

ANNEXE I

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

¹Produit sur cellules humaines diploïdes (MRC-5)

²Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté 0,025 milligramme Al³⁺

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

⁴Adsorbé sur phosphate d'aluminium 0,2 milligramme Al³⁺

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension blanche trouble.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Twinrix 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 antéro-latérale 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 $\geq 10\text{mUI/ml}$ 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 :	$\geq 1/10$
Fréquent :	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent :	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$
Rare :	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$
Très rare :	$< 1/10\ 000$

Système classe organe	Fréquence	Effets indésirables
Essais cliniques		

Infections et infestations	Peu fréquent	Infections des voies respiratoires hautes*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	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 tissu 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 ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)
	Rare	Symptômes pseudo-grippaux*, frissons*

Après commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées avec Twinrix ou avec les vaccins GlaxoSmithKline monovalents contre l'hépatite A ou B :

Infections et infestations	Méningite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie, réactions allergiques incluant des réactions anaphylactoïdes et pseudo maladie sérique
Affections du système nerveux	Encéphalite, encephalopathie, névrite, neuropathie, paralysie, convulsions
Affections vasculaires	Vascularite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke, lichen plan, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthrite, faiblesse musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur immédiate au site d'injection

Suite à une large utilisation des vaccins monovalents contre l'hépatite A et/ou l'hépatite B, les événements indésirables suivants ont également été rapportés en association temporelle avec la vaccination :

Affections du système nerveux	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 suspects

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Twinrix 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 anamnétique.

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.

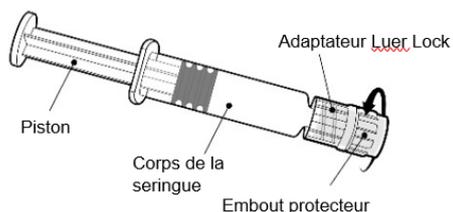
Remettre le vaccin en suspension afin d'obtenir une suspension trouble blanche homogène

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 :
 - a. Si le vaccin prend l'apparence d'une suspension trouble blanche homogène, il est prêt à l'emploi – l'apparence de la suspension ne doit pas être limpide.
 - b. Si le vaccin ne prend toujours pas l'apparence d'une suspension trouble blanche homogène – retournez-le puis remettez-le dans sa position initiale pendant au moins 15 autres secondes – puis inspectez à nouveau le résultat obtenu.

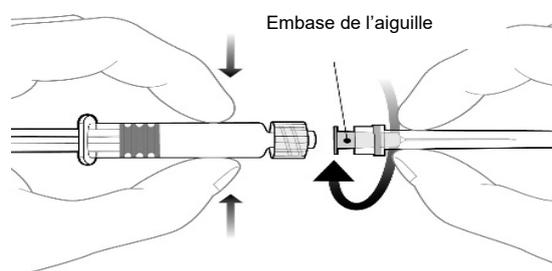
Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou une apparence physique anormale avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, n'administrez pas le vaccin.

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 RENOUELEMENT 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

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

ANNEXE II

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

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

Nom et adresse du fabricant des principes actifs d'origine biologique

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Parc de la Noire Epine
Avenue Fleming 20
1300 Wavre
Belgique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

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

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

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

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

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

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

Non applicable.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

1 SERINGUE PREREMPLIE SANS AIGUILLE
10 SERINGUES PREREMPLIES SANS AIGUILLE
50 SERINGUES PREREMPLIES SANS AIGUILLE
1 SERINGUE PREREMPLIE AVEC 1 AIGUILLE
10 SERINGUES PREREMPLIES AVEC 10 AIGUILLES
1 SERINGUE PREREMPLIE AVEC 2 AIGUILLES
10 SERINGUES PREREMPLIES AVEC 20 AIGUILLES

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 EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (0,5 ml) :
Virus de l'hépatite A (inactivé)^{1,2} 360 unités ELISA
Antigène de surface de l'hépatite B^{3,4} 10 microgrammes

¹Produit sur cellules humaines diploïdes (MRC-5)

²Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté

0,025 milligramme Al³⁺

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

⁴Adsorbé sur phosphate d'aluminium

0,2 milligramme Al³⁺

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie
1 dose (0,5 ml)

10 seringues préremplies
10 x 1 dose (0,5 ml)

50 seringues préremplies
50 x 1 dose (0,5 ml)

1 seringue préremplie + 1 aiguille
1 dose (0,5 ml)

10 seringues préremplies + 10 aiguilles
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 seringue préremplie + 2 aiguilles

1 dose (0,5 ml)

10 seringues préremplies + 20 aiguilles
10 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intramusculaire.
Agiter avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : MM/AAAA

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

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

EU/1/97/029/001 - boîte de 1 (sans aiguille)
EU/1/97/029/002 - boîte de 10 (sans aiguille)
EU/1/97/029/008 - boîte de 50 (sans aiguille)
EU/1/97/029/006 - boîte de 1 (avec 1 aiguille)
EU/1/97/029/007 - boîte de 10 (avec 10 aiguilles)
EU/1/97/029/009 - boîte de 1 (avec 2 aiguilles)

EU/1/97/029/010 - boîte de 10 (avec 20 aiguilles)

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Twinrix Enfant, suspension injectable
Vaccin HAB
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP :

4. NUMERO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

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

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

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

Cette notice a été écrite en supposant que la personne qui reçoit le vaccin soit celle qui la lit, mais le vaccin peut être administré à des adolescents et à des enfants, de sorte que vous pourriez être amené à la lire pour votre enfant.

Que contient cette notice :

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

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

Twinrix Enfant est un vaccin utilisé chez l'enfant et l'adolescent de 1 an à 15 ans inclus pour prévenir 2 maladies : l'hépatite A et l'hépatite B. Ce vaccin agit en stimulant la production par l'organisme d'anticorps protecteurs contre ces maladies.

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

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

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

Twinrix Enfant ne doit pas être administré si

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

- à la néomycine.

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

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

Avertissements et précautions

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

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

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

Autres médicaments et Twinrix Enfant

Twinrix Enfant peut être administré, lors de la même consultation, en même temps que le vaccin Papillomavirus Humain (HPV) sur un site d'injection différent (un autre membre de votre corps comme un autre bras par exemple).

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce vaccin.

Le passage de Twinrix Enfant dans le lait n'est pas connu, cependant le vaccin ne devrait pas causer de problèmes chez les nourrissons allaités.

Twinrix Enfant contient de la néomycine et du sodium

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

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

3. Comment est administré Twinrix Enfant ?

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

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

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

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

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

Le médecin administrera Twinrix Enfant sous forme d'une injection dans la partie supérieure du bras ou dans la cuisse de votre enfant.

Le vaccin ne doit jamais être administré dans une veine.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Les effets indésirables qui peuvent survenir sont les suivants :

Les effets indésirables qui peuvent survenir pendant les études cliniques ou lors de l'utilisation en routine du vaccin monovalent contre l'hépatite A, contre l'hépatite B ou avec la formulation Twinrix Adulte.

Très fréquent (pouvant survenir pour plus d'1 dose de vaccin sur 10) : douleur et rougeur au point d'injection.

Fréquent (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 10) : somnolence, maux de tête, nausée, perte d'appétit, gonflement ou ecchymose au site d'injection, malaise, fatigue, fièvre égale ou supérieure à 37,5°C, irritabilité.

Peu fréquent (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 100) : diarrhée, vomissements, douleur d'estomac, éruption cutanée, douleurs musculaires, infection des voies respiratoires hautes.

Rare (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 1 000) : gonflement des ganglions au niveau des aisselles ou de l'aîne (lymphadénopathie), sensations vertigineuses, perte de la sensibilité cutanée à la douleur et au toucher (hypoesthésie), picotements (paresthésie), urticaire, démangeaison, douleurs articulaires, baisse de la pression artérielle, syndrome pseudo-grippal (température élevée, maux de gorge, nez qui coule, toux et frissons).

Très rare (pouvant survenir jusqu'à 1 dose de vaccin sur 10 000) : diminution des plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignement ou de bleus (thrombocytopénie), taches violettes ou marron rouge sur la peau (purpura thrombocytopénique), inflammation ou infection du cerveau (encéphalite), maladie du cerveau (encéphalopathie), inflammation des nerfs (névrite), engourdissement ou faiblesse au niveau des bras et des jambes (neuropathie), paralysie, convulsions, gonflement du visage, de la bouche ou de la gorge (oedème de Quincke), taches violettes ou marron rouge (lichen plan), éruption cutanée grave (érythème polymorphe), douleur et gonflement articulaire, faiblesse musculaire, infection autour du cerveau à l'origine de maux de tête sévères avec une raideur du cou et une sensibilité à la lumière (méningite), inflammation de vaisseaux sanguins (vascularite), résultats anormaux des tests hépatiques, sclérose en plaques, inflammation de la moelle épinière (myélite), affaissement de la paupière et relâchement des muscles sur un côté du visage (paralysie faciale), inflammation temporaire des nerfs, provoquant douleur, faiblesse et paralysie des extrémités et progressant souvent jusqu'aux muscles respiratoires et du visage (syndrome de Guillain-Barré), atteinte du nerf de l'oeil pouvant entraîner une baisse ou perte de la vision (névrite optique), douleur, picotements et sensation de brûlure immédiats au site d'injection.

Des réactions allergiques graves (anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes et pseudo maladie sérique) peuvent également survenir très rarement (jusqu'à 1 dose de vaccin sur 10 000).

Les signes de réactions allergiques graves peuvent être : éruptions cutanées pouvant être

accompagnées de démangeaisons ou de cloques, gonflement des yeux et du visage, difficulté à respirer ou à avaler, chute soudaine de la pression artérielle et perte de connaissance. De telles réactions peuvent survenir avant de quitter le cabinet du médecin. Cependant, si vous ressentez n'importe lequel de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin en urgence.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Twinrix Enfant

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

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

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

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

Ne pas congeler. La congélation détruit le vaccin.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Twinrix Enfant

- Les substances actives sont :

Virus de l'hépatite A (inactivé) ^{1,2}	360 unités ELISA
Antigène de surface de l'hépatite B ^{3,4}	10 microgrammes

¹Produit sur cellules humaines diploïdes (MRC-5)

²Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté 0,025 milligramme Al³⁺

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

⁴Adsorbé sur phosphate d'aluminium 0,2 milligramme Al³⁺

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

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

Suspension injectable en seringue préremplie.

Twinrix Enfant est une suspension blanche, légèrement laiteuse.

Twinrix Enfant est disponible en seringue préremplie de 1 dose, sans aiguille ou avec aiguille(s) séparée(s), en boîtes de 1, 10 et 50.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел. +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.

Lietuva

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel. +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA

Sími: +354 535 7000

Tel.: +421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

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

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

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

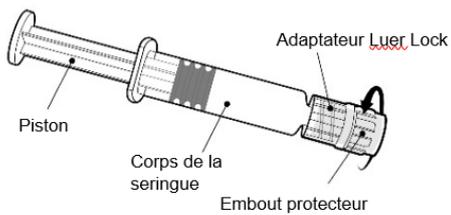
Remettre le vaccin en suspension afin d'obtenir une suspension trouble blanche homogène

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

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

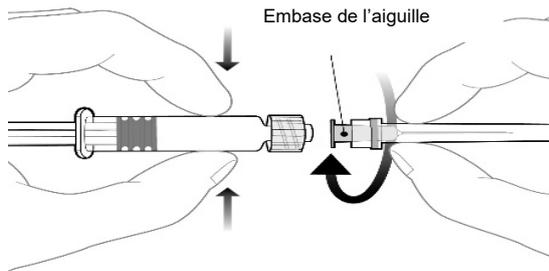
Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de toute particule étrangère et/ou une apparence physique anormale avant administration. Dans l'un ou l'autre de ces cas, n'administrez pas le vaccin.

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.