

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Waver, 30 maart 2018

## Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

**Betreft:** Lekkende spuiten van een aantal vaccins van GSK: Boostrix, Boostrix Polio, Engerix B (volwassenen en Junior), Fendrix, Havrix (volwassenen en Junior), Infanrix hexa, Priorix, Priorix-Tetra, Twinrix (Adult en Paediatric) en Varilrix.

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) willen GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. en GlaxoSmithKline Biologicals s.a./n.v. (GSK) u inlichten over het volgende:

### Samenvatting

- Tijdens de reconstitutie en de toediening van verschillende vaccins hebben zich lekkages voorgedaan (zie Figuur 1).
- De frequentie van de lekken in Europa bedraagt 2,6 per 100.000 verdeelde doses, met een spreiding van 2 tot 10 per 100.000 doses in de 5 landen met hoogste rapportering. De precieze frequentie van de lekken is evenwel niet bekend en zou hoger kunnen zijn.
- Het lekken houdt geen risico in voor de steriliteit.
- Het mogelijke risico van het lekken van het vaccin uit een spuit is dat het theoretisch zou kunnen resulteren in een onderdosering, waardoor de patiënten onvoldoende worden beschermd tegen ziekte na immunisatie.

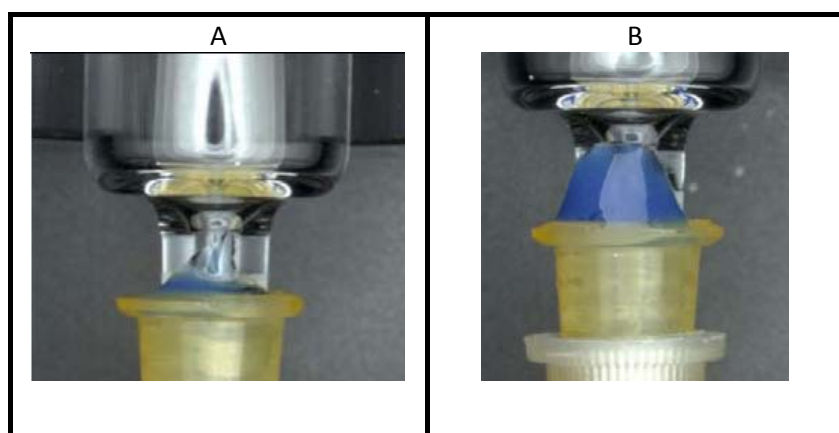
Bij nazicht van de geneesmiddelenbewakingsgegevens van GSK tot en met 14 december 2017 waren er echter geen aanwijzingen van vaccinfalen (onvoldoende werkzaamheid) of andere veiligheidsproblemen als gevolg van lekkages.

- **Als het lekken optreedt tijdens de reconstitutie van gevriesdroogde vaccins moet de spuit in kwestie worden weggegooid.**
- **Als het lekken optreedt tijdens de injectie van het vaccin kan de gezondheidszorgbeoefenaar beslissen om de patiënt die minder dan de standaarddosis heeft gekregen opnieuw te vaccineren. De gezondheidszorgbeoefenaars moeten rekening houden met de mogelijke voordelen van een betere bescherming door toediening van een nieuwe, volledige dosis; met het mogelijke risico op bijwerkingen als gevolg van de nieuwe injectie en met het mogelijke risico op een geringere bescherming als de patiënt niet opnieuw gevaccineerd wordt.**
- Gezondheidszorgbeoefenaars moeten de lokale aanbevelingen met betrekking tot mogelijke onderdosering van vaccins volgen.
- We verzoeken de gezondheidszorgbeoefenaars klachten over de kwaliteit van het product, medicatiefouten en vermoedelijke bijwerkingen te rapporteren (zie "Melden van bijwerkingen").

### **Algemene informatie over de lekkende spuiten**

Begin juli 2015 heeft GSK een verhoogde rapportering van lekkages tijdens de reconstitutie en de toediening van vaccins vastgesteld bij keramisch gecoate spuiten ter hoogte van de verbinding tussen het uiteinde van de spuit en de naaf van de naald.

De lekken deden zich voor tijdens het gebruik bij de connectie tussen de naald en de spuit (zie Figuur 1) en zijn niet te wijten aan een gebrekkige integriteit van de spuit voor gebruik.



**Figuur 1: Voorbeelden van verlies van verschillende volumes (blauwe zone)**  
Op grond van literatuurgegevens, een onderzoek bij de leverancier van de spuiten en praktijktesten, ramen we het volumeverlies op ongeveer 10 µl (Foto A) tot 50 µl (Foto B).  
Een extreem geval met verlies van een druppel zou kunnen leiden tot een volumeverlies van 100 µl of meer.

GSK heeft correctieve acties ondernomen bij zijn spuitleveranciers en gebruikt sinds januari 2018 verbeterde spuiten. Zowel de verbeterde als de huidige spuiten zullen in de handel worden gebracht tot eind 2019. Het percentage spuiten dat zou kunnen lekken, zal tegen het eind van 2019 geleidelijk dalen. Tegen dan wordt verwacht dat de huidige spuiten opgebruikt zijn.

### **Informatie over mogelijke onderdosering**

Er bestaan relevante gegevens over toediening van een lagere hoeveelheid antigen voor Havrix, Engerix B en Fendrix (Ref. 1-2). Volgens die gegevens zal toediening van de helft van de vereiste hoeveelheid antigen van Engerix B of Havrix geen invloed hebben op de seroprotectie of de seropositiviteit. Aangezien de kans dat patiënten maar de helft van de vereiste dosis zouden krijgen als gevolg van lekkage zeer klein is, wordt niet verwacht dat een lek invloed heeft op de seroprotectie/seropositiviteit na vaccinatie.

Het is niet mogelijk om de impact van een lagere hoeveelheid antigen voor Fendrix bij vaccinatie van patiënten met terminale nierinsufficiëntie te beoordelen, aangezien er geen dosisbereikstudie is uitgevoerd in deze patiëntenpopulatie.

Er zijn geen dosisbereikstudies uitgevoerd met Twinrix. Het is evenwel bewezen dat de immunrespons op de twee antigenen in Twinrix minstens even goed is als de immunrespons na toediening van de monovalente vaccins Havrix en Engerix B (Ref. 3). Voor die vaccins zijn er wel gegevens beschikbaar over toediening van een lagere hoeveelheid antigen.

Voor de andere vaccins waarvan de spuiten zouden kunnen lekken, is het niet mogelijk om de impact van onderdosering op de seroprotectie/seropositiviteit te beoordelen. Voor vaccins waarvan meerdere doses worden toegediend (primovaccinatie met 2-3 doses gevolgd door een booster), is het evenwel uitermate onwaarschijnlijk dat elke dosis zal worden toegediend met een lekkende spuit.

### Bijkomende informatie over de aanbevelingen in geval van onderdosering

Als er geen lokale aanbevelingen zijn, kan worden overwogen om de aanbevelingen van de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC), het Britse Public Health England (PHE) en de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) te volgen.

- De CDC bevelen het volgende aan: *“Een vaccinatie met minder dan de standaarddosis mag niet worden meegeteld. De persoon moet opnieuw worden gevaccineerd afhankelijk van de leeftijd, tenzij de respons op het vaccin bij serologisch onderzoek toereikend blijkt te zijn. Als een partiële dosis van een parenteraal vaccin is toegediend wegens lekken van de spuit of de naald, moet de dosis worden herhaald.”* (Ref. 8)
- Public Health England beveelt aan: *“Als minder dan de aanbevolen dosis van een vaccin is toegediend, moet de vaccinatie worden herhaald, omdat de dosis die de patiënt gekregen heeft misschien niet voldoende is om een volledige immuunrespons op te wekken. De vaccinatie wordt het best nog op dezelfde dag herhaald. Als dat niet mogelijk is, moeten levende vaccins minstens vier weken na de incorrecte dosis opnieuw worden toegediend. Geïnactiveerde vaccins moeten zo snel mogelijk opnieuw worden toegediend”* (Ref. 9).
- De WGO (richtlijnen in geval van onderbroken of uitgestelde schema's van 2015) raadt aan *“het vaccinatieschema met DTP of vaccins tegen mazelen, hondsdolheid, bof en varicella te hervatten zonder de vorige dosis te herhalen; de booster dosis moet echter altijd worden gegeven”* (Ref. 10).

### Informatie over mogelijke overdosering

Wat betreft het mogelijke risico op overdosering bij herhaling van het vaccin, waren de bijwerkingen die zijn gerapporteerd na overdosering van vaccins zoals Boostrix, Boostrix Polio, Twinrix en Priorix (Ref. 4-7), vergelijkbaar met deze die gemeld zijn bij normale toediening van het vaccin.

### Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van vaccins Boostrix, Boostrix Polio, Engerix B, Fendrix, Havrix, Infanrix hexa, Priorix, Priorix-Tetra, Twinrix en Varilrix, te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) of via de “papierene gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: [adversedrugreactions@fagg.be](mailto:adversedrugreactions@fagg.be).

Bijwerkingen kunnen ook gemeld worden aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. op het telefoonnummer 010/85.52.00 of per e-mail naar [belgium-safetyreport@gsk.com](mailto:belgium-safetyreport@gsk.com).

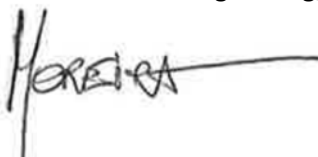
### Vraag voor bijkomende informatie

Als u vragen heeft of bijkomende informatie wenst, kan u contact opnemen met onze dienst 'Medical Information', op het telefoonnummer 010/85.52.00 of via e-mail op [be.medinfo@gsk.com](mailto:be.medinfo@gsk.com).

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiter zijn beschikbaar op de website [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek "BIJSLUITERS en SKP's (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) van geneesmiddelen". Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.

De informatie in deze brief is goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

Met de meeste hoogachting,



Dr Marta Moreira  
Medical Lead Vaccines  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals sa/nv  
Avenue Pascal 2-4-6  
1300 Wavre

### Referenties:

- (1) DoFs 2016N286147\_00, 2016N286148\_00 en 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) Samenvatting van de Productkenmerken Boostrix (<http://bijsluiters.fagg-afmps.be>)
- (5) Samenvatting van de Productkenmerken Boostrix Polio (<http://bijsluiters.fagg-afmps.be>)
- (6) Samenvatting van de Productkenmerken Twinrix Adult en Paediatric (<http://bijsluiters.fagg-afmps.be>)
- (7) Samenvatting van de Productkenmerken Priorix (<http://bijsluiters.fagg-afmps.be>)
- (8) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vaccine recommendations and guidelines of the ACIP (12 July 2017), beschikbaar via <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/administration.html> , Laatst geraadpleegd 07/03/2018 .
- (9) UK Public Health England: Vaccine incident guidance: Actions to take in response to vaccine errors. March 2012, beschikbaar via: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/326417/Vaccine\\_Incident\\_Guidance.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/326417/Vaccine_Incident_Guidance.pdf) Laatst geraadpleegd 07/03/2018.
- (10) World Health Organization (WHO) recommendations for interrupted or delayed immunization schedules (March 2017) – summary of WHO position papers, beschikbaar via: [http://www.who.int/immunization/policy/Immunization\\_routine\\_table3.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table3.pdf?ua=1) Laatst geraadpleegd 07/03/2018.