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

[1]Produit sur cellules humaines diploïdes (MRC-5)
[2]Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté 0,05 milligramme Al^{3+}
[3]Produit sur des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technologie de l'ADN recombinant
[4]Adsorbé sur phosphate d'aluminium 0,4 milligramme Al^{3+}

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/m^2) 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 : ≥ 1/10
Fréquent : ≥ 1/100 et < 1/10
Peu fréquent : ≥ 1/1 000 et < 1/100
Rare : ≥ 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 tissus 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 (≥ 37.5°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 tissus 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	Sclérose 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 :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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) et d'un embout protecteur en caoutchouc. L'embout protecteur et le bouchon-piston en caoutchouc de la seringue préremplie sont fabriqués avec du caoutchouc synthétique.
Boîtes de 1, 10 et 25, avec ou sans aiguille(s).

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.

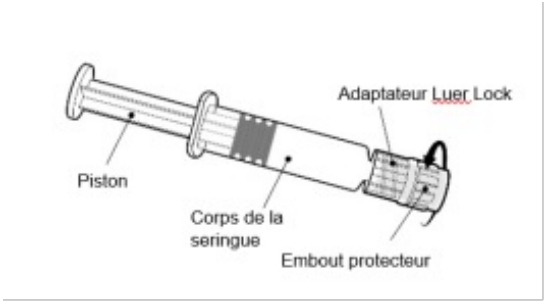
Remettre le vaccin en suspension afin d'obtenir une suspension trouble blanche homogène

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 :
5. 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.
6. 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.

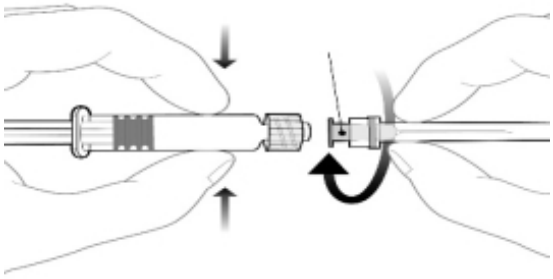
Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou une apparence physique anormale avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, n'administrez pas le vaccin.

Instructions d'utilisation de la seringue préremplie après remise en suspension



Tenir la seringue par le corps de la seringue et non par le piston.

Dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



Pour fixer l'aiguille, connecter l'embase de l'aiguille sur l'adaptateur Luer Lock et tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir un blocage.

Ne pas tirer le piston en dehors du corps de la seringue. Si cela se produit, ne pas administrer le vaccin.

Instructions d'élimination
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 RENOUVELLEMENT 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

26/04/2023 (v29)

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