

Odgovori zabrinutoj majci rujan 2016, cjepivo „6u1“, Infanrix Hexa

1. Vaše se dijete treba docijepiti protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, hepatitisa B i H. influenzae tipa B, cjepivom Infanrix Hexa. Cjepivo nema priloženu Uputu na hrvatskom jeziku jer je Nositelj odobrenja dobio od Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode Suglasnost za izuzećem od obveze da označivanje i Uputa o lijeku budu na Hrvatskom jeziku. Puštanje u promet ove serije cjepiva u Europskoj uniji je odobreno od Njemačkog Paul Ehrlich Instituta, a u Hrvatskoj od Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode. Odgovor o pravnoj odgovornosti Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i o sudskoj nadležnosti u slučaju spora molimo da potražite od HALMED-a. Prijevod Sažetka opisa svojstava lijeka i Upute za to cjepivo, koji su dostupni na mrežnim stranicama Europske agencije za lijekove, a poveznica se nalazi na stranicama HALMED-a istovjetan je originalu.

2. Puni naziv proizvođača tog cjepiva je GlaxoSmithKline. Sastav cjepiva je slijedeći:

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,5 ml) sadržava:

Toksoid difterije¹ ne manje od 30 internacionalnih jedinica (IU)

Toksoid tetanusa¹ ne manje od 40 internacionalnih jedinica (IU)

Bordetella pertussis antigeni

Toksoid pertusisa (PT)¹ 25 mikrograma

Filamentozni hemaglutinin (FHA)¹ 25 mikrograma

Pertaktin (PRN)¹ 8 mikrograma

Površinski antigen virusa hepatitisa B (HBs)^{2,3} 10 mikrograma

Inaktivirani poliovirus (IPV)

tip 1 (Mahoney soj)⁴ 40 D-antigen jedinica

tip 2 (MEF-1soj)⁴ 8 D-antigen jedinica

tip 3 (Saukett soj)⁴ 32 D-antigen jedinice

polisaharid Haemophilus influenzae tip b 10 mikrograma

(poliribozilribitolfosfat, PRP) 3,

konjugiran na toksoid tetanusa kao proteinski nosač otprilike 25 mikrograma

¹adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratirani (Al(OH)₃) 0,5 miligrama Al₃⁺

²proizveden na stanicama kvasca (Saccharomyces cerevisiae) tehnologijom rekombinantne DNA

³adsorbiran na aluminijev fosfat (AlPO₄) 0,32 miligrama Al₃⁺

⁴ umnožen na VERO stanicama

Cjepivo može sadržavati tragove formaldehida, neomicina i polimiksina, koji se koriste u postupku proizvodnje

6.1 Popis pomoćnih tvari

Hib prašak:

bezvodna laktoza

DTP-HBV-IPV suspenzija:

natrijev klorid (NaCl)

medij 199 koji sadržava uglavnom aminokiseline, mineralne soli, vitamine

voda za injekcije

Za ovjerenu izjavu o sastavu od strane proizvođača cjepiva, molimo da se obratite HALMED-u. Za svako cjepivo odobreno u Republici Hrvatskoj, jednako kao i za svaki drugi lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet u RH, odobrene informacije o lijeku dostupne su u obliku sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku. U sažetku opisa svojstava lijeka i u uputi o lijeku naveden je i sastav, odnosno svi sastojci cjepiva kojim će Vaše dijete biti cijepljeno.

Uz podatke o sastavu cjepiva, u navedenim dokumentima obvezno se nalaze i sve druge informacije za liječnika i pacijenta te informacije u svezi sigurnosti primjene cjepiva. Navedeni dokumenti, odnosno poveznice na te dokumente na stranicama Europske agencije za lijekove (u slučaju lijekova koji su odobreni centraliziranim postupkom) javno su dostupni u bazi lijekova na mrežnim stranicama HALMED-a (<http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=lijekovi>). Uputa o lijeku također se nalazi i u svakom pojedinačnom pakiranju cjepiva.

2. Klinička ispitivanja se ne provode od strane zdravstvenih institucija RH za svako cjepivo prije uvoza i puštanja u promet, jer se uvoze i puštaju u promet samo ona cjepiva kod kojih su već provedena potrebna klinička ispitivanja.

3. Za svako cjepivo odobreno u Republici Hrvatskoj, jednako kao i za svaki drugi lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet u RH, odobrene informacije o lijeku dostupne su u obliku sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku. U sažetku opisa svojstava lijeka i u uputi o lijeku naveden je i sastav, odnosno svi sastojci cjepiva kojim će Vaše dijete biti cijepljeno.

Uz podatke o sastavu cjepiva, u navedenim dokumentima obvezno se nalaze i sve druge informacije za liječnika i pacijenta te informacije u svezi sigurnosti primjene cjepiva. Navedeni dokumenti javno su dostupni u bazi lijekova na mrežnim stranicama HALMED-a (<http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=lijekovi>). Uputa o lijeku također se nalazi i u svakom pojedinačnom pakiranju cjepiva.

Pod sastavom cjepiva podrazumijevamo djelatne tvari, koje su odgovorne za djelotvornost cjepiva i pomoćne tvari, koje se koriste kako bi se formuliralo gotovo cjepivo (ove tvari navedene su u točki 2. i 6.1. sažetka opisa svojstava lijeka te u točki 6. upute o lijeku). Osim djelatnih i pomoćnih tvari, u cjepivu se ponekad mogu naći i druge, ostatne tvari u iznimno malim količinama, a koje predstavljaju zaostatak iz postupka proizvodnje cjepiva (rezidue). Ako neka od ovih tvari ima poznato ili moguće neželjeno djelovanje, ako, primjerice, može izazvati alergijsku reakciju u preosjetljivih osoba, ona se također obvezno navodi ili u već navedenim točkama sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku ili u točkama 4.3. i 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka, odnosno u točki 2. upute o lijeku u kojoj se navode posebne mjere opreza i razna upozorenja.

Za svaku ovu tvar proizvođač je dužan HALMED-u odnosno EMA-i prije davanja odobrenja za stavljanje cjepiva u promet dostaviti na ocjenu rezultate ispitivanja i druge podatke kojima potvrđuje njihovu neškodljivost u količinama u kojima se mogu naći u cjepivu.

Iz gore navedenih razloga, sigurnost primjene svih cjepiva i njihovih sastojaka odobrenih u Republici Hrvatskoj, uključujući i onih koja se koriste u obveznom programu cijepljenja je neupitna. Također, navođenjem svih potrebnih podataka u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku osigurava se da se cjepivo primjenjuje na pravilan način, odnosno da se, u slučaju kada to nije prihvatljivo, cjepivo ne primijeni.

Djelatne tvari cjepiva mogu biti inaktivirani (mrtvi) dijelovi uzročnika zaraznih bolesti (antigeni) ili atenuirani (oslabljeni, živi) mikroorganizmi (bakterije, virusi), koji su prisutni u cjepivima u različitim kombinacijama te se stoga cjepiva koja sadržavaju više komponenti nazivaju kombinirana, inaktivirana (mrtva) ili atenuirana (oslabljena) živa cjepiva.

U živa atenuirana (oslabljena) cjepiva koja se koriste u Programu obveznog cijepljenja ubrajaju se virusno cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele te bakterijsko cjepivo protiv tuberkuloze (BCG) liofilizirano. Navedena cjepiva sadrže žive uzročnike zaraznih bolesti koji su na prirodan način oslabljeni do te mjere da ne izazivaju bolest (pri čemu nisu genetski modificirani organizmi), ali se umnožavaju u cijepljenom organizmu potičući stvaranje antitijela i aktivnu zaštitu, odnosno imunitet.

Neka inaktivirana (mrtva) cjepiva sadržavaju antigene koji se prirodno brzo izlučuju iz cijepljenog organizma što smanjuje njihovu izloženost imunološkom sustavu. Stoga se, u svrhu potpomaganja njihove djelotvornosti, antigeni vežu na tvari (adsorbense) koje usporavaju njihovo izlučivanje omogućujući im da budu u dovoljno dugom kontaktu s imunološkim sustavom ili da budu bolje prepoznati od imunološkog sustava kako bi se potaknuo organizam na stvaranje antitijela. Za antigene kao što su toksoidi (ili detoksicirani toksini) difterije, tetanusa i pertusisa te površinski antigen virusa hepatitisa B, koriste se kao adsorbensi aluminijske soli (aluminijev hidroksid i/ili aluminijev fosfat). Za njih je sukladno Europskoj farmakopeji, odnosno Hrvatskoj farmakopeji koja je na odgovarajući način povezana i usklađena s Europskom farmakopejom dozvoljena prisutnost najviše 1,25 mg aluminija (Al^{3+} u jednoj ljudskoj dozi cjepiva), a što je u praksi u sastavu cjepiva i znatno manje (0,25-0,6 mg Al^{3+} /0,5 ml). Za antigen kao što je polisaharid hemofilusa influence tip B, toksoid tetanusa (antigen) koristi se kao proteinski nosač, kako bi ga imunološki sustav bolje prepoznao u cijepljenom organizmu.

U postupku dobivanja djelatnih tvari cjepiva, kakvoća svih korištenih mikroorganizama (bakterija, virusa i kvasaca) provjerava se prema uspostavljenim propisima Europske farmakopeje. Dakle, izvor svih mikroorganizama korištenih u postupku dobivanja djelatnih tvari cjepiva provjerene je kakvoće i nazivamo ga bankom matične i radne sjemenske (za sojeve bakterija i virusa) ili stanične serije (za rDNK HBV ili stanične podloge za IPV i MRP).

Umnožene bakterije difterije, tetanusa i pertusisa izlučuju toksine koji se detoksiciraju i pročišćuju, čime se dobivaju toksoidi. Iz bakterije *Bordetella pertussis* dobivaju se pročišćene komponente, antigeni filamentozni hemaglutinin i pertaktin. Iz bakterije *Haemophilus influenzae* tip B dobiva se polisaharid. Virus poliomijelitisa se inaktiviraju i pročišćuju, čime se dobivaju D antigeni. Kvasci izlučuju površinski antigen virusa hepatitisa B, koji se pročišćuje.

Iz postupka proizvodnje nakon pročišćavanja mogu zaostati određene ostatne tvari (rezidue), ali samo u tragovima, kao što su:

- formaldehid ili glutaraldehid koji se koriste za inaktivaciju mikroorganizama i detoksikaciju toksina (DTPa-HBV-IPV-Hib)
- antibiotici poput neomicina, polimiksina i streptomcina koji se koriste za sprječavanje kontaminacije drugim neželjenim mikroorganizmima pri proizvodnji cjepiva (DTPa-HBV-IPV-Hib, MRP)
- pileći proteini iz materijala koji se koristi za rast i umnažanje virusa pri proizvodnji cjepiva (MRP)
- goveđi serumski albumin porijeklom iz hranjivog medija potrebnog za stanice na kojima raste i umnožava se virus (MRP, IPV)
- rekombinantni humani albumin koji se koristi kako bi djelatna tvar ostala stabilna, a samim time i djelotvorna pod utjecajem uvjeta proizvodnje cjepiva (MRP).

Sve se navedene tvari prema propisima Europske farmakopeje smiju koristiti u proizvodnom postupku. Prema smjernicama Europske agencije za lijekove, ostatne tvari (rezidue) koje i u malim količinama (u tragovima) mogu izazvati alergijske reakcije navode se u informacijama o lijeku.

Cjepivo pripremljeno za primjenu sadrži i pomoćne tvari koje se koriste u postupku dobivanja antigena u obliku praška, kao što su saharoza, laktoza, sorbitol, želatina (stabilizator), ili su sadržane u tekućem cjepivu kao što je 2-fenoksietanol u obliku 50%-tne (v/v) otopine 2-fenoksietanola u etanolu s manje od 100 mg/dozi etanola (konzervans kod IPV, DTPa), formaldehid, saharoza (stabilizator), natrijev klorid (kuhinjska sol), kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, trometamol, kloridna kiselina (sastavnice pufera), podloga koja sadržava esencijalne aminokiseline, uključujući L-fenilalanin (IPV), mineralne soli, polisorbitat 80 (IPV), vitamine i vodu (za injekcije).

4. Cjepivo sadrži aluminijeve soli

U radu objavljenom 2011. godine pod naslovom "Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination", autori su izračunali ukupno opterećenje dojenačkog organizma aluminijem, uzevši u obzir aluminij unesen hranom (majčinim mlijekom i umjetnom dohranom), količinu s kojom se dijete rodi i količinu koju prima kroz cjepiva prema kalendaru cijepljenja u SAD-u, uzimajući u obzir kinetiku izlučivanja aluminija iz organizma i kinetiku otpuštanja aluminija iz cjepiva s mjesta primjene u krvotok. Dobivene su vrijednosti uspoređene sa razinom aluminija u organizmu za koju se zna da ne izaziva nikakva oštećenja zdravlja, takozvani "minimum risk level".

Dobivene krivulje prenosim ovdje.

Slika 1. Prikazuje opterećenje dojenačkog organizma aluminijem u slučaju primjene aluminijevog hidroksida kao adjuvansa, a slika 2. prikazuje opterećenje dojenačkog organizma u slučaju primjene aluminijevog fosfata kao adjuvansa u cjepivima.

Slika 1.

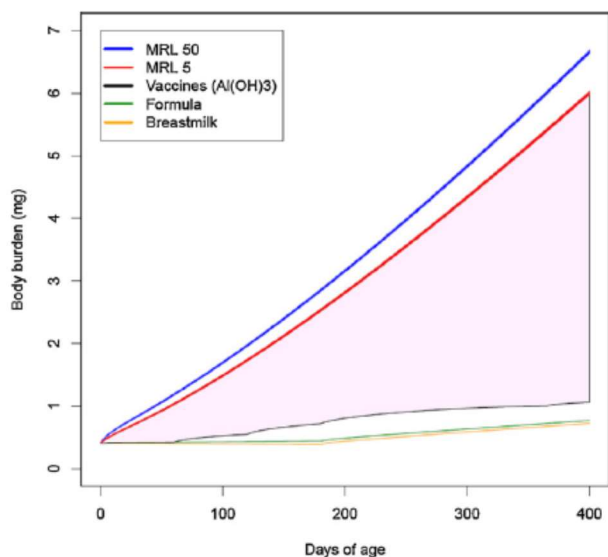


Fig. 4. Body burden contributions of aluminum from diet and vaccines (constant absorption of aluminum hydroxide over 165 days based on results of Flarend et al. [27]) relative to current MRL level intake in new born infants. Margin of exposure in pink. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Slika 2.

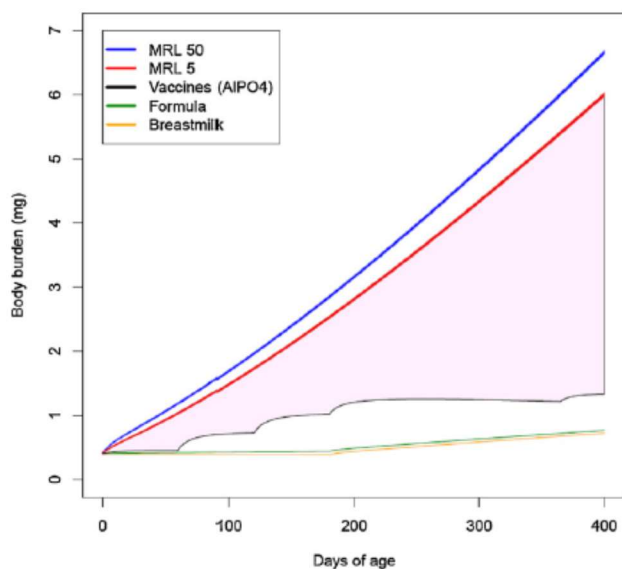


Fig. 3. Body burden contributions of aluminum from diet and vaccines (constant absorption of aluminum phosphate over 56 days based on results of Flarend et al. [27]) relative to current MRL level intake in new born infants. Margin of exposure in pink. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Cijeli se taj članak može pročitati online na ovoj adresi:
<http://www.medstat.hu/vakcina/Mitkus2011.pdf>

5. Cjepivo sadrži mrtve viruse dječje paralize koji su uzgojeni na VERO stanicama. Ne sadrži životinjska tkiva i stanice jer su postupcima purifikacije uklonjene VERO stanice.

6. Cjepivo ne sadrži diploidne ljudske stanice, odnosno tkiva abortiranih fetusa. Neki su sastojci cjepiva, npr. HBsAg proizvedeni tehnikom genetskog inženjeringa.

7. Izbor testa preosjetljivosti ovisi o tome na koji sastojak cjepiva liječnik (u suradnji s roditeljima) postavi sumnju da je dijete alergično. Ako Vaše dijete već provodi testove, što se da zaključiti iz Vašeg upita, molimo da liječnika koji je postavio indikaciju za testove upitate o kakvim se testovima radi.

8. Cijepljenje djece provode liječnici specijalisti koji su obrazovani i osposobljeni utvrditi zdravstveno stanje svojih pacijenata i moguće postojanje kontraindikacija. Stoga se cijepljenje u Hrvatskoj i provodi kod izabranog liječnika koji je upoznat sa zdravstvenim stanjem svoga pacijenta i koji će svog pacijenta pregledati i uzeti mu anamnezu prije svakog cijepljenja.

9. Necijepljeno dijete može ugroziti cijepljeno dijete jer necijepljeno dijete ima puno veću šansu postati izvor infekcije. A ni jedno cjepivo ne štiti 100%.

Na primjer, cjepivo protiv ospica i rubele štite oko 99%.

Znači, cijepljene djevojke i žene su u okolnostima u kojima te bolesti cirkuliraju, zaštićene oko 99%.

To znači da iako su cijepljene postoji 1% mogućnosti da ipak obole sada ili tokom trudnoće i rode defektno dijete koje će ili umrijeti pri porodu ili biti doživotni invalid.

Ali, ako je preko 95% djece cijepljeno iz godine u godinu, ti virusi neće uopće moći, niti imati priliku cirkulirati među ljudima. To smo postigli npr. sa ospicama, rubelom, difterijom, dječjom paralizom..... Time će svi biti zaštićeni 100% i neće postojati niti onaj 1% mogućnosti da obole i rode deformirano dijete zbog infekcije u trudnoći.

Razlika u riziku od nastanka tako teških stanja između 0% i 1% je ogromna.

Djeca koja se ne cijepu povećavaju broj osjetljivih u populaciji i povećava se mogućnost da ponovno dođe do uspostave cirkulacije ovih virusa koji su sada eliminirani u Hrvatskoj, što može rizik od obolijevanja kod cijepljenih osoba povećati sa 0% na 1%, a kod necijepljenih povećati rizik od obolijevanja sa trenutnih 0% na 100%.