

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

TWINRIX

Vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)

360 unités ELISA VHA/10 mcg AgHBs par dose de 0,5 mL ou 720 unités ELISA VHA/20 mcg AgHBs par dose de 1 mL

Suspension injectable, voie intramusculaire

Agent d'immunisation active contre l'hépatite virale A ou B

Code ATC : J07BC20

GlaxoSmithKline Inc.
100 Milverton Drive, bureau 800
Mississauga (Ontario)
L5R 4H1

Date de l'autorisation initiale :
1997-09-19

Date de révision :
2023-11-09

Numéro de contrôle de la présentation : 276323

©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

| Section | Date |
|---|---------|
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration | 2023-04 |

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 5 |
| 4.4 Administration | 6 |
| 5 SURDOSAGE..... | 7 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 9 |
| 7.1 Populations particulières | 9 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 10 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 10 |
| 7.1.3 Enfants | 10 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 10 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques | 10 |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants | 12 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché | 13 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 14 |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 14 |
| 9.3 Interactions médicament-comportement | 14 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament | 15 |
| 9.5 Interactions médicament-aliment | 15 |
| 9.6 Interactions médicament-plante médicinale | 15 |
| 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire | 15 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 15 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 15 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 18 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 18 |
| PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES | | 19 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES | 19 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES | 19 |
| 14.1 | Essais cliniques par indication | 19 |
| | Immunisation active contre l'hépatite virale A ou B | 19 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 20 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 20 |
| RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS | | 22 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TWINRIX [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] est indiqué pour :

- l'immunisation active des adultes, des adolescents, des enfants et des nourrissons contre l'infection causée par le virus de l'hépatite A ou par le virus de l'hépatite B.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de 1 à 18 ans) : TWINRIX est indiqué pour l'immunisation active des adolescents, des enfants et des nourrissons contre l'infection causée par le virus de l'hépatite A ou par le virus de l'hépatite B.

2 CONTRE-INDICATIONS

TWINRIX [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] ne doit pas être administré aux personnes qui présentent :

- une hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou qui ont montré des signes d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure de TWINRIX, du vaccin monovalent contre l'hépatite A ou du vaccin monovalent contre l'hépatite B.
- une hypersensibilité connue à la néomycine, car TWINRIX contient des traces de néomycine.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

L'administration de TWINRIX, comme celle de tout vaccin, doit être différée chez les personnes atteintes d'une maladie fébrile aiguë et sévère. La présence d'une légère infection ne constitue pas toutefois une contre-indication.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

| Calendrier de vaccination* | Âge | Vaccin | Dose (U.EL. VHA/mcg AgHBs)/volume | Calendrier de doses (mois) | | | |
|-------------------------------|---------------------------|----------------|-----------------------------------|---|---|-------------|----|
| | | | | 0 | 1 | 6 | 12 |
| Ordinaire (3 doses) | Adultes de plus de 19 ans | TWINRIX | (720/20)/1 mL | X | X | X | |
| Ordinaire (3 doses) | 1 à 18 ans | TWINRIX Junior | (360/10)/0,5 mL | X | X | X | |
| Rapide (4 doses) | Adultes de plus de 19 ans | TWINRIX | (720/20)/1 mL | 0, 7 et 21 j XXX j = jours | | | X |
| Autre (2 doses) | 1 à 15 ans | TWINRIX | (720/20)/1 mL | X | | 6 à 12 mois | |

* Le calendrier de vaccination recommandé doit être respecté. Une fois amorcée, la primovaccination doit être complétée avec le même vaccin.

Primovaccination

Calendrier ordinaire

La primovaccination usuelle avec TWINRIX [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] comprend trois doses, les deuxième et troisième doses suivant la première de un mois et six mois respectivement.

Calendrier rapide

Dans des circonstances exceptionnelles chez les adultes, lorsqu'un voyage est prévu dans un mois ou plus suivant l'instauration de la primovaccination et que le délai est insuffisant pour permettre le calendrier ordinaire aux mois 0, 1 et 6, on peut recourir à un calendrier de trois injections intramusculaires administrées aux jours 0, 7 et 21. Si l'on opte pour ce calendrier, une quatrième dose est recommandée 12 mois suivant la première.

Il n'existe aucune donnée à l'appui d'un calendrier de vaccination rapide chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 15 ans).

Autre calendrier

L'autre calendrier, **pour enfants et adolescents seulement**, comprend deux doses de TWINRIX (720 U.EL. VHA/20 mcg AgHBs), la deuxième suivant la première de six à douze mois. Ce calendrier devrait être employé lorsque le programme de vaccination de deux doses peut être assuré, par exemple dans le cadre de programmes de vaccination en milieu scolaire.

Dose de rappel

Des données sur la persistance à long terme des anticorps suivant la vaccination par TWINRIX sont disponibles jusqu'à 15 ans suivant la vaccination des adultes et jusqu'à 10 ans chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. Les titres d'anti-HBs et anti-VHA observés suivant une primovaccination par le vaccin bivalent sont comparables à ceux observés suivant la vaccination par les vaccins monovalents. La cinétique de la baisse des anticorps est semblable.

Les recommandations générales pour la vaccination de rappel peuvent par conséquent être tirées de l'expérience acquise avec les vaccins monovalents.

Les titres d'anti-HBs et anti-VHA observés suivant la vaccination de 2 doses de TWINRIX sont comparables à ceux observés suivant la vaccination selon le calendrier ordinaire de 3 doses.

Pour l'hépatite B :

L'administration systématique de doses de rappel chez les immunocompétents n'est pas recommandée puisqu'il a été démontré que la protection dure au moins 15 ans. Cependant, des études sur la protection immunitaire à long terme détermineront si des doses de rappel du vaccin sont nécessaires. Il importe de reconnaître que l'absence de titres d'anti-HBs décelables ne traduit pas un manque de protection parce que la mémoire immunitaire persiste. Des doses de rappel dans ce cas ne sont pas indiquées.

Les immunodéprimés réagissent souvent de façon sous-optimale au vaccin. Les expositions ultérieures au VHB chez ces personnes peuvent donner lieu à la maladie ou à l'état de porteur. Par conséquent, des doses de rappel pourraient s'avérer nécessaires dans cette population. Le moment optimal de l'administration d'une dose de rappel chez les immunodéprimés qui sont à risque continu d'exposition au VHB est inconnu et devrait être fondé sur la gravité de l'état et sur la surveillance annuelle de la présence de titres d'anti-HBs.

Pour l'hépatite A :

On n'a pas encore établi si les personnes immunocompétentes ayant répondu aux vaccins contre l'hépatite A auront besoin de doses de rappel étant donné que la protection en l'absence d'anticorps décelables peut être assurée par la mémoire immunologique. Les recommandations concernant les doses de rappel sont fondées sur l'extrapolation des données disponibles exigées aux fins de protection; des anticorps anti-VHA semblent persister pendant au moins 20 ans (d'après des calculs mathématiques).

TWINRIX peut être administré lorsqu'une dose de rappel contre l'hépatite A et l'hépatite B est désirée. Par ailleurs, les personnes ayant reçu TWINRIX comme primovaccination peuvent recevoir une dose de rappel de l'un ou l'autre des vaccins monovalents.

4.4 Administration

TWINRIX doit être injecté par voie **intramusculaire**, préférablement dans le muscle deltoïde ou dans la partie antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons. On **ne doit pas** l'administrer dans le muscle fessier ni par voie sous-cutanée ou intradermique, ces modes d'administration ne produisant pas nécessairement une réponse anti-VHA optimale.

Il convient de remettre le vaccin en suspension avant de l'utiliser. Il prendra alors une apparence blanche, trouble et uniforme.

Durant l'entreposage, un fin dépôt de couleur blanche et une couche supérieure claire (incolore) peuvent se former.

Remise en suspension du vaccin afin d'obtenir une suspension blanche, trouble et uniforme

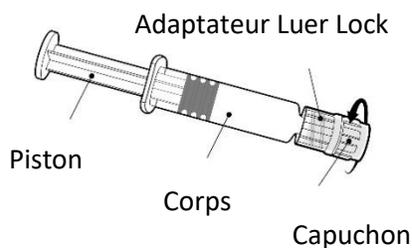
Le vaccin peut être remis en suspension en suivant les étapes ci-dessous :

1. Tenir la seringue verticalement dans une main.
2. Agiter la seringue en la basculant à l'envers puis en la ramenant à l'endroit.
3. Répéter ce mouvement vigoureusement pendant au moins 15 secondes.
4. Inspecter le vaccin de nouveau :

- a. Si le vaccin prend la forme d'une suspension blanche, trouble et uniforme, il est prêt à être utilisé – il ne doit pas être clair.
- b. Si le vaccin ne présente toujours pas une apparence blanche, trouble et uniforme, basculer la seringue à l'envers et la ramener à l'endroit pendant au moins 15 autres secondes, puis inspecter de nouveau.

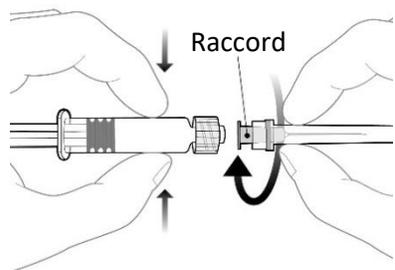
Le vaccin doit être examiné visuellement avant d'être administré afin de déceler la présence de toute particule étrangère ou tout aspect physique anormal. Ne pas administrer tout vaccin présentant l'une ou l'autre de ces anomalies.

Mode d'emploi de la seringue préremplie



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

Dévisser le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.



Pour fixer l'aiguille, insérer le raccord dans l'adaptateur Luer Lock et le faire tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il se bloque.

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

Ne jamais administrer TWINRIX par voie intraveineuse.

5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été signalés au cours de la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables signalés suivant le surdosage étaient semblables à ceux mentionnés après l'administration normale de vaccins.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin,

le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|---------------------------|---|--|
| Injection intramusculaire | Suspension pour injection/ <u>TWINRIX :</u> 720 unités ELISA VHA/20 mcg AgHBs par dose de 1 mL <u>TWINRIX Junior :</u> 360 unités ELISA VHA/10 mcg AgHBs par dose de 0,5 mL | Aluminium (sous forme d'hydroxyde d'aluminium et de phosphate d'aluminium), chlorure de sodium, eau pour injection. Résidus* : acides aminés injectables, formaldéhyde, sulfate de néomycine et polysorbate 20. |

* Entrant dans le procédé de fabrication.

Composition

Une dose de TWINRIX ou de TWINRIX Junior contient les ingrédients actifs suivants :

| | Unités ELISA Hépatite A | mcg Hépatite B | Volume de la dose |
|----------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|
| TWINRIX pour adultes | 720 | 20 | 1 mL |
| TWINRIX Junior | 360 | 10 | 0,5 mL |

La suspension liquide est rendue isotonique par l'ajout de chlorure de sodium dans de l'eau pour injection.

TWINRIX est conforme aux exigences de l'Organisation mondiale de la santé relatives à la fabrication des substances biologiques.

Emballage

TWINRIX [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] est offert comme suit :

- TWINRIX (720 unités ELISA VHA/20 mcg AgHBs par dose de 1 mL) en seringues préremplies unidoses dans des boîtes de 1 et 10 (présentation pour adultes).
- TWINRIX Junior (360 unités ELISA VHA/10 mcg AgHBs par dose de 0,5 mL) en seringues préremplies unidoses dans des boîtes de 1 et 10 (présentation pour enfants et adolescents).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

TWINRIX ne protège pas contre les infections causées par d'autres virus, comme celui de l'hépatite C ou de l'hépatite E, et d'autres agents pathogènes à l'origine d'infections hépatiques. On peut s'attendre à ce que TWINRIX prévienne aussi l'hépatite D étant donné que l'hépatite D (causée par l'agent delta) n'apparaît pas en l'absence d'une infection due au virus de l'hépatite B.

Il se peut que l'hépatite A ou l'hépatite B soit en phase d'incubation au moment de la vaccination. Or, on ignore si TWINRIX [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] peut prévenir la maladie dans ces cas.

Comme dans le cas de tout vaccin injectable, on doit toujours avoir sous la main un médicament approprié (comme l'adrénaline) au cas où une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde se produirait après l'administration du vaccin. C'est pourquoi la personne vaccinée doit demeurer en observation pendant les 30 minutes suivant l'injection.

Il est possible que le vaccin contienne des traces de néomycine. Il faut donc tenir compte de la possibilité d'une réaction allergique chez les personnes sensibles à cette substance si l'on songe à utiliser TWINRIX (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).

La syncope (perte de connaissance) peut survenir après, voire même avant, la vaccination, en raison d'une réaction psychogène à l'aiguille à injection. Il importe que des mesures soient en place pour éviter les blessures consécutives à l'évanouissement.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

TWINRIX a une incidence minime, voire nulle, sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Hématologique

On peut administrer TWINRIX par voie sous-cutanée aux personnes souffrant de thrombocytopénie ou de troubles hémorragiques, car une injection intramusculaire risquerait de leur causer un saignement. L'injection sous-cutanée ne produit pas nécessairement une réponse immunitaire optimale.

Immunitaire

Comme dans le cas des autres vaccins, la primovaccination par TWINRIX risque de produire des titres d'anticorps anti-VHA et anti-HBs insuffisants chez les immunodéprimés. Des doses supplémentaires du vaccin peuvent donc se révéler nécessaires chez ces patients. Toutefois, on ne peut recommander de posologie précise pour le moment.

Rénal

Comme dans le cas des autres vaccins, la primovaccination par TWINRIX risque de produire des titres d'anticorps anti-VHA et anti-HBs insuffisants chez les hémodialysés. Des doses supplémentaires du vaccin peuvent donc se révéler nécessaires chez ces patients. Toutefois, on ne peut recommander de posologie précise pour le moment.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

TWINRIX ne devrait être administré durant la grossesse que s'il est de toute évidence nécessaire et que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

L'effet de TWINRIX sur la survie et le développement embryofœtal, périnatal et postnatal n'a pas fait l'objet d'essais cliniques prospectifs.

L'effet de TWINRIX sur la survie et le développement embryofœtal, périnatal et postnatal a été évalué chez les rats. De telles études chez l'animal n'indiquent pas d'effets néfastes directs ou indirects à l'égard de la fertilité, de la grossesse, du développement embryonnaire/fœtal, de la parturition ou du développement postnatal.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe pas de données valables sur l'allaitement chez l'être humain ni d'études valables sur la reproduction chez l'animal. Il faut donc administrer TWINRIX avec prudence aux mères qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (âgés de 1 à 18 ans) : TWINRIX est indiqué pour l'immunisation active des adolescents, des enfants et des nourrissons contre l'infection causée par le virus de l'hépatite A ou par le virus de l'hépatite B.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Adultes

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous repose sur des données provenant de plus de 6 000 sujets ayant reçu le schéma de primovaccination par TWINRIX selon le calendrier de vaccination ordinaire de 3 doses à 0, 1 et 6 mois ou le calendrier rapide de 4 doses à 0, 7 et 21 jours.

Dans un essai clinique au cours duquel TWINRIX a été administré à 0, 7 et 21 jours, les symptômes généraux mentionnés sur demande se situaient dans les mêmes catégories de fréquence que les effets indiqués ci-dessous. Après l'administration d'une 4^e dose au 12^e mois, l'incidence des effets indésirables généraux était comparable à celle observée après la vaccination à 0, 7 et 21 jours.

Tableau 2 – Effets indésirables considérés par l’investigateur comme étant à tout le moins possiblement liés à la vaccination des adultes par TWINRIX

| Fréquence | Classification par système ou organe | Effet indésirable |
|------------------------------------|---|---|
| Très courants : ≥ 10 % | Troubles généraux et anomalies au point d’injection | Douleur et rougeur au point d’injection, fatigue |
| | Troubles du système nerveux | Céphalées |
| Courants : ≥ 1 % et < 10 % | Troubles gastro-intestinaux | Symptômes gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements) |
| | Troubles généraux et anomalies au point d’injection | Enflure au point d’injection, réaction au point d’injection, malaise |
| Peu courants : ≥ 0,1 % et < 1 % | Troubles généraux et anomalies au point d’injection | Fièvre (≥ 37,5 °C) |
| | Infections et infestations | Infection des voies respiratoires supérieures |
| | Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif | Myalgie |
| | Troubles du système nerveux | Étourdissements |
| Rares : ≥ 0,01 % et < 0,1 % | Troubles du système sanguin et lymphatique | Lymphadénopathie |
| | Troubles généraux et anomalies au point d’injection | Maladie pseudo-grippale, frissons |
| | Troubles du métabolisme et nutritionnels | Perte d’appétit |
| | Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif | Arthralgie |
| | Troubles du système nerveux | Hypoesthésie, paresthésie |
| | Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | Éruption cutanée, prurit |
| | Troubles vasculaires | Hypotension |
| Très rares : < 0,01 % | Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | Urticaire |

Dans un essai comparatif, on a noté que la fréquence des manifestations indésirables mentionnées sur demande suivant l'administration de TWINRIX ne diffère pas de la fréquence des manifestations indésirables mentionnées sur demande suivant l'administration des vaccins monovalents.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous repose sur des données provenant d'environ 800 sujets ayant reçu TWINRIX Junior selon le calendrier ordinaire de 3 doses à 0, 1 et 6 mois.

Tableau 3 – Effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant à tout le moins possiblement liés à la vaccination des enfants par TWINRIX Junior

| Fréquence | Classification par système ou organe | Effet indésirable |
|------------------------------------|---|---|
| Très courants : ≥ 10 % | Troubles généraux et anomalies au point d'injection | Douleur et rougeur au point d'injection |
| Courants : ≥ 1 % et < 10 % | Troubles gastro-intestinaux | Symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, diarrhée*, vomissements) |
| | Troubles généraux et anomalies au point d'injection | Enflure au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, malaise, fièvre (≥ 37,5 °C) |
| | Troubles du métabolisme et nutritionnels | Perte d'appétit |
| | Troubles du système nerveux | Somnolence, céphalées |
| | Troubles psychiatriques | Irritabilité |
| Peu courants : ≥ 0,1 % et < 1 % | Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | Éruption cutanée |
| Rares : ≥ 0,01 % et < 0,1 % | Troubles du système sanguin et lymphatique | Lymphadénopathie |
| | Troubles du système nerveux | Étourdissements |
| | Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | Urticaire |
| Très rares : < 0,01 % | Troubles généraux et anomalies au point d'injection | Maladie pseudo-grippale*, frissons* |
| | Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif | Myalgie*, arthralgie* |
| | Troubles du système nerveux | Paresthésie*, hypoesthésie* |
| | Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | Prurit* |
| | Troubles vasculaires | Hypotension* |

* Désigne des effets indésirables observés dans des essais cliniques portant sur TWINRIX

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous est fondé sur des données provenant d'environ 778 sujets ayant reçu TWINRIX selon le calendrier à 2 doses administrées à 0, 6 à 12 mois.

Tableau 4 – Effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant à tout le moins possiblement liés à la vaccination des enfants par TWINRIX

| Fréquence | Classification par système ou organe | Effet indésirable |
|-------------------------------|---|--|
| Très courants : ≥ 10 % | Troubles généraux et anomalies au point d'injection | Fatigue, douleur et rougeur au point d'injection |
| | Troubles du métabolisme et nutritionnels | Perte d'appétit |
| | Troubles du système nerveux | Céphalées |
| | Troubles psychiatriques | Irritabilité |
| Courants : ≥ 1 % et < 10 % | Troubles gastro-intestinaux | Symptômes gastro-intestinaux |
| | Troubles généraux et anomalies au point d'injection | Fièvre, enflure au point d'injection |
| | Troubles du système nerveux | Somnolence |

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'administration de TWINRIX ou des vaccins monovalents de GlaxoSmithKline contre l'hépatite A ou l'hépatite B.

| Classification par système ou organe | Effet indésirable |
|---|--|
| Troubles du système sanguin et lymphatique | Thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique |
| Troubles gastro-intestinaux | Douleur abdominale* |
| Troubles généraux et anomalies au point d'injection | Douleur immédiate au point d'injection, picotement et sensation de brûlure |
| Troubles du système hépatobiliaire | Anomalies des explorations fonctionnelles* |
| Troubles du système immunitaire | Anaphylaxie, réactions allergiques, y compris réactions anaphylactoïdes et manifestations évoquant une maladie sérique |
| Infections et infestations | Méningite |
| Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif | Arthrite, faiblesse musculaire |
| Troubles du système nerveux | Encéphalopathie, encéphalite, névrite, neuropathie, paralysie, convulsions, sclérose en plaques*, syndrome de Guillain-Barré*, |

| | |
|---|--|
| | névrite optique*, myélite*, paralysie faciale*, hypoesthésie, syncope ou réponses vaso-vagales à l'injection |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | Œdème de Quincke, lichen plan, érythème polymorphe |
| Troubles vasculaires | Vascularite |

* « Certaines études n'ont démontré aucun lien entre le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques, le système de Guillain-Barré, ... » (Guide canadien d'immunisation, 7^e édition, 2006).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

TWINRIX

Des essais cliniques ont démontré que TWINRIX [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] peut être administré selon un calendrier de 2 doses en même temps que les vaccins antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire, antipoliomyélitique inactivé, *Haemophilus influenzae* de type b (DcaT-VPI/Hib) ou antirougeoleux, antiourlien et antirubéoleux (ROR) dans la deuxième année de vie. Dans ces essais, les vaccins injectables ont été administrés à des points d'injection différents.

Bien qu'on n'ait pas étudié précisément l'administration concomitante de TWINRIX et d'autres vaccins, on ne s'attend à aucune interaction si des seringues distinctes et des points d'injection différents sont utilisés.

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, on peut s'attendre à ce qu'une réponse adéquate ne soit peut-être pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou présentant un déficit immunitaire.

TWINRIX Junior

TWINRIX Junior peut être administré en même temps que le vaccin contre le virus du papillome humain (CERVARIX). L'administration simultanée de TWINRIX JUNIOR et de CERVARIX n'a eu aucun effet cliniquement notable sur la réponse en anticorps contre les antigènes anti-VPH-16/18 de CERVARIX et contre l'antigène de l'hépatite A de TWINRIX Junior. La moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-hépatite B était plus basse à la suite de la coadministration des vaccins, mais le pourcentage de sujets présentant un titre d'anticorps anti-HBs supérieur ou égal à 10 mUI/mL (séroprotection) était de 98,3 % pour la vaccination concomitante avec TWINRIX Junior par rapport à 100 % pour la vaccination par TWINRIX Junior seule. On ne connaît pas la portée clinique de la réduction du titre d'anticorps ni le risque d'une baisse substantielle de la réponse immunitaire à l'hépatite B si des doses du vaccin contre l'hépatite B n'étaient pas administrées.

Seule l'administration concomitante de TWINRIX Junior et de CERVARIX a été étudiée. Il est recommandé de ne pas administrer des vaccins autres que CERVARIX en même temps que TWINRIX Junior.

9.3 Interactions médicament-comportement

Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines

TWINRIX a une incidence minime, voire nulle, sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune donnée sur l'administration concomitante de TWINRIX avec des immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite A ou l'hépatite B n'a été produite. Toutefois, lorsque les vaccins monovalents contre l'hépatite A ou l'hépatite B ont été administrés de façon concomitante avec des immunoglobulines spécifiques, aucune influence sur la séroconversion n'a été observée bien que des titres d'anticorps plus faibles pourraient s'ensuivre.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.2 Pharmacodynamie

Les données proviennent d'études cliniques portant sur plus de 980 adultes, adolescents, enfants et nourrissons selon le calendrier ordinaire de trois doses par TWINRIX [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] et TWINRIX Junior respectivement, et sur un total de 819 enfants et adolescents âgés de 1 à 15 ans selon le calendrier de deux doses par TWINRIX.

TWINRIX chez les adultes

Calendrier ordinaire (3 doses à 0, 1 et 6 mois)

720 unités ELISA VHA/20 mcg AgHBs par dose de 1 mL.

Réponse anti-VHA

Dans un essai clinique mené auprès de sujets âgés de 18 à 75 ans, les taux de séropositivité anti-VHA étaient de 91,1 % un mois après la première dose du vaccin, de 97,6 % un mois après la deuxième dose du vaccin et de 99,5 % un mois après la troisième dose du vaccin.

Réponse anti-VHB

Un mois après la deuxième dose du vaccin, le taux de séroconversion était supérieur à 96,5 % chez les sujets adultes. Au 7^e mois, un mois après la troisième dose, près de 100 % des vaccinés présentaient des titres séroprotecteurs.

Réponses anti-VHA et anti-VHB

Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des sujets de plus de 40 ans, les taux de séropositivité anti-VHA et de séroprotection contre l'hépatite B suivant l'administration de TWINRIX selon un calendrier à 0, 1 et 6 mois ont été comparés aux taux de séropositivité et de séroprotection des vaccins monovalents contre l'hépatite A et l'hépatite B ayant été administrés séparément.

Les taux de séroprotection contre l'hépatite B suivant l'administration de TWINRIX étaient de 92 et 57 %, 7 et 48 mois respectivement après la première dose par rapport à 80 et 40 % après l'administration du vaccin monovalent à 20 mcg de GlaxoSmithKline Biologicals contre l'hépatite B et 71 et 27 % après l'administration d'un autre vaccin monovalent homologué à 10 mcg contre l'hépatite B. Dans tous les groupes, les taux d'anticorps anti-HBs ont diminué en fonction de l'âge et de l'augmentation de l'indice de masse corporelle; les taux étaient aussi plus bas chez les hommes par rapport aux femmes.

Les taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA suivant l'administration de TWINRIX étaient de 97 % au mois 7 et 48 après la première dose par rapport à 99 et 94 % après l'administration du vaccin monovalent de GlaxoSmithKline Biologicals contre l'hépatite A et 99 et 96 % après l'administration d'un autre vaccin monovalent homologué contre l'hépatite A.

Les sujets ont reçu une dose additionnelle de TWINRIX pour évaluer la mémoire immunologique 48 mois après la première dose de la primovaccination par le même vaccin. Un mois après cette dose, 95 % des sujets affichaient un taux d'anticorps anti-VHB ≥ 10 mUI/mL et une moyenne géométrique des titres (MGT) accrue par un facteur de 179 (MGT de 7233,7 mUI/mL), évoquant une mémoire immunologique.

Calendrier rapide (4 doses aux jours 0, 7 et 21 et dose de rappel à 12 mois)

720 unités ELISA VHA/20 mcg AgHBs par dose de 1 mL.

Réponse anti-VHA

Dans un essai clinique comparant TWINRIX, administré selon le calendrier de primovaccination aux jours 0, 7 et 21, aux vaccins monovalents administrés simultanément (vaccins commercialisés ENGERIX-B et HAVRIX 1440), les taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA étaient de 100 et 99,5 % aux semaines 1 et 5 respectivement après la troisième dose et ont atteint 100 % un mois après la quatrième dose.

Réponse anti-VHB

TWINRIX administré selon le calendrier de primovaccination aux jours 0, 7 et 21 a donné lieu à la production de titres d'anti-HBs séroprotecteurs chez 82 et 85 % des vaccinés adultes aux semaines 1 et 5 respectivement après la troisième dose. Un mois après la quatrième dose, tous les vaccinés présentaient des titres d'anti-HBs séroprotecteurs.

Réponses anti-VHA et anti-VHB

Après la quatrième dose du calendrier rapide, la réponse immunitaire aux composantes antigéniques était comparable à celle observée suivant la fin du calendrier ordinaire de TWINRIX (0, 1 et 6 mois).

Aucune différence statistiquement significative dans les taux de séropositivité anti-VHA ou de séroprotection anti-HBs n'a été observée à tout point d'évaluation entre les deux cohortes recevant TWINRIX ou les vaccins monovalents.

TWINRIX Junior chez les enfants

Calendrier ordinaire (3 doses à 0, 1 et 6 mois)

360 unités ELISA VHA/10 mcg AgHBs par dose de 0,5 mL.

Réponse anti-VHA

Dans des essais cliniques portant sur des sujets de 1 à 18 ans, des anticorps humoraux spécifiques anti-VHA ont été

détectés chez plus de 93 % des vaccinés au bout de 15 jours et chez 100 % des vaccinés un mois suivant le calendrier de vaccination de trois doses.

Réponse anti-VHB

Un mois après la deuxième dose du vaccin, le taux de séroconversion dépassait 98,0 % chez les sujets de 1 à 18 ans. L'immunogénicité du vaccin a été analysée un mois après la troisième dose. Le taux de séroprotection (> 10 UI/L) contre l'hépatite B était de 100 %. Un titre d'anti-HBs supérieur à 10 UI/L correspond à la protection contre l'infection par le VHB.

TWINRIX chez les sujets âgés de 1 à 15 ans

Autre calendrier (2 doses à 0 et 6 à 12 mois)

720 unités ELISA VHA/20 mcg AgHBs par dose de 1 mL

Réponse anti-VHA

Dans des essais cliniques portant sur le calendrier de 2 doses, des sujets de 1 à 15 ans ont affiché des taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA s'élevant à 99,1 % un mois après la première dose et 100 % un mois après la deuxième dose (c.-à-d. au mois 7) lorsque le vaccin était administré au mois 6. Lorsque la deuxième dose était administrée au mois 12, les taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA étaient de 99,0 % un mois plus tard (c.-à-d. au mois 13).

Les anticorps anti-VHA ont semblé persister pendant au moins 10 ans suivant l'instauration d'un calendrier de 0 et 6 mois par TWINRIX (calendrier de 2 doses). Après 10 ans, les taux de séropositivité anti-VHA étaient de 100 % à la fois chez les sujets âgés de 1 à 11 ans et 12 à 15 ans à la primovaccination.

Réponse anti-VHB

Pour les enfants et les adolescents (de 1 à 15 ans) recourant au calendrier de 2 doses, les taux de séropositivité pour les anticorps anti-HBs étaient de 74,2 % un mois après la première dose et de 100 % un mois après la deuxième dose du vaccin (c.-à-d. au mois 7) lorsque le vaccin était administré au mois 6. Les taux de séroprotection anti-HBs (titres \geq 10 UI/L) à ces points de référence étaient de 37,4 et 98,2 % respectivement.

Lorsque la deuxième dose a été administrée au mois 12 suivie de tests sérologiques un mois plus tard (c.-à-d. au mois 13), le taux de séropositivité pour les anticorps anti-HBs était de 99,0 % avec des taux de séroprotection de 97,0 %.

Il a été démontré que les anticorps anti-HBs semblent persister pendant au moins 10 ans suivant l'instauration du calendrier à 0 et 6 mois. Les taux de séroprotection anti-HBs étaient alors de 77,3 et 85,9 %, respectivement, chez les enfants âgés de 1 à 11 ans et de 12 à 15 ans.

Dans le cadre de cette étude de 2 doses, menée chez des sujets âgés de 12 à 15 ans au moment de la primovaccination, la réponse immunitaire aux deux composantes antigéniques était comparable à celle observée suivant un calendrier de 3 doses du vaccin bivalent contenant 360 unités ELISA du virus de l'hépatite A et 10 mcg de l'antigène de surface de l'hépatite B dans une dose de 0,5 mL.

Dans le cadre d'une étude de suivi à long terme d'une durée de 6 ans portant sur des sujets âgés de 12 à 15 ans au moment de la primovaccination, les taux de séropositivité anti-VHA atteignaient 100 % suivant un calendrier à 0 et 6 mois ou un calendrier à 0 et 12 mois. Les taux de séroprotection anti-HBs étaient de 84,8 et 92,9 %, respectivement.

Durée de l'effet

Adultes

La protection contre l'hépatite A et l'hépatite B se développe dans les 2 à 4 semaines. Dans des essais cliniques, des anticorps humoraux spécifiques contre l'hépatite A ont été observés chez près de 94 % des adultes un mois suivant la première dose et chez 100 % des vaccinés un mois après la troisième dose (c.-à-d. au mois 7). Des anticorps humoraux spécifiques contre l'hépatite B ont été observés chez 70 % des adultes après la première dose et chez environ 99 % des vaccinés après la troisième dose.

Dans le cadre de deux études au long cours menées chez des adultes 15 ans suivant la primovaccination par TWINRIX, les taux de séropositivité anti-VHA observés étaient de 100 % dans les deux études et les taux de séroprotection anti-HBs étaient de 89,3 et 92,9 % respectivement dans les études HAB-142 (LT-ATP, n = 28) et HAB-147 (LT-ATP, n = 28).

Enfants

Dans des essais cliniques menés auprès d'enfants, des anticorps humoraux spécifiques contre l'hépatite A ont été observés chez environ 89 % des sujets un mois après la première dose et chez 100 % des sujets après la troisième dose (c.-à-d. au mois 7). Des anticorps humoraux spécifiques contre l'hépatite B ont été observés chez environ 67 % des sujets après la première dose et chez 100 % après la troisième dose.

Dans un essai clinique à long terme mené auprès d'enfants, la persistance des anticorps anti-VHA et anti-HBs a été démontrée jusqu'à 10 ans suivant la vaccination chez la majorité des sujets. Après 10 ans, les taux de séropositivité anti-VHA et de séroprotection anti-HBs étaient de 100 et 85 %, respectivement. La cinétique de la baisse des anticorps anti-VHA et anti-HBs s'est avérée semblable à celle des vaccins monovalents.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

TWINRIX [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] doit être conservé entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler; en cas de gel, jeter le vaccin.

Conserver le vaccin dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Éliminer le produit inutilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

La date de péremption du vaccin apparaît sur l'étiquette et l'emballage.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Caractéristiques du produit

TWINRIX [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] est un vaccin bivalent préparé avec le virus de l'hépatite A (VHA) inactivé et purifié ainsi que l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) purifié (produit sur des cellules de levure génétiquement modifiées (*Saccharomyces cerevisiae*), adsorbés séparément sur des sels d'aluminium.

TWINRIX 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.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Immunisation active contre l'hépatite virale A ou B

L'étude HAB-129, menée chez des adultes en santé, comparait le vaccin TWINRIX à la version de TWINRIX sans thiomersal et sans agent de conservation (les deux vaccins contenant 20 mcg AgHBs et ≥ 720 U.EL. VHA par dose de 1 mL). Un aperçu des principales caractéristiques de l'étude fait l'objet du tableau 5 (voir aussi PARTIE I, [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Tableau 5 – Caractéristiques des études cliniques portant sur l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin bivalent contre l'hépatite A et l'hépatite B sans thiomersal et sans agent de conservation

| N° d'étude | Pays | Vaccin(s) (Dose) | Population - Âge | Nbre de sujets inscrits | Méthodologie | Objectifs |
|------------|---|---|-------------------------------|-------------------------|--|--|
| HAB - 129 | Pays-Bas Allemagne Royaume-Uni Suède | <ul style="list-style-type: none">• TWINRIX• TWINRIX - STSAC (20 mcg AgHBs et 720 U. EL. VHA par dose) | Adultes 18 ans et plus | 466 | Étude comparative à double insu, à répartition aléatoire (1:1), contrôlée, multicentrique (5 centres) avec groupes parallèles (2) selon un calendrier à 0, 1 et 6 mois | Paramètre principal : Démontrer la non-infériorité de la réponse anti-VHA et anti-HBs induite par TWINRIX - STSAC par rapport à TWINRIX Paramètre secondaire : Évaluation de l'immunogénicité, de l'innocuité et de la réactogénicité |

TWINRIX = vaccin contenant des quantités infimes de thiomersal de l'AgHBs et de 2-phénoxyéthanol comme agent de conservation
TWINRIX - STSAC = TWINRIX sans thiomersal et sans agent de conservation

Le protocole de non-infériorité de l'étude HAB-129 précisait l'utilisation d'analyses inférentielles d'un intervalle de confiance (IC) à 95 % dans la différence des taux de séroprotection anti-HBs et d'un IC à 95 % dans la différence du taux de séropositivité anti-VHA.

Les tableaux 6 et 7 attestent les résultats des analyses inférentielles pour les objectifs co-primaires de l'étude portant sur le vaccin bivalent n° HAB-129.

Les critères définis dans le protocole pour établir la non-infériorité clinique des réponses aux composantes AgHBs et VHA du vaccin bivalent sans thiomersal et sans agent de conservation ont été satisfaits.

Tableau 6 – Taux de séroprotection anti-HBs au mois 7, cohorte en fonction du protocole, étude HAB-129

| Antigène(s), calendrier et posologie | Vaccin | Statistiques descriptives | | | | | Statistiques inférentielles | | | | Critères prédéfinis pour établir la non-infériorité clinique |
|---|-----------------|--|-----|------|-------------|------|--|----------|------------|------|---|
| | | Taux de séroprotection (≥ 10 mUI/mL) au mois 7 | | | | | Différence entre les groupes sur le plan des taux de séroprotection anti-HBs (≥ 10 mUI/mL) au mois 7 | | | | |
| | | N | n | % | IC à 95 % † | | Entre les groupes | Valeur % | IC à 95 %* | | |
| LI | LS | | | | LI | LS | | | | | |
| Association 20 mcg AgHBs et 720 U. EL. VHA à 0, 1 et 6 mois | TWINRIX | 213 | 208 | 97,7 | 94,6 | 99,2 | TWINRIX - STSAC TWINRIX | -2,1 | -6,11 | 1,55 | Limite inférieure de l'IC dans les différences des taux de séroprotection supérieure à - 7 %; non-infériorité établie |
| | TWINRIX - STSAC | 204 | 195 | 95,6 | 91,8 | 98,0 | | | | | |

N = nombre de sujets vaccinés

n/% = nombre/pourcentage de sujets séroprotégés

† = intervalles de confiance précisément à 95 %. LI = limite inférieure. LS = limite supérieure.

* = IC à 95 % bilatéral, normalité asymptotique

Tableau 7 – Taux de séropositivité anti-VHA au mois 7, cohorte en fonction du protocole, étude HAB-129

| Groupe | Statistiques descriptives | | | | | Statistiques inférentielles | | | | Critères prédéfinis pour établir la non-infériorité clinique |
|-----------------|--|-----|------|-------------|-----|--|----------|------------|------|---|
| | Taux de séroprotection (≥ 15 mUI/mL) au mois 7 | | | | | Différence entre les groupes sur le plan des taux de séropositivité anti-VHA (≥ 15 mUI/mL) au mois 7 | | | | |
| | N | n | % | IC à 95 % † | | Entre les groupes | Valeur % | IC à 95 %* | | |
| LI | | | | LS | LI | | | LS | | |
| TWINRIX | 213 | 212 | 99,5 | 97,4 | 100 | TWINRIX - STSAC TWINRIX | -0,02 | -2,29 | 2,16 | Limite inférieure de l'IC dans les différences des taux de séroprotection supérieure à - 7 %; non-infériorité établie |
| TWINRIX - STSAC | 204 | 203 | 99,5 | 97,3 | 100 | | | | | |

N = nombre de sujets vaccinés

n/% = nombre/pourcentage de sujets séropositifs

† = intervalles de confiance précisément à 95 %. LI = limite inférieure. LS = limite supérieure.

* = IC à 95 % bilatéral, normalité asymptotique

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'effet du vaccin TWINRIX sur le développement embryofœtal, périnatal et postnatal a été évalué chez des rates sexuellement matures.

Deux groupes de 56 rongeurs ont reçu, 30 jours avant leur accouplement, 200 mL de solution saline ou 200 mL du vaccin TWINRIX, par administration intramusculaire. Les 44 rongeurs sélectionnés pour poursuivre le traitement durant la période de gestation ont reçu, aux jours 6, 8, 11 et 15 suivant leur accouplement, 200 mL de solution saline ou 200 mL du vaccin TWINRIX.

On a examiné le contenu de l'utérus de 22 femelles dans chaque groupe le 20^e jour suivant l'accouplement et les 22 autres femelles de chaque groupe ont pu mettre bas et élever leurs petits jusqu'au sevrage à l'âge de 25 jours.

Le traitement des femelles parentales n'a pas affecté de façon néfaste leur état clinique, leur poids corporel et leur consommation alimentaire tout au long de l'étude. Toutes les femelles traitées affectées aux stades embryofœtal ou de portée étaient gravides. Le développement embryofœtal n'a pas été affecté par le traitement. Toutes les femelles gravides ayant mené la grossesse à terme ont mis bas une portée vivante et la croissance et le développement des ratons ont semblé intacts dans tous les groupes au 25^e jour de vie.

On a conclu à partir de cette étude que l'administration intramusculaire de 200 mL du vaccin TWINRIX aux rates durant la gestation a été bien tolérée. Le traitement n'a pas été associé à une toxicité systémique quelconque chez les femelles parentales et on n'a observé aucun effet sur le développement pré- ou postnatal des ratons au 25^e jour de vie.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

TWINRIX

Vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **TWINRIX**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TWINRIX**.

Pour quoi utilise-t-on TWINRIX?

TWINRIX [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] est utilisé chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons pour prévenir l'hépatite A et l'hépatite B.

Comment TWINRIX agit-il?

Ce vaccin agit en aidant votre organisme à produire ses propres anticorps contre ces maladies.

- **Hépatite A** : L'hépatite A est une maladie infectieuse qui s'attaque au foie et qui est causée par le virus de l'hépatite A. Ce virus se transmet généralement quand une personne insère dans sa bouche quelque chose qui a été contaminé. Le virus de l'hépatite A peut survivre jusqu'à 10 mois dans l'eau et jusqu'à 7 jours sur une surface sèche. Une personne infectée par le virus de l'hépatite A ne présente pas nécessairement des signes ou symptômes de cette maladie. Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des symptômes que les enfants. La maladie peut se manifester par une fièvre, de la fatigue, une perte d'appétit, des nausées, des douleurs abdominales, une urine foncée ou un ictère (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), et ces symptômes apparaissent habituellement de façon soudaine. Les symptômes durent habituellement moins de 2 mois, mais la maladie peut durer jusqu'à 6 mois dans certains cas. Les symptômes mettent en moyenne 28 jours à apparaître (plage : 15 à 50 jours). Pendant cette période d'incubation, on peut transmettre l'hépatite A à d'autres personnes même si l'on ne présente aucun symptôme.
- **Hépatite B** : L'hépatite B est une maladie infectieuse qui s'attaque au foie et qui est causée par le virus de l'hépatite B. Chez une personne infectée, ce virus circule dans les liquides biologiques comme le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et la salive. Le virus de l'hépatite B se transmet généralement d'une personne à l'autre par toute perforation au niveau de la peau. Il peut survivre sur une surface et demeurer capable de causer une infection pendant au moins 7 jours. Les symptômes, qui se manifestent chez environ 70 % des personnes infectées, apparaissent en moyenne 12 semaines après l'exposition au virus de l'hépatite B (plage : 9 à 21 semaines). Les adultes sont plus susceptibles de présenter des symptômes que les enfants. Il arrive parfois qu'une personne atteinte d'hépatite virale B ne présente absolument aucun symptôme. Plus la personne infectée est âgée, plus elle est susceptible de présenter des symptômes. On peut être infecté du virus de l'hépatite B (et le propager) sans le savoir. Les symptômes possibles sont les suivants : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (ictère), fatigue, perte d'appétit, nausées, douleurs abdominales, urines foncées, selles décolorées et douleurs articulaires.

La vaccination est le meilleur moyen de protection contre ces maladies.

Il est impossible de contracter l'hépatite A ou l'hépatite B à la suite de la vaccination par TWINRIX.

Quels sont les ingrédients de TWINRIX?

Ingrédients médicinaux :

- virus de l'hépatite A inactivé [adsorbé sur de l'oxyde d'aluminium hydraté];
- antigène de surface du virus de l'hépatite B (protéine S) [adsorbé sur du phosphate d'aluminium produit sur des cellules de levure génétiquement modifiées (*Saccharomyces cerevisiae*)].

Ingrédients non médicinaux :

Aluminium (sous forme d'hydroxyde d'aluminium et de phosphate d'aluminium), chlorure de sodium et eau pour injection. Résidus entrant dans le procédé de fabrication : acides aminés injectables, formaldéhyde, sulfate de néomycine et polysorbate 20.

TWINRIX est disponible sous les formes posologiques suivantes :

TWINRIX est offert en seringues unidoses dans des boîtes de 1 et 10.

TWINRIX Junior est offert en seringues unidoses dans des boîtes de 1 et 10.

Ne pas utiliser TWINRIX si :

- vous avez eu des problèmes de santé après l'administration d'un vaccin par le passé.
- vous avez déjà eu une réaction allergique à TWINRIX ou à n'importe lequel de ses ingrédients (voir la section **Quels sont les ingrédients de TWINRIX?**). Les signes d'une réaction allergique peuvent comporter une éruption cutanée accompagnée de démangeaison, un essoufflement et une enflure du visage ou de la langue.
- vous avez déjà eu une réaction allergique à un autre vaccin contre l'hépatite A ou l'hépatite B.
- vous présentez une infection grave accompagnée d'une forte fièvre (supérieure à 38 °C). La présence d'une infection légère, comme un rhume, ne devrait pas poser de problème, mais parlez-en à votre professionnel de la santé avant l'administration du vaccin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TWINRIX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou songez à le devenir. Votre professionnel de la santé discutera avec vous des risques et bienfaits de recevoir TWINRIX pendant la grossesse.
- si vous allaitez. On ignore si TWINRIX passe dans le lait maternel; ce vaccin ne devrait toutefois pas causer de problèmes chez les bébés nourris au sein.
- si votre système immunitaire est affaibli à cause d'une maladie ou d'un traitement médicamenteux.
- si vous avez un problème de saignement ou vous avez des bleus facilement.
- si vous prenez d'autres médicaments ou avez récemment reçu un autre vaccin.
- si vous souffrez d'allergies.

Autres mises en garde :

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, on observe une faible réponse immunitaire plus souvent chez les hommes que les femmes de même que chez les personnes âgées, les fumeurs, les personnes obèses, les personnes qui sont malades depuis longtemps et les personnes qui suivent certains types de traitements médicamenteux. Votre professionnel de la santé recommandera peut-être une analyse sanguine une fois que vous aurez reçu toutes les

doses du vaccin afin de vérifier si votre réponse immunitaire (à l'antigène de l'hépatite B) est satisfaisante.

Si elle ne l'est pas, il pourra vous conseiller concernant la possibilité de vous administrer des doses supplémentaires en plus de déterminer le calendrier de vaccination et le moment appropriés pour vous.

Un évanouissement (syncope) peut survenir après, ou même avant, toute injection au moyen d'une aiguille. Par conséquent, informez le professionnel de la santé ou l'infirmière si vous ou votre enfant avez déjà perdu connaissance par le passé lors d'une injection afin que des mesures soient en place pour éviter les blessures causées par des évanouissements.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec TWINRIX :

TWINRIX peut être administré en même temps qu'un vaccin associé contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire, la poliomyélite inactivée et l'*Haemophilus influenzae* de type b ou un vaccin associé contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, durant la deuxième année de vie. TWINRIX Junior peut être administré en même temps que CERVARIX, un vaccin contre le virus du papillome humain.

Demandez conseil à votre professionnel de la santé pour savoir quels vaccins peuvent être administrés en même temps que TWINRIX ou TWINRIX Junior.

L'effet de TWINRIX ne sera peut-être pas optimal si le vaccin est utilisé en même temps que des médicaments qui inhibent le système immunitaire.

Comment prendre TWINRIX :

Dose habituelle :

TWINRIX doit être administré par un professionnel de la santé sous forme d'injection dans le muscle, selon l'un des calendriers de vaccination ci-après. Votre professionnel de la santé vous dira lequel de ces calendriers vous convient.

Calendriers de vaccination pour les enfants :

| Calendrier | Âge | Vaccin | Doses (mois) | | | |
|-------------------------------|------------|-------------------------------|-----------------|---|-------------|----|
| | | | 0 | 1 | 6 | 12 |
| Ordinaire (3 doses) | 1 à 18 ans | TWINRIX Junior (0,5 mL) | X | X | X | |
| Autre (2 doses) | 1 à 15 ans | TWINRIX (1 mL) | X | | 6 à 12 mois | |

Calendriers de vaccination pour les adultes :

| Calendrier | Âge | Vaccin | Doses (mois) | | | |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------|-----------------|---|----|--------|
| | | | 0 | 1 | 6 | 12 |
| Ordinaire (3 doses) | Adultes de plus de 19 ans | TWINRIX (1 mL) | X | X | X | |
| Calendrier | Âge | Vaccin | Doses | | | |
| | | | (jours) | | | (mois) |
| | | | 0 | 7 | 21 | 12 |
| Rapide (4 doses) | Adultes de plus de 19 ans | TWINRIX (1 mL) | X | X | X | X |

Surdosage :

Si vous pensez que vous avez reçu trop de TWINRIX, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez une injection prévue, parlez-en à votre professionnel de la santé qui vous fixera un autre rendez-vous.

Assurez-vous de recevoir toutes les doses du vaccin; sans quoi, vous ne serez peut-être pas complètement protégé contre l'hépatite A et l'hépatite B.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TWINRIX?

N'importe quel vaccin peut occasionner des effets secondaires. Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TWINRIX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires ci-dessous sont survenus au cours des essais cliniques après l'administration de TWINRIX selon le calendrier de vaccination ordinaire (3 doses) ou rapide (4 doses) chez des adultes :

- Très courants (plus de 10 % des doses) : douleur ou inconfort, rougeur au point d'injection, maux de tête et fatigue.
- Courants (entre 1 % et 10 % des doses) : enflure au point d'injection, diarrhée, nausées, vomissements et état de malaise général.
- Peu courants (entre 0,1 % et 1 % des doses) : fièvre (supérieure à 37,5 °C), étourdissements, infection des voies respiratoires supérieures et douleurs musculaires.

- Rares (entre 0,01 % et 0,1 % des doses) : enflure des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aîne, perte d'appétit, fourmillements, baisse de la tension artérielle, éruptions cutanées et démangeaisons, douleurs musculaires et articulaires et symptômes pseudo-grippaux tels forte fièvre, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons.
- Très rare (moins de 0,01 % des doses) : urticaire.

Les effets secondaires ci-dessous sont survenus au cours des essais cliniques après l'administration de TWINRIX Junior selon le calendrier de vaccination ordinaire (3 doses) chez des enfants :

- Très courants (plus de 10 % des doses) : douleur et rougeur au point d'injection.
- Courants (entre 1 % et 10 % des doses) : enflure au point d'injection, fièvre (supérieure à 37,5 °C), irritabilité, somnolence, maux de tête, perte d'appétit, diarrhée, nausées, vomissements, état de malaise général et fatigue.
- Peu courants (entre 0,1 % et 1 % des doses) : éruptions cutanées.
- Rares (entre 0,01 % et 0,1 %) : enflure des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aîne, étourdissements et urticaire.
- Très rares (moins de 0,01 % des doses) : fourmillements, perte de sensibilité cutanée à la douleur ou au toucher, engourdissement dans les bras et les jambes, baisse de la tension artérielle, éruptions cutanées et démangeaisons, douleurs musculaires et articulaires et symptômes pseudo-grippaux tels forte fièvre, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons.

Les effets secondaires ci-dessous sont survenus au cours des essais cliniques après l'administration de TWINRIX selon l'autre calendrier de vaccination à 2 doses chez des enfants :

- Très courants (plus de 10 % des doses) : douleur et rougeur au point d'injection, fatigue, maux de tête, irritabilité et perte d'appétit.
- Courants (entre 1 % et 10 % des doses) : enflure au point d'injection, fièvre, somnolence, plaintes de symptômes au niveau de l'estomac et de la digestion.

Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets secondaires possibles. Il est probable que vous ne présentiez aucun effet secondaire à la suite de la vaccination.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

Pour le grand public : Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et GSK ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Entreposage :

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Conserver le vaccin dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Ne pas congeler. Le gel détruit le vaccin.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Garder ce vaccin hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur TWINRIX :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.gsk.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 9 novembre 2023

©2023 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

DOSSIER PERSONNEL D'IMMUNISATION – TWINRIX

[vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)]

| | | | | |
|--|---------|---------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Le tableau ci-contre a pour but de vous aider à vous souvenir des doses du vaccin TWINRIX que vous avez déjà | VACCIN | DOSE ^{1,2} | Prévue le : (JJ-MM-AAAA) | Administrée le : (JJ-MM-AAAA) |
| | TWINRIX | Dose 1 | | |

| | | | | |
|--|---|---------------------|--|--|
| reçues et de celles à venir. Gardez cette fiche en lieu sûr avec vos autres documents médicaux importants. | (vaccin bivalent contre l'hépatite A et l'hépatite B) | Dose 2 | | |
| | | Dose 3 | | |
| | | Rappel ³ | | |

¹ Pour assurer une protection durable, toutes les doses prévues doivent être administrées.

² Indiquer « Junior » ou « pour adultes »

³ Nécessaire seulement pour le calendrier rapide.