**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Twinrix Enfant, 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 (0,5 ml) contient :

| | |
|---|---|
| Virus de l'hépatite A (inactivé)[1,2] | 360 unités ELISA |
| Antigène de surface du virus de l'hépatite B [3,4] | 10 microgrammes |

[1]Produit sur cellules humaines diploïdes (MRC-5)
[2]Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté 0,025 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 0,2 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 Enfant est indiqué chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 à 15 ans révolus non immunisés contre les virus de l'hépatite A et de l'hépatite B, et identifiés comme à risque d'infection par ces virus.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Dosage

Une dose de 0,5 ml est recommandée pour les nourrissons, et les enfants et adolescents âgés de 1 à 15 ans révolus (360 unités ELISA HA et 10 µg AgHBs).

- Schéma de primo-vaccination

Habituellement, la primo-vaccination avec Twinrix Enfant comprend 3 doses, la première administrée au jour J0, la seconde 1 mois plus tard, et la troisième 6 mois après la première injection. Le schéma recommandé doit être respecté. Une fois débutée, la primo-vaccination doit être poursuivie avec le même vaccin.

- Rappel

Dans les situations où une dose de rappel du vaccin de l'hépatite A et /ou de l'hépatite B est souhaitée, un vaccin monovalent ou combiné peut être administré. La sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Twinrix Enfant après primo-vaccination selon un schéma de trois doses n'ont pas été évaluées.

Les données sur la persistance à long terme des anticorps suite à la vaccination avec Twinrix Enfant, sont disponibles jusqu'à 15 ans après la 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, telle que décrite ci-dessous.

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 Enfant peut être administré. Alternativement, les sujets primo-vaccinés avec Twinrix Enfant peuvent recevoir une dose de rappel des vaccins monovalents.

Mode d'administration

Twinrix Enfant doit être injecté par voie intramusculaire, de préférence dans la région deltoïdienne chez les enfants et les adolescents ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez les enfants en bas âge.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez les sujets ayant une thrombocytopénie ou présentant un risque d'hémorragie. Cependant cette voie d'administration peut conduire à 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 Enfant 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 de tels cas, l'effet de la vaccination par Twinrix Enfant 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 Enfant n'est pas recommandé pour une prophylaxie après exposition au virus (par exemple, piqûre d'aiguille de seringue).

Le vaccin n'a pas été évalué chez des patients immunodéficients. Chez les sujets hémodialysés, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur et les sujets immunodéficients, la réponse immunitaire attendue peut ne pas être obtenue après la primo-vaccination. Chez de tels patients, l'administration de doses supplémentaires de vaccin peut être nécessaire ; néanmoins, chez les patients immunodéficients une réponse adéquate peut ne pas être obtenue.

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 Enfant peut être administré exceptionnellement par voie sous-cutanée chez les sujets ayant une thrombocytopénie ou à risque d'hémorragies, du fait des saignements possibles après administration intramusculaire chez ces sujets (voir rubrique 4.2).

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

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 Enfant 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 ou l'hépatite B étaient administrés simultanément avec des immunoglobulines spécifiques, aucune influence sur la séroconversion n'a été observée, malgré une baisse des titres d'anticorps.

Twinrix Enfant peut être administré de façon concomitante avec un vaccin Papillomavirus Humain (HPV).
L'administration concomitante de Twinrix Enfant et de Cervarix (vaccin HPV) n'a montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis des antigènes HPV et hépatite A. La moyenne géométrique des concentrations en anticorps anti-HBs a été plus faible lors de l'administration simultanée, mais la signification clinique de cette observation n'est pas connue étant donné que les taux de séroprotection sont restés inchangés. Le pourcentage de sujets ayant atteint un titre en anticorps anti-HBs ≥ 10mUI/ml a été de 98,3% lors de la vaccination concomitante et de 100% lors de la vaccination par Twinrix seul.

Seule l'administration concomitante de Twinrix Enfant avec Cervarix a été spécifiquement étudiée. Il est conseillé de ne pas administrer d'autres vaccins que Cervarix en même temps que Twinrix Enfant.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'effet de Twinrix Enfant 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 Enfant 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 Enfant dans le lait maternel n'est pas connue. L'excrétion de Twinrix Enfant 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 Enfant 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 Enfant.

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

Twinrix Enfant 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 des données d'approximativement 800 sujets. Suite à l'administration de Twinrix Enfant, les effets indésirables les plus souvent rapportés sont une douleur et une rougeur à une fréquence par dose de respectivement 28,5% et 11,5%.

**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

| **Sytème 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 | Fréquent | Perte d'appétit |
| Affections psychiatriques | Fréquent | Irritabilité |
| Affections du système nerveux | Fréquent | Somnolence, céphalées |

| | | |
|---|---|---|
| | Rare | Hypoesthésies*, paresthésies*, sensations vertigineuses |
| Affections vasculaires | Rare | Hypotension* |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Symptômes gastro-intestinaux, nausées |
| | Peu fréquent | Diarrhée, vomissements, douleurs abdominales |
| Affections de la peau et du tissus sous-cutané | Peu fréquent | Eruption cutanée |
| | Rare | Urticaire, prurit* |
| 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 |
| | Fréquent | Gonflement au site d'injection, réactions au site d'injection (comme hématome, prurit et ecchymose), fatigue, malaise, 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, encephalopathie, 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 adulte.

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 Enfant 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 Enfant 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 89 % des sujets 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 environ 67 % des sujets après la première injection et chez 100 % après la troisième dose.

Dans deux essais cliniques à long terme, la persistance des anticorps anti-VHA et anti-HBs a été démontrée jusqu'à 5 ans chez les enfants âgés de 1 à 11 ans et jusqu'à 15 ans chez les enfants âgés de 12 à 15 ans.

Cinq ans après l'administration de Twinrix Enfant selon un schéma 0 – 1 – 6 mois à des enfants âgés de 1 à 11 ans, tous les sujets suivis ont conservé un titre en anticorps anti-VHA ≥ 15 mUI/ml et 97% des sujets ont eu un taux d'anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml.

Quinze ans après l'administration de Twinrix Enfant selon un schéma 0 - 1 - 6 mois à des enfants âgés de 12 à 15 ans, tous les sujets suivis ont conservé un titre en anticorps anti-VHA≥ 15 mUI/ml et 81.8% des sujets ont eu un taux d'anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml. Une dose d'épreuve d'un vaccin VHB a été administrée à un nombre limité de sujets (n = 11) dont les concentrations en anticorps anti-HBs ont diminué à < 10 mUI/ml et 10 sujets sur les 11 (90,9%) ont eu une réponse anamnestique.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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 (2°C-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

0,5 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 50, 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.

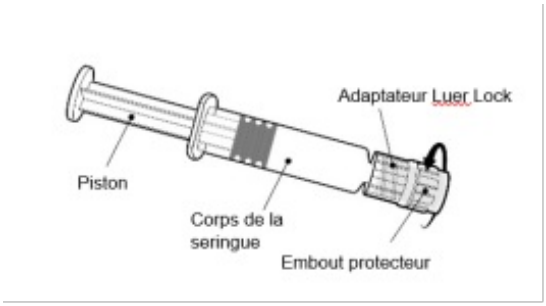
**Remettre le vaccin en suspension afin d'obtenir une suspension trouble blanche homogène**

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.

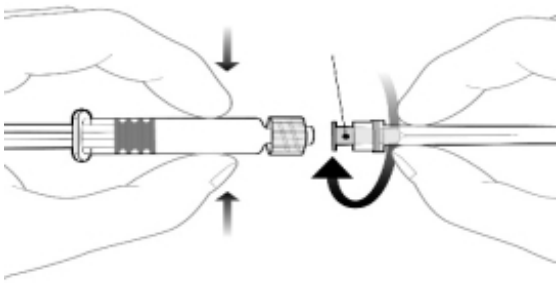
Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou une apparence physique anormale avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, n'administrez pas le vaccin.

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

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 10 Février 1997
Date du dernier renouvellement : 28 Août 2006

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26/04/2023 (v25)

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