



Zagreb, 29.03.2018. g.

GlaxoSmithKline d.o.o.
Ulica Damira Tomljanovića Gavrana 15
10020 Zagreb
Croatia

T +385 1 6051 999
F +385 1 6051 996
www.glaxosmithkline.hr

Pismo zdravstvenim radnicima o istjecanju cjepiva iz štrcaljki nekoliko različitih cjepiva tvrtke GlaxoSmithKline Biologicals

[Tedivax, Encepur (za odrasle i za djecu) Tetanol Pur, Td-pur, Twinrix (Adult i Paediatric), Ambirix, Boostrix, Boostrix IPV, Infanrix, Infanrix IPV, Infanrix IPV+Hib, Infanrix hexa, Varilrix, Priorix, Priorix-Tetra, Havrix, Engerix, Typherix, Hepatyrix, Fendrix, Menjugate KIT Lyo and Menitorix]

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) GlaxoSmithKline Biologicals SA (GSK) Vas želi informirati o sljedećem:

Sažetak

- Istjecanje otopine iz štrcaljki nekoliko različitih cjepiva zabilježeno je tijekom pripreme cjepiva za primjenu ili same primjene (slika 1).
- Stopa zabilježenog istjecanja u Europi iznosi 2,6 na 100.000 distribuiranih doza (raspon od 2 do 10 na 100.000 doza u 5 zemalja s najvećim brojem prijava), iako precizna učestalost istjecanja nije poznata i mogla bi biti i viša od navedene.
- Istjecanje cjepiva iz štrcaljki ne predstavlja opasnost po pitanju sterilnosti otopine.
- Potencijalni rizik vezan uz istjecanje cjepiva je subdoziranje zbog kojeg bi, teoretski, cijepljene osobe mogle ostati neadekvatno zaštićene od bolesti protiv koje se cijepi.

Međutim, pregledom farmakovigilancijskih podataka tvrtke GSK počevši od 14.12.2017. g. nije nađeno dokaza koji bi upućivali da je zamijećeno istjecanje cjepiva iz štrcaljki dovelo do izostanka zaštitnog učinka cjepiva ili bilo kojeg drugog sigurnosnog problema.

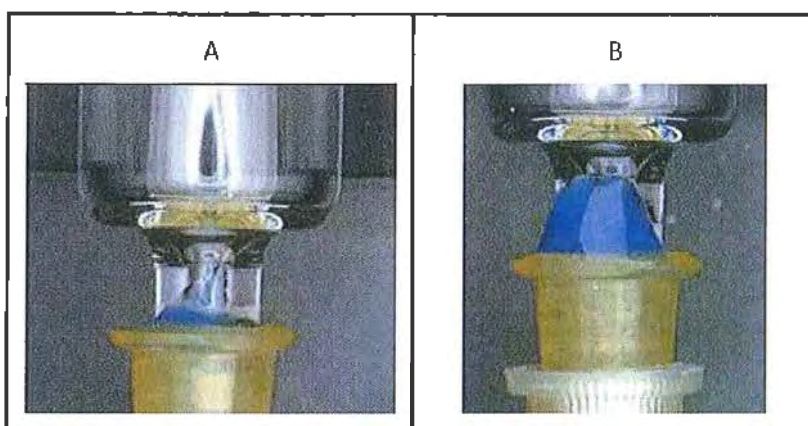
- **Ako do istjecanja cjepiva dođe tijekom rekonstitucije liofilizata, takvu štrcaljku treba baciti.**
- **Ako do istjecanja cjepiva dođe prilikom injiciranja cjepiva, zdravstveni radnik može odlučiti hoće li ponovo cijepiti osobe koje su primile manju dozu od standardne ili ne. Zdravstveni radnici bi pri tom trebali uzeti u obzir potencijalnu korist od povećane zaštite ponovljenom primjenom pune doze, mogući rizik od nuspojava uzrokovanih primjenom ponovljene doze, te potencijalni rizik smanjene zaštite u osoba koje nisu ponovo cijepljene.**
- Zdravstveni radnici bi trebali slijediti lokalne preporuke o postupanju u slučajevima sumnje na primjenu manje doze cjepiva od preporučene.

- Zdravstveni radnici se potiču na prijavljivanje neispravnosti u kakvoći proizvoda, medicinskih pogrešaka i sumnji na nuspojave (vidjeti odjeljak 'Poziv na prijavljivanje nuspojave').

Dodatne informacije

Od srpnja 2015. g. GSK je zabilježio porast broja prijava istjecanja cjevica iz štrcaljki čiji vrh ima keramički premaz (engl. *Ceramic Coated Tip, CCT*) na mjestu gdje se vrh štrcaljke spaja s nastavkom igle, a koja se pojavljuju tijekom pripreme cjevica za primjenu ili same primjene.

Do istjecanja dolazi tijekom korištenja, na samom spoju igle i štrcaljke (slika 1.) i ono nije posljedica oštećenja štrcaljke prije upotrebe.



Slika 1: Primjeri gubitka različitog volumena otopine (plava kapljica)

Na temelju podataka iz literature, istrage provedene nad dobavljačem štrcaljki i rezultata praktičnog testiranja, gubitak volumena otopine se procjenjuje da iznosi između 10 μ l (slika A) i 50 μ l (slika B).

U ekstremnom slučaju gubitka cijele kapljice (tj. kapanja) potencijalno bi došlo do gubitka od najmanje 100 μ l otopine.

Dobavljači štrcaljki tvrtke GSK su proveli korektivne radnje, te je GSK od siječnja 2018. g.: u proizvodnji cjevica počeo koristiti poboljšane štrcaljke. I poboljšane i trenutno postojeće štrcaljke će se paralelno nalaziti na tržištu do kraja 2019. g., pri čemu će se broj incidentom zahvaćenih štrcaljki progresivno smanjivati, te se očekuje da bi do kraja 2019. g. mogle biti iskorištene sve štrcaljke koje su na tržištu u ovom trenutku.

Informacije o potencijalnom smanjenom doziranju cjevica

Za cjevica Havrix, Engerix i Fendrix dostupni su podaci o primjeni cjevica sa smanjenim udjelom antigena⁽¹⁻²⁾. Dostupni podaci ukazuju na to da primjena polovične doze antigena cjevica Engerix ili Havrix neće utjecati na serozaštitu ili seropozitivnost. Kako je vjerojatnost istjecanja koje bi dovelo do primjene polovične doze cijepljeniku vrlo mala, ne očekuje se da bi istjecanje cjevica iz CCT štrcaljki utjecalo na postignutu serozaštitu/seropozitivnost nakon cijepljenja.

Mogući utjecaj smanjenog sadržaja antigena prilikom cijepljenja s cjevicom Fendrix u bolesnika u terminalnoj fazi zatajenja bubrega nije moguće procijeniti obzirom da se ispitivanje raspona doza nije provodilo u toj skupini bolesnika.

Iako za cjevica Twinrix i Ambirix nisu dostupna ispitivanja raspona doza, dokazano je da je imunološki odgovor na dva antigena sadržana u cjevici Twinrix najmanje jednako dobar kao i onaj nakon cijepljenja monovalentnim cjevicama Havrix i Engerix⁽³⁾, za koje su dostupni podaci o primjeni smanjenog sadržaja antigena.

Za ostala potencijalno zahvaćena cjepiva nije moguće procijeniti vjerojatni utjecaj subdoziranja na serozaštitu/seropozitivnost. Međutim, za cjepiva koja se doziraju kroz ciklus (2-3 doze primarnog cijepjenja i docjepljivanje), malo je vjerojatno da će svaka doza biti primijenjena štrcaljkom iz koje istječe cjepivo.

Dodatne informacije o preporukama u slučaju subdoziranja cjepiva

U slučaju da lokalne preporuke ne postoje, mogu se razmotriti sljedeće preporuke Centra za kontrolu i prevenciju bolesti SAD-a (engl. *US Centers for Disease Control and Prevention, CDC*), Državne agencije za javno zdravstvo Velike Britanije (engl. *Public Health England, PHE*) i Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

- o U smjernicama CDC-a preporuka je da „svako cijepjenje dozom manjom od standardne treba zanemariti i osobu ponovno cijepiti sukladno njezinoj dobi, osim ako serološko testiranje ne pokaže da se razvio dovoljno dobar odgovor. Ako se zbog istjecanja cjepiva iz štrcaljke ili igle primijeni samo dio parenteralne doze, dozu treba ponovno primijeniti“.⁽⁴⁾
- o U preporukama koje je izdao PHE navodi se da „kod primjene cjepiva u dozi manjoj od preporučene cijepjenje treba ponoviti jer doza koju je osoba primila možda neće biti dovoljna da izazove puni imunološki odgovor. Idealno bi bilo cijepjenje ponoviti istoga dana. Ako to nije moguće, primjenu živih cjepiva treba ponoviti nakon minimalno četiri tjedna od primjene nedovoljne doze. Primjenu inaktiviranih cjepiva treba ponoviti što je prije moguće“.⁽⁵⁾
- o Prema preporukama SZO-a iz 2015. godine za slučajeve prekida ili odgode ciklusa cijepjenja, kod primjene kombiniranih DTP cjepiva te cjepiva protiv ospica, bjesnoće, zaušnjaka i varicele „potrebno je nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu, bez ponavljanja prethodne doze; međutim, uvijek se mora primijeniti doza docjepljivanja“.⁽⁶⁾

Informacije o mogućem predoziranju

Vezano uz potencijalni rizik prekomjernog doziranja u slučaju ponovnog cijepjenja, prema dostupnim podacima za cjepiva kao što su Infanrix, Infanrix-IPV, Infanrix-IPV+Hib, Boostrix, Boostrix Polio, Twinrix/Ambirix i Priorix⁽⁷⁻¹³⁾, prijavljene nuspojave su bile slične onima prijavljenim nakon primjene standardne doze.

Poziv na prijavljivanje nuspojave

GSK bi želio naglasiti važnost prijavljivanja neispravnosti u kakvoći proizvoda, uključujući i istjecanje cjepiva iz štrcaljki kao važnog elementa u praćenju sigurnosti njihove primjene. Stoga se zdravstvene radnike potiče da prijave svaku neispravnost u kakvoći lijekova, kao i medikacijske pogreške ili sumnju na nuspojave.

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojave koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „Dodatni komentari“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

U slučaju dodatnih pitanja ili potrebe za dodatnim informacijama molimo Vas da se obratite lokalnom GSK uredu:

GlaxoSmithKline d.o.o, Ulica Damira Tomljanovića Gavrana 15, 10020 Zagreb, tel: 01/ 605 1999.

E-mail za prijavu neispravnosti u kakvoći: cro.qacomplaints@gsk.com

E-mail za medicinske upite: cro.med-info@gsk.com

E-mail za prijavu nuspojava: cro.nuspojave@gsk.com

S poštovanjem,



Mirella Sharma, dr. med.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju

GlaxoSmithKline d.o.o.

Prilog

Literature reference:

- (1) DoFs 2016N286147_00, 2016N286148_00 i 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) CDC: Vaccine administration. In: The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition (2015). Dostupno na: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html>. Zadnje pristupljeno: 06.02.2018.
- (5) UK Public Health England: Vaccine incident guidance: Actions to take in response to vaccine errors. March 2012. Dostupno na: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/326417/Vaccine_Incident_Guidance.pdf. Zadnje pristupljeno: 06.02.2018.
- (6) WHO recommendations for interrupted or delayed immunization schedules – summary of WHO position papers, update 27 February 2015. Dostupno na: http://www.who.int/immunization/policy/immunization_routine_table3.pdf?ua=1. Zadnje pristupljeno: 06.02.2018.
- (7) Sažetak opisa svojstava lijeka/cjepiva Infanrix. Dostupno na: www.halmed.hr. Zadnje pristupljeno: 26.02.2018.
- (8) Sažetak opisa svojstava lijeka/cjepiva Infanrix-IPV. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5535>. Zadnje pristupljeno: 06.02.2018.
- (9) Sažetak opisa svojstava lijeka/cjepiva Infanrix-IPV+Hib. Dostupno na: www.halmed.hr. Zadnje pristupljeno: 26.02.2018.
- (10) Sažetak opisa svojstava lijeka/cjepiva Boostrix. Dostupno na: <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/3118>. Zadnje pristupljeno: 06.02.2018.
- (11) Sažetak opisa svojstava lijeka/cjepiva Boostrix-IPV. Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5302>. Zadnje pristupljeno: 06.02.2018.
- (12) Sažetak opisa svojstava lijeka/cjepiva Twinrix. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000112/human_med_001116.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Zadnje pristupljeno: 26.02.2018.
- (13) Sažetak opisa svojstava lijeka/cjepiva Priorix. Dostupno na: www.halmed.hr. Zadnje pristupljeno: 26.02.2018.