

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

30 Marzo 2018

Perdita di liquido dalla siringa in alcuni vaccini GSK

Vaccini in commercio in Italia: Boostrix, Boostrix IPV (PolioBoostrix), Infanrix, Infanrix IPV (PoliInfanrix), Infanrix hexa, Varilrix, Priorix, Priorix-Tetra, Havrix, Egerix, Twinrix (adulto e pediatrico), Fendrix.

Vaccini non in commercio in Italia: Infanrix IPV+Hib, Ambirix, Typherix, Hepatyrix, Menjugate KIT Lyo, Menitorix, Tedivax, Encepur (adulto e pediatrico), Tetanol Pur, Td-pur.

Gentile Dottoressa, Gentile Dottore,
GlaxoSmithKline Biologicals SA (GSK), in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desidera informare gli Operatori Sanitari di quanto segue:

Sintesi

- Durante la preparazione o la somministrazione di alcuni vaccini, sono state osservate perdite di liquido dalla siringa (Figura 1).
- In Europa il tasso di osservazione di tale evento è di 2.6 per 100.000 dosi distribuite, con un range da 2 a 10 per 100.000 dosi riscontrato nei 5 paesi con il più alto tasso di segnalazione, sebbene la frequenza esatta di perdita di liquido non sia nota e quindi potrebbe essere più alta.
- La perdita non rappresenta un problema per la sterilità del vaccino.
- Il rischio potenziale associato alla fuoriuscita del vaccino dalla siringa è che la perdita possa risultare, in teoria, in un sotto-dosaggio, lasciando i soggetti non adeguatamente protetti dalla malattia dopo l'immunizzazione.

Tuttavia, la revisione dei dati di farmacovigilanza condotta da GSK fino al 14 dicembre 2017, non mostra alcuna evidenza che la perdita osservata abbia causato il fallimento della vaccinazione (mancanza di efficacia) o qualsiasi altra questione di sicurezza per il paziente.

- **SE LA PERDITA VIENE IDENTIFICATA PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE, la siringa impattata deve essere scartata.**
- **SE LA PERDITA AVVIENE NEL CORSO DELLA SOMMINISTRAZIONE, l'operatore sanitario può decidere se rivaccinare le persone a cui è stata somministrata una dose inferiore alla dose standard. Gli Operatori Sanitari devono valutare attentamente il potenziale beneficio di aumentare la protezione somministrando una dose intera ripetuta, il potenziale rischio che il paziente vada incontro ad un evento avverso in seguito a somministrazione ripetuta, e il potenziale rischio di una protezione ridotta se il paziente non viene rivaccinato.**
- Gli Operatori Sanitari devono seguire le raccomandazioni specificate nella sezione "Raccomandazioni sulla gestione di sotto-dosaggi" di questa nota informativa
- Gli Operatori Sanitari sono invitati a segnalare eventi riguardanti la qualità dei prodotti, errori medici e sospette reazioni avverse secondo quanto indicato in calce (si veda 'Invito alla segnalazione').

Informazioni di background sui casi di perdite di liquido dalle siringhe

GSK ha osservato, a partire da luglio 2015, un aumento del tasso di segnalazione di perdite di liquido in siringhe con la punta rivestita in ceramica ("Ceramic Coated Tip" - CCT), al punto di connessione della punta della siringa con il mozzo dell'ago, durante la preparazione e la somministrazione del vaccino.

Le perdite si verificavano alla connessione fra la siringa e il mozzo dell'ago al momento dell'uso (vedere Figura 1); ciò non è dovuto alla compromissione dell'integrità della siringa prima dell'uso.

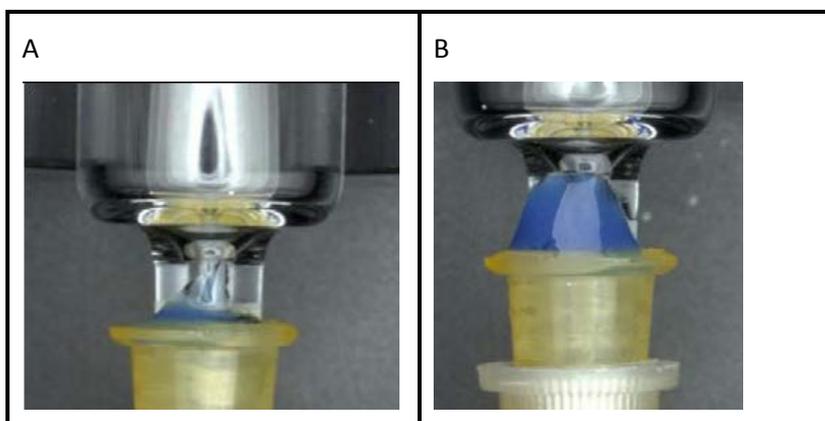


Figura 1: Esempi di perdita di differente volume (area blu)

Sulla base di dati di letteratura, verifiche da parte del produttore delle siringhe e test sperimentali, si stima che la perdita di volume sia compresa fra i 10 µl (A) e i 50 µl (B).

In casi estremi, la dispersione di una goccia può portare potenzialmente ad una perdita di volume di 100 µl o più.

GSK ha messo in atto azioni correttive presso i propri fornitori di siringhe e ha introdotto nuove siringhe nelle operazioni di riempimento fin da gennaio 2018. Sia le nuove siringhe che le precedenti saranno in distribuzione fino alla fine del 2019, con una progressiva diminuzione delle siringhe potenzialmente interessate fino alla fine del 2019, quando si prevede che queste ultime siano state tutte utilizzate.

Informazioni su potenziale sotto-dosaggio

Sono disponibili dati riguardanti la somministrazione di un contenuto inferiore di antigene per i vaccini Havrix, Engerix e Fendrix (1-2). Tali dati suggeriscono che la somministrazione di metà dose di antigene di Engerix o Havrix non ha impatto sulla sieroprotezione o sulla sieropositività. Poiché è molto bassa la probabilità che la fuoriuscita di liquido dia luogo ad una somministrazione di metà della dose richiesta, non ci si aspetta che la perdita abbia un impatto sulla sieroprotezione / sieropositività per i suddetti vaccini.

Non è possibile valutare l'impatto potenziale di un contenuto ridotto di antigene per il vaccino Fendrix in pazienti con insufficienza renale terminale (ESRD) poiché in questa popolazione non è stato condotto uno studio di definizione della dose.

Per quanto riguarda Twinrix/Ambirix, sebbene non siano disponibili studi di definizione della dose, la risposta immunitaria ai due antigeni del vaccino Twinrix è risultata almeno altrettanto buona di quella osservata dopo la vaccinazione con i vaccini monovalenti Havrix e Engerix (3), per i quali sono disponibili dati sulla somministrazione di basso contenuto di antigene.

Per gli altri vaccini potenzialmente interessati, non è possibile valutare il possibile impatto del sotto-dosaggio sulla sieroprotezione / sieropositività. Tuttavia, per i vaccini che vengono somministrati secondo un programma a più dosi (2-3 dosi tra ciclo iniziale di vaccinazione e richiamo), è altamente improbabile che per ciascuna dose somministrata si verifichi una fuoriuscita di liquido dalla siringa.

Ulteriori informazioni e raccomandazioni sulla gestione di sotto-dosaggi

Esistono diverse raccomandazioni internazionali in merito (12, 13, 14). In particolare, si riporta quella del Public Health England del Regno Unito, che raccomanda:

- "Laddove i vaccini siano somministrati ai pazienti in dose inferiore a quella raccomandata, la vaccinazione dovrà essere ripetuta perché le dosi che i pazienti hanno ricevuto potrebbero non essere sufficienti per evocare una risposta immunitaria completa. La vaccinazione dovrebbe idealmente essere ripetuta nello

stesso giorno. Se non è possibile ripetere il vaccino nello stesso giorno, i vaccini vivi dovrebbero essere ripetuti dopo un intervallo minimo di quattro settimane dalla somministrazione della dose errata. I vaccini inattivati dovrebbero essere ripetuti il più presto possibile. "

Informazioni su potenziali sovra-dosaggi

Per quanto riguarda il rischio potenziale di sovradosaggio nel caso di vaccinazione ripetuta, sulla base dei dati disponibili su sovradosaggio di vaccini quali Infanrix, Infanrix-IPV e Infanrix-IPV+Hib (non in commercio in Italia), Boostrix, Boostrix Polio, Twinrix/Ambirix e Priorix (4-11), gli eventi avversi riportati sono risultati simili a quelli riportati per la somministrazione della dose standard.

Invito alla segnalazione

GSK desidera sottolineare l'importanza di segnalare qualsiasi difetto di prodotto, compresa la perdita di liquido, come elemento importante di riscontro per la sicurezza dei vaccini.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

- **L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio-rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.**
- **Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.**
- **La presente Comunicazione viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**

Contatti Azienda:

Per richiesta di chiarimenti o di ulteriori informazioni, è possibile contattare il servizio di Informazione Medica di GlaxoSmithKline S.p.A. al recapito telefonico: 045-9218877 oppure tramite email all'indirizzo:

medicalinformation@gsk.com

Distinti saluti

Il Responsabile del Servizio Scientifico
Dott. Giuseppe Recchia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Via A. Fleming 2
37135 Verona

Riferimenti bibliografici:

- (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) (<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14555>)
- (7) GDS Boostrix™ Version 009.
- (8) Boostrix-IPV SmPC- <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28679>
- (9) [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product_Information/human/000129/WC500044248.pdf](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
- (10) Priorix™ GDS version 013
- (11) GDS Ambirix version 008
- (12) CDC, accessible at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html#nonstandard> Last accessed: 06/Feb/2017.
- (13) 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.
- (14) 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/

PUNTI CHIAVE

- Durante la preparazione o la somministrazione di alcuni vaccini, sono state osservate perdite di liquido dalla siringa con una frequenza stimata di circa 2.6 per 100.000 dosi distribuite.
- La perdita non rappresenta un problema per la sterilità del vaccino e il rischio potenziale associato a questo evento è che la perdita possa risultare, in teoria, in un sotto-dosaggio.
- La perdita consiste nella fuoriuscita di una piccola quantità di liquido dalla connessione tra l'ago e la siringa durante la preparazione o l'effettuazione dell'iniezione (10-50 µl). È stato stimato che questa piccola quantità costituisca una percentuale molto ridotta della dose totale di vaccino.
- La revisione dei dati di farmacovigilanza condotta da GSK fino al 14 dicembre 2017, non mostra alcuna evidenza che la perdita osservata abbia causato il fallimento della vaccinazione (mancanza di efficacia) o qualsiasi altra questione di sicurezza per il paziente
- I vaccini potenzialmente interessati in commercio in Italia sono: **Boostrix, Boostrix IPV (PolioBoostrix), Infanrix, Infanrix IPV (PolioInfanrix), Infanrix hexa, Varilrix, Priorix, Priorix-Tetra, Havrix, Engerix, Twinrix (adulto e pediatrico), Fendrix.**
- Il rispetto delle normali **modalità d'uso della siringa** può limitare la frequenza dell'evento:
 1. Verificare il corretto posizionamento del pistone della siringa.
 2. **Spingere l'ago da utilizzare per la ricostituzione (ancora con la propria copertura) sul cono della siringa con un movimento di torsione (1/4 di giro).**
 3. **Rimuovere la copertura dell'ago con una mano tenendo fermo l'ago sul cono della siringa con l'altra mano per evitare la separazione dell'ago dalla siringa.**
 4. Ricostituire il vaccino.
 5. Rimuovere l'ago utilizzato per la ricostituzione e sostituirlo con l'ago da utilizzare per l'iniezione come descritto ai punti 2 e 3.
 6. Rimuovere le bolle d'aria spingendo il pistone della siringa.
 7. Somministrare il vaccino.

I sette passaggi descritti sopra si applicano ai vaccini combinati che prevedono la ricostituzione della polvere liofilizzata col solvente liquido. Per i vaccini già pronti all'uso si applicano solo i passaggi da 5 a 7.

Perdita identificata prima della somministrazione: GSK raccomanda di scartare la siringa e di segnalare l'evento ai contatti GSK.

Perdita identificata durante la somministrazione: l'operatore sanitario può decidere se ri-vaccinare le persone a cui è stata somministrata una dose inferiore alla dose standard valutando il rischio di una protezione potenzialmente ridotta rispetto a quello di una seconda dose completa. Gli Operatori Sanitari devono inoltre valutare attentamente il potenziale rischio che il paziente vada incontro ad un evento avverso in seguito a somministrazione ripetuta, e il potenziale rischio di una protezione ridotta se il paziente non viene ri-vaccinato.