hypoesthésie)
- Picotements (paresthésie)
- Eruption cutanée, démangeaisons
- Douleurs articulaires
- Perte d'appétit
- Baisse de la pression sanguine
- Syndrome pseudo-grippal (température élevée, maux de gorge, nez qui coule, toux et frissons)

Très rare (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 10 000) :

Les effets secondaires survenus très rarement durant les études cliniques ou lors de l'utilisation en routine du vaccin ou lors de l'administration des vaccins monovalents contre l'hépatite A ou l'hépatite B incluent :

- Diminution des plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignement ou de bleus (thrombocytopénie)
- Taches violettes ou marron rouge sur la peau (purpura thrombocytopénique)
- Inflammation ou infection du cerveau (encéphalite)
- Maladie du cerveau (encéphalopathie)
- Inflammation des nerfs (névrite)
- Engourdissement ou faiblesse au niveau des bras et des jambes (neuropathie), paralysie
- Convulsions
- Gonflement du visage, de la bouche ou de la gorge (oedème de Quincke)
- Taches violettes ou marron rouge sur la peau (lichen plan), éruption cutanée grave (érythème polymorphe), urticaire
- Douleur et gonflement articulaire, faiblesse musculaire
- Infection autour du cerveau à l'origine de maux de tête sévères avec une raideur du cou et une sensibilité à la lumière (méningite)
- Inflammation de vaisseaux sanguins (vascularite)
- Réactions allergiques graves (anaphylaxie, les réactions anaphylactoïdes et pseudo-maladie sérique). Les signes de réactions allergiques graves peuvent être : éruptions cutanées pouvant être accompagnées de démangeaisons ou de cloques, d'un gonflement des yeux et du visage, d'une difficulté à respirer ou à avaler, d'une chute soudaine de la pression artérielle et d'une perte de connaissance. De telles réactions peuvent survenir avant de quitter le cabinet du médecin. Cependant, si vous ressentez n'importe lequel de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin en urgence
- Résultats anormaux des tests hépatiques
- Sclérose en plaques, inflammation de la moelle épinière (myélite)
- Affaissement de la paupière et relâchement des muscles sur un côté du visage (paralysie faciale)
- Inflammation temporaire des nerfs, provoquant douleur, faiblesse et paralysie des extrémités et progressant souvent jusqu'aux muscles respiratoires et du visage (syndrome de Guillain-Barré)
- Atteinte du nerf de l'oeil pouvant entraîner une baisse ou perte de la vision (névrite optique)
- Douleur, picotements et sensation de brûlure immédiats au site d'injection.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Twinrix Adulte

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler. La congélation détruit le vaccin.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Twinrix Adulte

- Les substances actives sont :

Virus de l'hépatite A (inactivé) ^{1,2}	720 unités ELISA
Antigène de surface du virus de l'hépatite B ^{3,4}	20 microgrammes

- ¹Produit sur cellules humaines diploïdes (MRC-5)

²Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté

³Produit sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technologie de l'ADN recombinant

⁴Adsorbé sur phosphate d'aluminium

	0,05 milligramme Al ³⁺
	0,4 milligramme Al ³⁺

- Les autres composants de Twinrix Adulte sont : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Twinrix Adulte et contenu de l'emballage extérieur

Suspension injectable en seringue préremplie.

Twinrix Adulte est une suspension blanche, légèrement laiteuse présentée dans une seringue préremplie (1 ml).

Twinrix Adulte est disponible en boîtes de 1, 10 et 25 avec ou sans aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut, 89
B-1330 Rixensart
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel. +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 (0)1 970750
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44(0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

L'information ci-dessous est destinée aux professionnels de santé uniquement :

Durant le stockage, un léger dépôt blanc avec un surnageant limpide peut être observé.

Le vaccin doit être remis en suspension avant utilisation. Une fois remis en suspension, le vaccin présente une apparence trouble blanche homogène.

Remettre le vaccin en suspension afin d'obtenir une suspension trouble blanche homogène

Le vaccin doit être remis en suspension en respectant les étapes suivantes :

1. Tenez fermement la seringue en position verticale dans votre main.
2. Secouer la seringue en la retournant, puis en la remettant dans sa position initiale.
3. Répéter ce geste énergiquement pendant au moins 15 secondes.
4. Procédez à une nouvelle inspection du vaccin :
 - a. Si le vaccin prend l'apparence d'une suspension trouble blanche homogène, il est prêt à l'emploi – l'apparence de la suspension ne doit pas être limpide.
 - b. Si le vaccin ne prend toujours pas l'apparence d'une suspension trouble blanche homogène – retournez-le puis remettez-le dans sa position initiale pendant au moins 15 autres secondes – puis inspectez à nouveau le résultat obtenu.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou une apparence physique anormale avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, n'administrez pas le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.