

* **VACCIN TWINRIX®**

vaccin de l'hépatite A inactivé et de l'hépatite B (ADNr) HAB, adsorbé

[Formes et présentations](#) | [Composition](#) | [Indications](#) | [Posologie et mode d'administration](#) | [Contre-indications](#) | [Mises en garde et précautions d'emploi](#) | [Interactions](#) | [Grossesse et allaitement](#) | [Conduite et utilisation de machines](#) | [Effets indésirables](#) | [Surdosage](#) | [Pharmacodynamie](#) | [Pharmacocinétique](#) | [Sécurité préclinique](#) | [Incompatibilités](#) | [Conditions de conservation](#) | [Modalités manipulation/élimination](#) | [Prescription/délivrance/prise en charge](#)

FORMES et PRÉSENTATIONS [\(début page\)](#)

Twinrix Adulte :

Suspension injectable IM (blanche, trouble) : Seringue préremplie de 1 ml.

Twinrix Enfant :

Suspension injectable IM (blanche, trouble) : Seringue préremplie de 0,5 ml.

COMPOSITION [\(début page\)](#)

Twinrix Adulte :

	<i>p dose</i>
Virus de l'hépatite A inactivé ⁽¹⁾⁽²⁾	720 unités Elisa
Antigène de surface du virus de l'hépatite B ⁽³⁾⁽⁴⁾	20 µg

Twinrix Enfant :

	<i>p dose</i>
Virus de l'hépatite A inactivé ⁽¹⁾⁽²⁾	360 unités Elisa
Antigène de surface du virus de l'hépatite B ⁽³⁾⁽⁴⁾	10 µg

Excipients (communs) : phénoxyéthanol, chlorure de sodium, eau ppi.

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

⁽²⁾ adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,05 mg Al³⁺ pour Twinrix Adulte ; 0,025 mg Al³⁺ pour Twinrix Enfant)

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

⁽⁴⁾ adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,4 mg Al³⁺ pour Twinrix Adulte ; 0,2 mg Al³⁺ pour Twinrix Enfant)

DC INDICATIONS [\(début page\)](#)

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 et identifiés comme à risque d'infection par ces virus.

Twinrix Enfant est indiqué chez les nourrissons et les enfants 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.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION [\(début page\)](#)

Posologie :

Dosage :

Twinrix Adulte :

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

Twinrix Enfant :

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

Schéma de primovaccination :

Habituellement, la primovaccination avec Twinrix 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 primovaccination doit être poursuivie avec le même vaccin.

Twinrix Adulte :

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 et 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.

Rappel :

Les données sur la persistance à long terme des anticorps suite à la vaccination sont disponibles avec Twinrix Enfant jusqu'à 48 mois après vaccination, et avec Twinrix Adulte jusqu'à 60 mois après vaccination. Les titres en anticorps anti-VHA et anti-HBs observés après la primovaccination avec le vaccin combiné sont du même ordre de grandeur que ceux observés avec les vaccins monovalents. Les cinétiques de décroissance des anticorps sont aussi similaires.

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 primovaccination 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. La persistance prévue des anticorps anti-VHA est de 10 ans.

Dans les situations où une dose de rappel pour l'hépatite A et l'hépatite B est désirée, Twinrix peut être administré. Alternativement, les sujets primovaccinés avec Twinrix 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.

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 atteints de thrombocytopénie ou présentant un risque d'hémorragies. Cependant, cette voie d'administration peut entraîner une moins bonne réponse au vaccin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC CONTRE-INDICATIONS [\(début page\)](#)

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, ou à la néomycine.
- Hypersensibilité après une précédente administration de vaccins contre l'hépatite A et/ou l'hépatite B.
- L'administration de Twinrix doit être reportée chez les patients souffrant d'une maladie aiguë fébrile sévère.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI [\(début page\)](#)

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

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié 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 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 patients (cf Posologie/Mode d'administration).

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

Le thiomersal (un dérivé organomercuriel) est utilisé dans le procédé de fabrication de ce médicament et des résidus de celui-ci sont présents dans le produit fini. Par conséquent, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir.

Twinrix Adulte :

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 primovaccination ; aussi, chez ces patients, l'administration répétée de doses de vaccin peut être nécessaire. Il a été observé que certains facteurs réduisent la réponse immunitaire au vaccins contre l'hépatite B. Ces facteurs incluent l'âge avancé, le genre 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 tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas obtenue chez tous les sujets vaccinés.

Twinrix Enfant :

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 primovaccination. 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.

DC INTERACTIONS [\(début page\)](#)

Interactions médicamenteuses :

Aucune donnée sur l'administration simultanée de Twinrix 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 sont 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.

Twinrix Adulte :

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 pourrait ne pas être obtenue chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur ou les sujets immunodéficients.

Twinrix Enfant :

L'administration concomitante de Twinrix Enfant et d'autres vaccins n'ayant pas été étudiée spécifiquement, il est conseillé de ne pas administrer le vaccin en même temps que d'autres vaccins.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT [\(début page\)](#)

Grossesse :

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de Twinrix chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes concernant les effets sur la grossesse, le développement embryonnaire/foetal, l'accouchement ou le développement postnatal (cf Sécurité préclinique).

Cependant, comme pour tous les vaccins inactivés, aucun effet nocif n'est attendu chez le fœtus. La prescription chez la femme enceinte doit être faite avec prudence.

Allaitement :

L'information sur l'excrétion de Twinrix dans le lait maternel n'est pas connue. L'excrétion de Twinrix 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, 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.

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES [\(début page\)](#)

Twinrix n'a aucun ou qu'un effet négligeable sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

DC EFFETS INDÉSIRABLES [\(début page\)](#)

Twinrix Enfant :

Au cours des études cliniques réalisées avec Twinrix Enfant, les événements indésirables le plus fréquemment rapportés étaient des réactions au point d'injection, comprenant douleur, érythème et oedème.

Twinrix Adulte :

Lors des études cliniques contrôlées réalisées avec Twinrix Adulte, les événements indésirables le plus fréquemment rapportés étaient des réactions au point d'injection, comprenant douleur, érythème et gonflement.

Dans une étude comparative, 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.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Les réactions générales qui peuvent survenir en association temporelle avec la vaccination par Twinrix Adulte sont :

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : nausées.
- Peu fréquent : vomissements.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : fatigue.
- Fréquent : malaise.
- Peu fréquent : fièvre.

Dans un essai clinique où Twinrix Adulte était administré à 0,7 et 21 jours, les symptômes généraux sollicités étaient rapportés avec les mêmes fréquences que celles définies ci-dessus, à l'exception des céphalées qui étaient très fréquemment rapportées. Après une quatrième dose administrée au 12^e mois, l'incidence des événements indésirables systémiques était comparable à celle observée après la vaccination à 0,7 et 21 jours.

Twinrix Adulte et Twinrix Enfant :

Au cours de la surveillance post-commercialisation, les événements indésirables suivants ont été rapportés, en association temporelle avec la vaccination :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, lymphadénopathie.

Affections du système immunitaire :

- Réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, et des réactions du type maladie sérique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Perte d'appétit.

Affections du système nerveux :

- Syncope, vertiges, paresthésies, convulsions.

Affections vasculaires :

- Hypotension.

Affections gastro-intestinales :

- Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Éruption, prurit, urticaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Symptômes pseudogrippaux, fatigue, et, chez l'enfant, malaise.

Investigations :

- Anomalies des tests fonctionnels hépatiques.

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 :

Infections et infestations :

- Méningite.

Affections du système nerveux :

- Sclérose en plaques, myélite, paralysie faciale, polynévrite telle que syndrome de Guillain-Barré (avec paralysie ascendante), encéphalite, encéphalopathie.

Affections oculaires :

- Névrite optique.

Affections vasculaires :

- Vascularite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Érythème exsudatif polymorphe.

DC SURDOSAGE [\(début page\)](#)

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

PP PHARMACODYNAMIE [\(début page\)](#)

Classe pharmacothérapeutique : vaccin contre les hépatites (code ATC : J07BC20).

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

Twinrix Adulte :

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 1 mois après la première injection et chez 100 % 1 mois après la troisième dose (7^e 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 primovaccination à 0,7 et 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.

1 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 des hépatites A et B administrés dans les bras opposés.

Le taux de séroprotection contre l'hépatite B après l'administration de Twinrix Adulte était de 92 % et 87,5 % respectivement à 7 et 12 mois, versus 80 % et 74 % après 20 µg du vaccin hépatite B monovalent de GlaxoSmithKline Biologicals, et 71 % et 56 % après 10 µg d'un autre vaccin hépatite B monovalent autorisé. Cependant, les concentrations en anticorps anti-HBs diminuaient lorsque l'âge et l'indice de masse corporelle augmentaient ; ils étaient également plus bas chez les sujets de sexe masculin que chez ceux de sexe féminin.

Le taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA après administration de Twinrix Adulte était de 97 % et 96 % respectivement à 7 et 12 mois versus 99 % et 98 % avec le vaccin hépatite A monovalent de GlaxoSmithKline Biologicals, et 99 % à 7 et 12 mois avec un autre vaccin hépatite A monovalent autorisé.

Dans deux études cliniques à long terme chez l'adulte, la persistance des anticorps anti-VHA et anti-HBs a été prouvée jusqu'à 60 mois suivant le début de la primovaccination par Twinrix Adulte chez la majorité des sujets. Les cinétiques de décroissance des anticorps anti-VHA et anti-HBs étaient similaires à celles des vaccins monovalents.

Twinrix Enfant :

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 (7^e 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 un essai clinique à long terme, la persistance des anticorps anti-VHA et anti-HBs a été démontrée jusqu'à 48 mois suivant le début de la primovaccination par Twinrix Enfant chez la majorité des sujets (cf Posologie/Mode d'administration). Les cinétiques de décroissance des anticorps anti-VHA et anti-HBs étaient similaires à celles des vaccins monovalents.

PP PHARMACOCINÉTIQUE ([début page](#))

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

PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE ([début page](#))

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

DP INCOMPATIBILITÉS ([début page](#))

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

DP CONDITIONS DE CONSERVATION ([début page](#))

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.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION [\(début page\)](#)

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

Le vaccin doit être bien agité pour obtenir une suspension blanche opalescente homogène et inspecté visuellement pour détecter la présence de toute particule étrangère et/ou toute altération de l'aspect physique de la suspension avant administration. En cas de non-conformité, jeter le vaccin.

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE [\(début page\)](#)

LISTE I

AMM EU/1/96/020/007 ; CIP 356 769.3 (rév 24. 07. 2007) ad.

EU/1/97/029/006 ; CIP 356 768.7 (rév 28. 08. 2006) enf.

Mis sur le marché en 1997.

Non remb Séc soc. Collect.

Titulaire de l'AMM : GlaxoSmithKline Biologicals SA, Rixensart, Belgique.

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles. 78163 Marly-le-Roi cdx

Tél : 01 39 17 80 00

Info médic :

Tél : 01 39 17 84 44. Fax : 01 39 17 84 45

Pharmacovigilance : Tél : 01 39 17 80 16