



GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG D-80700 München

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Prinzregentenplatz 9
D-81675 München

Tel. +49 (0) 89 360 44-0
Fax +49 (0) 89 360 44-8000
www.glaxosmithkline.de

Med Info & Service Center
Montag – Freitag 8 bis 18 Uhr

Tel. 0800 1 22 33 55
Fax 0800 1 22 33 66

e-mail: service.info@gsk.com
e-mail: medizin.info@gsk.com

3. April 2018

Informationsschreiben zu undichten Spritzen bei einigen GSK-Impfstoffen

Folgende Produkte sind betroffen: Boostrix, Boostrix Polio, Encepur Erwachsene, Encepur Kinder, Engerix-B Erwachsene, Engerix-B Kinder, Fendrix, Havrix 1440, Havrix 720 Kinder, Infanrix, Infanrix IPV+Hib, Infanrix hexa, Tetanol pur, Twinrix Erwachsene, Twinrix Kinder

Sehr geehrte Damen und Herren,

GlaxoSmithKline Biologicals SA (GSK) möchte Sie in Absprache mit der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency (EMA)) und dem Paul-Ehrlich-Institut über folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

- Während der Impfstoffvorbereitung (Rekonstitution) oder Impfstoffverabreichung ist bei einigen Impfstoffen von GSK eine Undichtigkeit der Spritzen aufgetreten (siehe Abbildung 1).
- In Europa liegt die Häufigkeit bei 2,6 von 100.000 vertriebenen Impfstoffdosen. In den 5 Ländern mit den meisten Berichten liegt die Häufigkeit zwischen 2-10 pro 100.000 Dosen. Allerdings ist die genaue Häufigkeit nicht bekannt und kann deshalb auch höher sein.
- Die Sterilität des Impfstoffes ist durch die Undichtigkeit der Spritzen nicht beeinträchtigt.
- Das potentielle Risiko im Zusammenhang mit dem Austreten des Impfstoffes aus der undichten Spritze könnte theoretisch zu einer Unterdosierung führen, sodass die zu impfende Person nach einer Impfung nicht ausreichend vor einer Erkrankung geschützt ist.

Die Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten von GSK vom 14. Dezember 2017 ergab jedoch keine Hinweise, dass die beobachtete Undichtigkeit der Spritzen zu einem Impfversagen (mangelnde Wirksamkeit) oder irgendwelchen anderen Sicherheitsbedenken für die zu impfende Person geführt hat.

- **Falls eine Undichtigkeit während der Rekonstitution von lyophilisierten Impfstoffen auftritt, sollte die betroffene Spritze verworfen werden.**
- **Falls eine Undichtigkeit während der Verabreichung des Impfstoffes festgestellt wird, kann der Arzt/die Ärztin entscheiden, ob die zu impfende Person, die weniger als die Standarddosis erhalten hat, erneut geimpft werden sollte. Der Arzt/die Ärztin sollte dabei den potentiellen Nutzen ei-**

nes erhöhten Schutzes bei der erneuten, vollständigen Verabreichung des Impfstoffes, das potentielle Risiko von Nebenwirkungen nach erneuter Verabreichung und das potentielle Risiko eines verminderten Impfschutzes, wenn die zu impfende Person nicht erneut geimpft wird, berücksichtigen.

- Der behandelnde Arzt/die Ärztin sollte den lokalen Empfehlungen zum Umgang mit einer möglichen Unterdosierung des Impfstoffes folgen.
- Ärzte werden gebeten, Reklamationen zur Produktqualität, Medikationsfehler und den Verdacht auf mögliche Nebenwirkungen zu melden (siehe unten Meldung von Reklamationen und unerwünschten Ereignissen in Verbindung mit undichten Spritzen).

Hintergrund zum Auftreten von undichten Spritzen

Seit Juli 2015 hat GSK eine erhöhte Anzahl an Meldungen von undichten Spritzen mit einem Keramikbeschichteten Konus (ceramic coated tip, CCT-Spritzen) an der Verbindungsstelle von Spritzen-Konus und Nadel-Ansatzpunkt bei der Impfstoffvorbereitung und -verabreichung festgestellt.

Die Undichtigkeit trat an der Verbindungsstelle der Nadel und der Spritze während der Anwendung auf (siehe Abbildung 1) und ist nicht auf eine bereits vor der Anwendung vorliegende Undichtigkeit der Spritze zurückzuführen.

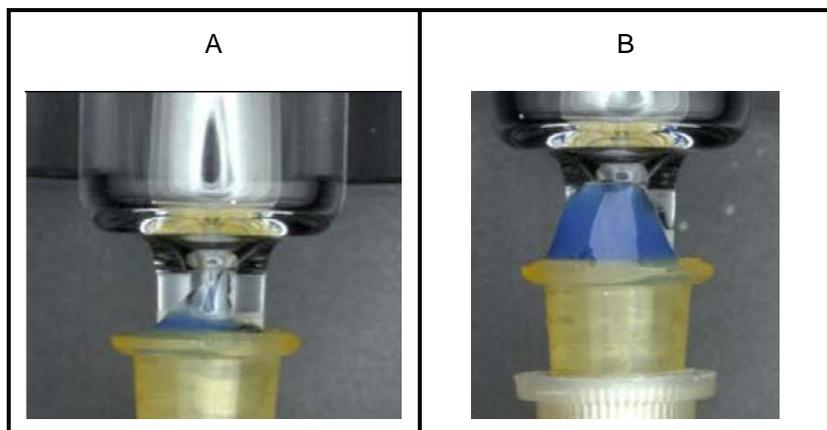


Abbildung 1: Beispiele für unterschiedliche Volumenverluste (blau gefärbter Bereich)

Basierend auf Literaturdaten, Untersuchungen des Spritzen-Herstellers und praxisbezogenen Tests können die Volumenverluste zwischen etwa 10 µl (Bild A) und 50 µl (Bild B) variieren.

Im Extremfall könnte das Austreten eines Tropfens zu einem möglichen Volumenverlust von 100 µl oder mehr führen.

GSK hat korrektive Maßnahmen mit den Spritzen-Herstellern implementiert und seit Januar 2018 verbesserte Spritzen bei der Herstellung seiner Impfstoffe eingeführt. Sowohl die verbesserten als auch die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Spritzen werden voraussichtlich bis Ende 2019 auf dem Markt sein, wobei der Anteil der betroffenen (undichten) Spritzen sich bis gegen Ende 2019 zunehmend verringern wird bzw. diese Spritzen bis dahin ganz aufgebraucht sein werden.

Informationen zur möglichen Unterdosierung

Relevante Daten zur Verabreichung geringerer Antigendosen sind für die Impfstoffe Havrix, Engerix and Fendrix (1-2) vorhanden. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Verabreichung der Hälfte der notwendigen Antigen-Dosis von Engerix oder Havrix die Seroprotektion oder Seropositivität nicht beeinflussen. Da die Wahrscheinlichkeit sehr gering ist, dass die zu impfende Person aufgrund einer undichten Spritze nur die Hälfte der erforderlichen Impfdosis erhalten hat, wird kein Einfluss auf die Seroprotektion/Seropositivität nach der Impfung erwartet.



Der potentielle Einfluss der Verabreichung einer reduzierten Antigendosis von Fendrix bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (End stage renal disease (ESRD)) kann nicht beurteilt werden, da keine Dosisfindungsstudien in dieser Patientenpopulation durchgeführt wurden.

Für Twinrix liegen zwar keine Dosisfindungsstudien vor, jedoch konnte gezeigt werden, dass die Immunantwort der zwei Antigene im Twinrix-Impfstoff vergleichbar war mit derjenigen nach Impfung mit den monovalenten Impfstoffen Havrix and Engerix (3), für die Daten bezüglich der Gabe geringerer Antigenmengen vorliegen.

Für alle anderen Impfstoffe, die möglicherweise von undichten Spritzen betroffen sind, ist es nicht möglich, eine Aussage über die möglichen Auswirkungen einer Unterdosierung auf die Seroprotektion/Seropositivität zu treffen. Bei Impfstoffen, die in einem Mehrfachdosis-Schema (2-3 Dosen zur Grundimmunisierung plus Auffrischimpfung) verabreicht werden, ist es jedoch höchst unwahrscheinlich, dass jede Dosis mit einer undichten Spritze verabreicht wird.

Zusätzliche Informationen zu Empfehlungen bei Unterdosierungen

Für den Fall, dass keine lokalen Empfehlungen vorliegen, können die folgenden Empfehlungen des amerikanischen CDCs (Center for Disease Control and Prevention), der englischen PHE (Public Health England) oder der WHO (World Health Organization) in Betracht gezogen werden:

- Gemäß der CDC-Richtlinien wird empfohlen, dass „jede Impfung bei der weniger als die Standarddosis verwendet wurde, nicht gezählt wird, und dass die betreffende Person altersgemäß erneut geimpft werden sollte, es sei denn die serologische Testung hat eine adäquate Immunantwort gezeigt. Bei einer partiellen Gabe eines parenteralen Impfstoffes aufgrund einer undichten Spritze oder Nadel, sollte die Impfdosis wiederholt werden“ (9).
- Gemäß der englischen PHE wird empfohlen, dass „Patienten, die Impfstoffe in geringerer als der empfohlenen Dosis bekommen haben, eine Wiederholungsimpfung erhalten sollten, da diese Impfdosis möglicherweise nicht ausreichend war, um eine vollständige Immunantwort hervorzurufen. Idealerweise sollte die Impfung am selben Tag wiederholt werden. Ist es nicht möglich, die Impfung am selben Tag zu wiederholen, sollten Lebendimpfstoffe mit einem Mindestabstand von 4 Wochen zur fehlerhaften Dosis wiederholt verabreicht werden. Inaktivierte Impfstoffe sollten sobald wie möglich wiederholt verabreicht werden.“ (10).
- In den 2015 veröffentlichten Empfehlungen der WHO zu unterbrochenen oder verzögerten Impfschemata wird für DTP-Kombinationsimpfstoffe sowie Masern-, Tollwut-, Mumps- und Varizellen-Impfstoffe empfohlen, dass „Impfschema fortzusetzen ohne die vorangegangene Dosis zu wiederholen, wobei die Auffrischimpfung immer gegeben werden sollte“ (11).

Information zu einer möglichen Überdosierung

Im Hinblick auf ein mögliches Risiko einer Überdosierung im Fall einer Wiederholungsimpfung sind gemäß der zur Verfügung stehenden Daten zu Infanrix, Infanrix-IPV+Hib, Boostrix, Boostrix Polio, Twinrix (4-8), die berichteten Nebenwirkungen vergleichbar mit denen nach Verabreichung der Standarddosis.



Meldung von Reklamationen und unerwünschten Ereignissen in Verbindung mit undichten Spritzen

GSK möchte die Wichtigkeit der Meldung von Produktreklamationen, einschließlich undichter Spritzen, als ein wichtiges Element zur kontinuierlichen Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen betonen.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind deshalb dazu aufgerufen, Reklamationen zur Produktqualität, Medikationsfehler und den Verdacht auf mögliche Nebenwirkungen zu melden an einen der folgenden Ansprechpartner:

- **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**, Informations- & Service-Center, 80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55; Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com, <http://www.glaxosmithkline.de>
- **Paul-Ehrlich-Institut**, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel.:0049 6103 77 0, Fax: 0049 6103 77 1234, Website:
www.pei.de
- **Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft**
E-Mail: phv@akdae.de, Tel.: 030 400 456 500; Fax: 030 400 456 555

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, können Sie sich gerne an unsere oben genannte Service-Telefonnummer wenden.

Bitte leiten Sie dieses Schreiben gegebenenfalls auch an Ihre Kolleginnen und Kollegen weiter.

Mit freundlichen Grüßen

i.V. Dr. med. Jens Vollmar
Leiter Med. Fachbereich Impfstoffe,
Reise- und Tropenmedizin
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

i.V. Dr. André Pröfrock
Stufenplanbeauftragter Medizin
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Quellenangaben:

- (1) DoFs 2016N286147_00, 2016N286148_00 and 2016N286149_00 GSK data on file.
- (2) Innis B, Snitbhan R, Kunasol P et al., J. Protection Against Hepatitis A by an Inactivated Vaccine JAMA. 1994;271(17):1328-1334.
- (3) Van Damme P, Van Herck K. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine, Expert Rev. 2004 Jun;3(3):249-67.
- (4) GDS Infanrix™-IPV+Hib version 012.
- (5) GDS Infanrix™ version 014
- (6) GDS Boostrix™ Version 009.
- (7) Boostrix-IPV (Boostrix Polio) SmPC- <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28679>
- (8) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000129/WC500044248.pdf Twinrix European SPC, Last accessed 06/Feb/2017
- (9) CDC, accessible at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html#nonstandard> Last accessed: 06/Feb/2017.
- (10) UK Public Health England: Vaccine incident guidance Actions to take in response to vaccine errors. March 2012 https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/326417/Vaccine_Incident_Guidance.pdf Last accessed: 06/Feb/2017.
- (11) WHO recommendations for interrupted or delayed immunization schedules – summary of WHO position papers, update 27 February 2015 accessible: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table3.pdf?ua=1 Last accessed: 06/Feb/2017