

PITANJA I ODGOVORI ZA WEB

Općenito cjepiva

P. Protiv kojih bolesti se dijete cijepi u prvoj godini života?

O. Protiv tuberkuloze (diseminiranih oblika tuberkuloze), difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, invazivne bolesti uzrokovane H. influenzae tipa B i protiv hepatitisa B.

P. Nije li preagresivno "napasti" organizam istovremeno cjepivom 5 u 1, tj. cjepivom koje sadrži antigene 5 zaraznih bolesti. Nije li u prirodi gotovo nemoguće da istovremeno obolimo od više zaraznih bolesti?

O. Nije previše. Gotovo je nemoguće istovremeno oboljeti od svih tih pet bolesti odjednom.

P. Koje su države unutar EU uvele obvezno cijepljenje, a u kojima je ono fakultativno? I kakva je procijepljenost djece u zemljama gdje cijepljenje nije obvezno?

O. O tome koja su cijepljenja obavezna u kojoj europskoj zemlji i o cjepnim obuhvatima, može se pročitati u ovom izvještaju ECDC-a iz 2012. Godine:

<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N22/art20183.pdf>

P. Da li se i u ostalim državama EU koristi cjepivo 5 u 1 kao obvezno, ili ne?

Prema broju cijepljenja protiv zaraznih bolesti djece, da li je u RH ono jednako ili veće u odnosu na zemlje EU?

O. U nekim se koristi, u nekim ne. Hrvatska ima manje cjepiva u programu od većine zemalja Europske unije.

P. Kolika je procijepljenost djece u RH i da li su djeca koja nisu cijepljena zaštićena upravo zbog kako se priča, visoke procijepljenosti?

O. Procijepljenost djece protiv bolesti iz Programa obveznih cijepljenja je u Hrvatskoj visoka, jedna od najboljih u Europi. Ovdje je link na izvještaj o nuspojavama cijepljenja u RH u 2011. godini, u kojem možete vidjeti cjepne obuhvate u 2011. godini. Da, to je razlog zašto su necijepljena djeca zaštićena od onih bolesti koje su nestale u Hrvatskoj zahvaljujući cijepljenju (npr. dječje paralize, difterije, ospica). Međutim, neke bolesti (npr. tetanus, hripavac, hepatitis B) iako im je incidencija drastično smanjena, i dalje predstavljaju rizik za necijepljenu djecu tijekom djetinjstva i kasnije.

<http://www.hzjz.hr/epidemiologija/nuspojave2011.pdf>

P. Da li je dijete koje dođe u RH iz neke druge europske zemlje u kojoj se djeca ne cijepi istim cjepivima kao u RH zaštićeno u RH od obolijevanja, i predstavljaju li ona potencijalnu opasnost od zaraze za djecu u RH i obratno?

O. Ovisi o tome je li dijete koje putuje cijepljeno nekim drugim cjepivom protiv istih bolesti, zatim, o tome je li dijete možda preboljelo bolest pa se na taj način prokužilo, zatim o epidemiološkoj situaciji u zemlji iz koje i u koju putuje, te na kraju ovisi i o bolesti.

P. U kojoj se mjeri bolesti od kojih se djeca cijepi javljaju u RH i ako da, kakve su nuspojave i posljedice tih bolesti u dječjoj dobi, prema pokazateljima posljednjih godina?

O. Odgovor na ovo pitanje može se naći u izvještaju o nuspojavama cijepljenja na koji vodi link iz odgovora na peto pitanje. Dodatno podatke o potencijalnim nuspojavama svih cjepiva koja su u Hrvatskoj registrirana, može se dobiti na stranicama Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode na ovoj stranici <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi>

U polje „naziv“ treba utipkati „cjepivo“ i izlistat će se sva cjepiva registrirana u Hrvatskoj. Odabere se cjepivo od interesa i otvorit će se stranica s osnovnim podacima o cjepivu. Na dnu teksta postoji link na Sažetak opisa svojstava lijeka (SPC). Škljocanjem na taj link otvara se Sažetak opisa svojstava lijeka u kojem su navedene sve nuspojave i njihove učestalosti.

Na temelju tih podataka možete sami ocijeniti protiv koje bolesti je veći rizik cijepiti ili ne cijepiti.

Bolest	Petogodišnje razdoblje prije / u vrijeme uvođenja cjepiva		Zadnje petogodišnje razdoblje (2006-2011)	
	Oboljeli	Umrli	Oboljeli	Umrli
Difterija	1 133	60	0	0
Tetanus	186	55	4	1
Hripavac	7 393	20	95	0
Poliomijelitis	219	10	0	0
Ospice	15 183	10	14	0
Rubela	11 248	?	5	0
Parotitis	8 569	?	73	0

Tablica prikazuje koliko je osoba (uglavnom djece) obolijevalo i umiralo od nekih bolesti protiv kojih se cijepi u vrijeme prije uvođenja u Program obveznih cijepljenja i u današnje vrijeme u Hrvatskoj.

Po svemu sudeći, rizik za bilo koju od tih bolesti i smrt od tih bolesti je danas vrlo nizak u Hrvatskoj. Za sada, dok su nam visoki cjepni obuhvati.

Ako se velik dio roditelja odluči protiv cijepljenja, bit će rizik od tih bolesti i komplikacija opet visok. U sadašnjoj povoljnoj situaciji, necijepljeno dijete će biti izloženo većem riziku u kontaktu s necijepljenim osobama koje su boravile u zemljama gdje se te bolest još uvijek često javljaju (npr. ospice i rubela u nekim zapadnoeuropskim zemljama) ili pri putovanjima.

P.Ako je svrha cijepljenja zaštita od zarazne bolesti protiv koje se cijepimo, kako onda necijepljeno dijete može predstavljati potencijalnu opasnost od zaraze za dijete koje je cijepljeno?

O.To su vrlo rijetke situacije. Npr. necijepljeno dijete dođe iz inozemstva s ospicama i zarazi cijepljeno dijete koje je na kemoterapiji (pa zbog toga ima oslabljen imunološki sustav, ili zarazi cijepljeno dijete u vrtiću koje iz nepoznatog razloga nije stvorilo zaštitu – naime, ni jedno cjepivo neće zaštititi 100% cijepljene djece).

O Pentaxim-u

P. Od kojih tvari se sastoji cjepivo (Pentaxim) kojim će se cijepiti moje dijete?

O. Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize i *H. influenzae* tipa b sadrži slijedeće sastojke:

- toksoid difterije..... ≥ 30 internacionalnih jedinica (IU)
- toksoid tetanusa..... ≥ 40 internacionalnih jedinica (IU)
- antigene bakterije *Bordetella pertussis*
 - toksoid hripavca..... 25 mikrograma
 - filamentozni hemaglutinin..... 25 mikrograma
- inaktivirani poliovirus
 - tip 1 (soj Mahoney)..... 40 DU
 - tip 2 (soj MEF-1)..... 8 DU
 - tip 3 (soj Saukett)..... 32 DU
- polisaharid hemofilusa tip b (poliribozilribitolfosfat)..... 10 mikrograma konjugiran na protein tetanusa..... 18 – 30 mikrograma
- saharoza
- trometamol
- Podloga 199 s Hanksovim solima bez fenolnog crvenila [sadrži aminokiseline (uključujući fenilalanin), mineralne soli, vitamine i druge tvari (kao što je glukoza)]
- octena kiselina ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
- formaldehid
- 2 fenoksietanol (sadržan u 50% etanolu)
- voda za injekcije

Inače, za sva cjepiva koja se u Hrvatskoj koriste, sastav možete pronaći na mrežnim stranicama Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode.

P. Na koji način su dobivene te tvari?

O. Toksoidi difterije i tetanusa dobiveni su kultivacijom bakterija na hranjivom mediju u fermenterima, ekstrakcijom toksina filtracijom i kemijskim tretmanom toksina (detoksikacijom) formaldehidom. Poliovirusi su dobiveni kultivacijom na VERO staničnim kulturama, filtracijom radi postizanja sterilnosti i inaktivacijom formalinom. Pertusis toksoid je dobiven uzgajanjem bordetela na hranjivim podlogama, te ekstrakcijom i atenuacijom toksina, filamentozni hemaglutinin i polisaharid hemofilusa tipa b dobiveni su iz bordetela i hemofilusa uzgojenih na hranilištima i ekstrakcijom/purifikacijom antigena. Za način dobivanja ostalih sastojaka cjepiva, molimo da se obratite Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode.

P. Da li cjepivo sadrži thimerosal ili aluminij?

O. Cjepivo ne sadrži tiomersal, a sadrži aluminij.

P. Da li cjepivo sadrži tvari životinjskog podrijetla?

O. Cjepivo može u tragovima sadržavati tvari životinjskog podrijetla.

P. Da li je testiranje bilo kojeg sastojka sprovedeno na životinjama?

O. Jeste.

P. Da li cjepivo sadrži genetski modificirane organizme, ili tvari koje su proizvedene pomoću genetski modificiranih organizama?

O. Cjepivo ne sadrži genetski modificirane organizme, ali sadrži tvari koje su proizvedene pomoću genetski modificiranih organizama.

P. Statistički gledano, u cjelokupnoj populaciji cijepljene djece mora postojati skupina na koju cjepivo može ostaviti negativne posljedice. Da li postoji metoda koja može 100 % garantirati da se moje dijete ne nalazi u toj skupini?

O. Ne postoji.

P. Navedite puni naziv proizvođača cjepiva, zemlju porijekla, godinu proizvodnje, i dobavljača ili uvoznika.

O. Puni naziv proizvođača je Sanofi Pasteur, zemlja porijekla je Francuska, godina proizvodnje 2011. Uvoznik (Nositelj odobrenja za promet cjepiva) je Medoka d.o.o. Inače, za sva cjepiva koja se u Hrvatskoj koriste, podatke o proizvođaču, zemlji proizvodnje i nositelju odobrenja možete pronaći na mrežnim stranicama Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode.

P. Navedite puni naziv državne institucije koja pred Zakonom preuzima odgovornost i jamči za kvalitetu i pozitivan učinak cjepiva.

O. Za kvalitetu cjepiva jamči Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, koja odobrava puštanje cjepiva u promet, a za "pozitivan učinak" cjepiva jamči Ministarstvo zdravlja, koje donosi Program cijepljenja.

P. Na koji način bih mogao ostvariti svoja Zakonom zajamčena prava na prigovor savjesti?

O. Ni na koji. Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti cijepljenje je obvezno za svu djecu koja nemaju medicinske kontraindikacije.

P. Ne želim da moje dijete konzumira cjepivo koje je testirano na životinjama. Da li postoji cjepivo koje nije na taj način povezano sa patnjom živih bića?

O. Ne postoji. Svi bismo bili sretni kada bi se moglo testirati neškodljivost sastojaka cjepiva za ljude na neživim tvarima, ali takav način testiranja neškodljivosti nije moguć. Ne znamo u kojoj su mjeri životinje patile prilikom ispitivanja sastojaka cjepiva i prekliničkim ispitivanjima cjepiva, ali znamo da su u kasnijim kliničkim ispitivanjima cjepiva primijenjena na ljudima, a nakon registracije su desetljećima u masovnoj primjeni na ljudima i "patnja" miliona cijepljenih ljudi je minimalna i korist od smanjenja patnje uzrokovane bolešću znatno nadmašuje rizik od "patnje" uzrokovane cjepivom.

P. Proizvodnja, uvoz i distribucija cjepiva su poslovi u kojima se obrće veliki kapital. Ako postoje nepravilnosti vjerojatno će se nastaviti da ostanu skrivene od javnosti. Osjećam da su bilo kakve informacije u vezi cjepiva teško dostupne, a pogotovo informacije o djeci koja pate od trajnih posljedica izazvanih cijepljenjem. Da li postoji znanstvena studija u vezi ove teme, i da li je moguće dobiti ju na uvid.

O. Postoje brojne studije o ishodima cijepljenja, sigurnosti primjene cjepiva i nuspojavama. Njihov se broj izražava u tisućama. Većina ih je dostupna na internetu, a sažeto znanje temeljeno na provedenim studijama se može dobiti studiranjem medicine i poslijediplomskim usavršavanjem.

P. Možete li navesti barem dvije, objektivne, longitudinalne studije, koje nije proveo proizvođač već nezavisna agencija, a koje potvrđuju netoksičnost i djelotvornost cjepiva kroz duže vremensko razdoblje (barem 10 godina pa navise)?

O. Postoje brojne studije o ishodima cijepljenja, sigurnosti primjene cjepiva i nuspojavama koje su provedene od strane nezavisnih zdravstvenih ustanova. Njihov se broj izražava u tisućama. Većina ih je dostupna na internetu, a sažeto znanje temeljeno na provedenim studijama se može dobiti studiranjem medicine i poslijediplomskim usavršavanjem.

Manji dio tih istraživanja naveden je ovdje:

Varughese P.V., Carter A.O., Acres S.E., et al: Eradication of indigenous poliomyelitis in Canada: impact of immunization strategies. *Can J Public Health* 1989; 80:363-368.

Wattigney W.A., Mootrey G.T., Braun M.M., et al: Surveillance for poliovirus vaccine adverse events, 1991 to 1998: impact of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. *Pediatrics* 2001; 107:E83.

Prevention of poliomyelitis: recommendations for use of only inactivated poliovirus vaccine for routine immunization. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 1999; 104:1404-1406.

Scheibel I., Bentzon M.W., Christensen P.E., et al: Duration of immunity to diphtheria and tetanus after active immunization. *Acta Path Microbiol Scand* 1966; 67:380-392.

Marlovits S., Stocker R., Efstratiou A., et al: Seroprevalence of diphtheria immunity among injured adults in Austria. *Vaccine* 2001; 19:1061-1067.

Black R.E., Huber D.H., Curlin G.T.: Reduction of neonatal tetanus by mass immunization of non-pregnant women: duration of protection provided by one or two doses of aluminum-adsorbed tetanus toxoid. *Bull World Health Organ* 1980; 58:927-930.

Scheibel I., Bentzon M.W., Christensen P.E., et al: Duration of immunity to diphtheria and tetanus after active immunization. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1966; 67:380-392.

Gonçalves G., Santos M.A., Frade J.G., et al: Levels of diphtheria and tetanus specific IgG of Portuguese adult women, before and after vaccination with adult type Td: duration of immunity following vaccination. *BMC Public Health* 2007; 7:109.

Wenger J.D.: Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease and impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in the United States and Canada. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(9 suppl):S132-S136.

Gallo G., Ciofi degli Atti M.L., Cerquetti M., et al: Impact of a regional Hib vaccination programme in Italy. *Vaccine* 2002; 20:993-995.

Garpenholt O., Silfverdal S.A., Hugosson S., et al: The impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:165-169.

Gessner B.D.: *Haemophilus influenzae* type b vaccine impact in resource-poor settings in Asia and Africa. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8:91-102.

Sow S.O., Tapia M.D., Diallo S., et al: *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine introduction in Mali: impact on disease burden and serologic correlate of protection. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80:1033-1038.

Schmitt H.J., von Kries R., Hassenpflug B., et al: *Haemophilus influenzae* type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/H. influenzae type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:767-774.

Keitel W.: Adult pertussis study results using five acellular vaccines. Acellular pertussis vaccine trials: results and impact on US public health. 1996. Washington, DC; June 3-5.

Caro J., Getsios D., Payne K., et al: Economic burden of pertussis and the impact of immunization. *Pediatr Infect Dis* 2005; 24(Suppl. 5):S48-S54.

Slack M.P., Azzopardi H.J., Hargreaves R.M., et al: Enhanced surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England, 1990 to 1996: impact of conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(9 suppl):S204-S207.

Verghese V.P., Friberg I.K., Cherian T., et al: Community effect of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in India. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:738-740.

Jenkinson D.: Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:612-614.

Gustafsson L., Hessel L., Storsaeter J., et al: Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics* 2006; 118:978-984.

Gustafsson L., Hallander H., Olin P.: Pertussis surveillance in Sweden: progress report Oct 1997-Sept 2004 with executive summary: seven year report. Swedish Institute for Infectious Disease Control (SMI), 2005. June 16.

Borčić B. Evaluacija utjecaja obaveznih vakcinacija na pobol od nekih zaraznih bolesti u SR Hrvatskoj. *Materia socio-medica iugoslavica* 1982;5(2-4):755-758.

Borčić B, Kružić V., Dobrovšak-Šourek V. Poliomijelitis u Hrvatskoj: 10 godina od zadnje epidemije ili dokle smo stigli s eradikacijom. *Paediatr Croat* 1993;37:109-13.

Borčić B, Sindik-Milošević T, Džepina-Mlinarić A, Dobrovšak-Šourek V, Ljubičić M, Gotovac P. Imunost hrvatskog pučanstva na difteriju 1994. godine. *Liječ vjes* 1996;118:227-9.

Borčić B, Dobrovšak-Šourek V. Utjecaj obaveznog cijepljenja na pobol od određenih zaraznih bolesti. *Paediatr Croat* 1998;42(supl 1):1-3.

Wendelboe AM et al. (2005). Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24:S59-S61.

Ward JI et al (2006). Bordetella pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults as assessed in a national prospective randomized acellular pertussis vaccine trial (APERT). *Clinical Infectious Diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43:151-157.

Tindberg Y et al. (1999). Ten years follow up after immunization with a two-component acellular pertussis vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 18:361-365.

Volk V et al. (1962). Antigenic response to booster dose of diphtheria and tetanus toxoids seven to thirteen years after primary inoculation of non-institutionalized children. *Public Health Reports*, 77:185-194.

Trinca J (1975). Combined diphtheria-tetanus immunization of adults. *The Medical Journal of Australia*, 2:543-546.

Simonsen O (1989). Vaccination against tetanus and diphtheria. Evaluation of immunity in the Danish population, guidelines for revaccination, and the methods for control of vaccination programmes. *Danish Medical Bulletin*, 36:24-47.

Scheibel I et al. (1962). Duration of immunity to diphtheria and tetanus after active immunization, with mention of non-conformity between haemagglutinating and neutralizing diphtheria antitoxin titres in some human sera. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, 55:483-495.

Nicolay U et al. (1999). Diphtheria booster vaccination: one or two injections? *Vaccine*, 17:2223-2228.

Centers for Disease Control (1998). Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children--United States, 1987-1997. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 47:993-998.

Eskola J et al. (1990). A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *The New England Journal of Medicine*, 323:1381-1387.

Lepow M (1987). Clinical trials of the *Haemophilus influenzae* type b capsular

polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine. The Pediatric Infectious Disease Journal, 6:804-807.

Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A; Stage III Working Group. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. Pediatrics. 2001 Nov;108(5):E81.

Dr Janet R. Casey, Michael E. Pichichero. Acellular Pertussis Vaccine Safety and Efficacy in Children, Adolescents and Adults. July 2005, Volume 65, Issue 10, pp 1367-1389.

Reakcije na cjepiva

P. Koji su sve rizici, kako pri samoj reakciji na cjepivo, tako i sa rizicima razvijanja autoimunih bolesti koje se mogu razviti tokom idućih godina?

O: Svi poznati rizici od primjene cjepiva se mogu pronaći u sažetom obliku za svako cjepivo zasebno u Sažetku opisa svojstava lijeka, kojega objavljuje Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Ovdje prenosimo Sažetke opisa svojstava lijeka za cjepivo protiv tuberkuloze (BCG) koje se primjenjuje u rodilištu, hepatitisa B koje se primjenjuje u rodilištu i prvoj godini života, te za cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize i Hib bolesti, koje se primjenjuje u prvoj godini života.

Cjepivo protiv tuberkuloze (BCG):

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

BCG VACCINE SSI, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Cjepivo protiv tuberkuloze (BCG), liofilizirano
Vaccinum tuberculosis (BCG) cryodesiccatum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,1 mL) za odrasle i djecu stariju od 12 mjeseci sadrži:
Mycobacterium bovis BCG (Bacillus Calmette-Guerin), Danski soj 1331, živi atenuirani, 2-8 x 10⁵ cfu.

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,05 mL) za dojenčad do 12 mjeseci starosti sadrži:
Mycobacterium bovis BCG (Bacillus Calmette-Guerin), Danski soj 1331, živi atenuirani, 1-4 x 10⁵ cfu.

Ovo je višedozni spremnik. Vidi odjeljak 6.5 za broj doza u bočici.

Za popis pomoćnih tvari, vidi odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju.
Bijeli kristalni prašak (može biti teže vidljiv zbog male količine u bočici).
Otapalo je bezbojna otopina bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija protiv tuberkuloze.

BCG Vaccine SSI primjenjuje se u skladu sa nacionalnim službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

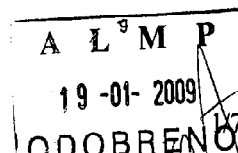
Doziranje:

Odrasli i djeca starija od 12 mjeseci:

Doza od 0,1 mL rekonstituiranog cjepiva injicira se strogo u kožu.

Dojenčad do 12 mjeseci starosti:

Doza od 0,05 mL rekonstituiranog cjepiva injicira se strogo u kožu.



Sukladno službenim nacionalnim preporukama može se provoditi testiranje tuberkulinom prije injiciranja BCG Vaccine SSI.

Način primjene:

Mjesto primjene cjepiva mora biti čisto i suho. Ako se za brisanje kože koristi antiseptik (npr. alkohol), potrebno je pričekati da antiseptik ishlapi prije no što se injicira cjepivo.

Cjepitelj mora biti obučen za primjenu injekcije u kožu.

Cjepivo se injicira strogo u kožu ruke iznad distalnog hvatišta deltoidnog mišića za humerus (otprilike u srednju trećinu nadlaktice), prema naputku:

- Koža se zategne između palca i kažiprsta.
- Igla koja je gotovo paralelna s površinom kože (koso odrezanog vrha prema gore), polagano se insertira otprilike 2 mm u superficijalni sloj dermisa.
- Za vrijeme insercije, igla se mora vidjeti kroz epidermis.
- Otopina se polagano injicira.
- Uzdignuti, bjelkasti mjehurić znak je pravilnog injiciranja.
- Mjesto primjene najbolje je ostaviti nepokriveno kako bi se olakšalo zacjeljivanje.

Cjepivo treba primijeniti štrcaljkom zapremine 1 mL, s obilježenim stotim dijelovima mililitra (1/100 mL), opremljenom s kratkom iglom koso odrezanog vrha (promjera 25G/0,50 mm ili 26 G/0,45 mm). Automatske štrcaljke ili uređaji za višestruko injiciranje ne smiju se koristiti za primjenu cjepiva.

Za upute o rekonstituciji cjepiva prije njegove primjene, vidi odjeljak 6.6.

4.3 Kontraindikacije

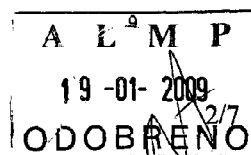
BCG Vaccine SSI ne smije se primijeniti u osoba s poznatom preosjetljivošću na bilo koju komponentu cjepiva.

Normalno, cijepljenje se mora odložiti u osoba s temperaturom ili generaliziranom kožnom infekcijom. Ekcem nije kontraindikacija, ali na mjestu primjene ne smije biti lezija.

BCG Vaccine SSI ne smije se primijeniti u osoba koje primaju sistemske kortikosteroide ili su na imunosupresivnoj terapiji, uključivo i radioterapiju, u oboljelih od malignih bolesti (npr. limfom, leukemija, Hodgkinova bolest ili drugi tumori retikuloendotelnog sustava), u stanjima primarnih ili sekundarnih imunodeficiencija, u osoba s HIV infekcijom, uključivo i djecu rođenu od HIV-pozitivnih majki. U takvih pacijenata učinak cijepljenja s BCG-om može biti pojačan, te je moguća generalizirana BCG-infekcija.

U područjima gdje je rizik od zaraze tuberkulozom i HIV-om visok, može biti potrebno cijepiti asimptomatske HIV-pozitivne osobe sukladno preporukama WHO-a.

BCG Vaccine SSI ne smije se primijeniti u pacijenata koji primaju antituberkulozne lijekove.



4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i kod svih lijekova koji se injiciraju, iz preventivnih razloga potrebno je osigurati odgovarajući medicinski nadzor i liječenje zbog rijetkih slučajeva anafilaksije tijekom primjene. Uvijek kada postoji mogućnost, pacijente treba promatrati 15 do 20 minuta nakon izvršene imunizacije zbog moguće alergijske reakcije.

Osobe s pozitivnom reakcijom na tuberkulin (vidjeti nacionalne preporuke za definiciju pozitivne tuberkulinske reakcije) ne treba cijepiti. Cijepljenje takvih osoba može rezultirati teškom lokalnom reakcijom.

Preduboko injiciranje cjepiva povećava rizik od limfadenitisa i nastanka apscesa.

Podatke u svezi s nuspojavama i osjetljivosti soja na antituberkulotike vidi u odjeljku 4.8.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

BCG Vaccine SSI može se primijeniti istovremeno s drugim inaktiviranim ili živim cjepivima, uključujući kombinirana morbili-rubela-mumps cjepiva.

Druga cjepiva koja se injiciraju istovremeno s BCG Vaccine SSI ne smiju biti primijenjena u istu ruku. Ukoliko se ne injiciraju u isto vrijeme, razmak između primjene bilo koja dva živa cjepiva ne smije biti kraći od 4 tjedna.

U ruku u koju je primijenjeno BCG Vaccine SSI ne bi se smjelo cijepiti drugim cjepivom najmanje tri mjeseca zbog rizika od regionalnog limfadenitisa.

4.6 Uporaba tijekom trudnoće i dojenja

Iako nisu zabilježena oštećenja fetusa koja se mogu pripisati BCG Vaccine SSI, ne preporučuje se cijepljenje tijekom trudnoće i dojenja.

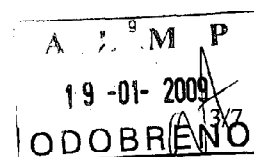
Međutim, u područjima s visokim rizikom od infekcije tuberkulozom, dobrobit od cijepljenja u vrijeme trudnoće i dojenja može nadmašiti rizik.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

BCG Vaccine SSI nema učinak ili je on zanemariv na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Uobičajena reakcija na uspješno cijepljenje uključuje induraciju na mjestu primjene popraćenu lokalnom lezijom koja može nekoliko tjedana kasnije ulcerirati, a zatim zarasti kroz nekoliko mjeseci ostavljajući mali, plosnati ožiljak.



Reakcija na mjestu primjene može uključivati eritem i osjetljivost na dodir te povećanje regionalnog limfnog čvora <1 cm.

Nuspojave su izražene po kategorijama učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti:

Manje često > 1/1000 i <1/100 (>0,1% i <1%)	Sistemske: Lokalne:	Glavobolja, temperatura. Povećanje regionalnih limfnih čvorova >1 cm. Ulceracija s istjecanjem gnoja na mjestu primjene.
Rijetko > 1/10000 i <1/1000 (> 0,01% i <0,1%)	Sistemske: Lokalne:	Diseminirane BCG komplikacije kao osteitis ili osteomijelitis. Alergijske reakcije uključujući anafilaksiju. Supurativni limfadenitis, stvaranje apscesa.

Tijekom post-marketingškog praćenja sigurnosti lijeka, zabilježena je sinkopa kod pacijenata koji su primili injekciju. Također su prijavljeni napadaji i konvulzije.

Pojačana reakcija na BCG Vaccine SSI može rezultirati ulceracijom s istjecanjem gnoja. To se može pripisati nenamjernoj subkutanoj primjeni ili predoziranju. Treba osigurati uvjete za zaraštanje gnojnog ulkusa, a trenje izbjegavati (npr. uskom odjećom).

Treba potražiti savjet stručnjaka glede odgovarajućeg režima liječenja sistemskih infekcija ili perzistirajućih lokalnih infekcija nakon cijepljenja s BCG Vaccine SSI.

Osjetljivost BCG soja na antibiotike:

U odjeljku 5.1 nalazi se tablica s prikazanim minimalnim inhibitornim koncentracijama (MIC) antituberkulotika protiv BCG (Bacillus Calmette-Guerin), Danski soj 1331 (utvrđeno metodom Bactec 460).

Minimalna inhibitorna koncentracija izoniazida je 0,4 mg/L. Ne postoji konsenzus prema kojem bi *Mycobacterium bovis* bio klasificiran kao osjetljiv, intermedijarno osjetljiv ili rezistentan na izoniazid kada je MIC 0,4 mg/L. Ipak, temeljeno na kriterijima za *Mycobacterium tuberculosis*, soj se može smatrati kao intermedijarno osjetljiv.

4.9 Predoziranje

Predoziranje povećava rizik od gnojnog limfadenitisa i može dovesti do stvaranja pojačanog ožiljka.

Prevelika doza povećava rizik od neželjenih komplikacija nakon cijepljenja s BCG-om.

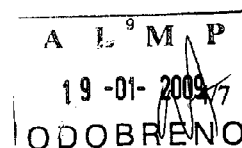
Za liječenje generalizirane BCG infekcije, vidi odjeljak 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina (ATK klasifikacija): J 07 AN 01

MIC vrijednosti za odabrane antituberkulotike protiv BCG Danski soj 1331 dobivene korištenjem Bactec 460 metode su kako slijedi:



Lijek	Minimalna inhibitorna koncentracija (MIC)
Izoniazid	0,4 mg/L
Streptomycin	2,0 mg/L
Rifampicin	2,0 mg/L
Etambutol	2,5 mg/L

BCG Danski soj 1331 je rezistentan na pirazinamid.

Cijepljenje s BCG Vaccine SSI izaziva stanično posredovani imuni odgovor koji stvara različit stupanj zaštite od infekcije s *M. tuberculosis*. Trajanje imunosti nakon cijepljenja s BCG Vaccine SSI nije poznato, no postoje neki pokazatelji da imunost nestaje nakon 10 godina.

Cijepljene osobe normalno postaju pozitivne na tuberkulin nakon 6 tjedana. Pozitivan tuberkulinski test u koži, pokazatelj je reakcije imunološkog sustava na prethodno cijepljenje BCG-om ili na infekciju mikobakterijama. Međutim, odnos između postvakcinalne reakcije tuberkulinskog testa u koži i stupnja zaštite postignute cijepljenjem s BCG-om nije razjašnjen.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nisu relevantna za cjepivo.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu dostupni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Prašak:

Natrijev glutamat

Otapalo:

Magnezijev sulfat heptahidrat

Kalijev hidrogenfosfat

Citratna kiselina hidrat

L-asparagin hidrat

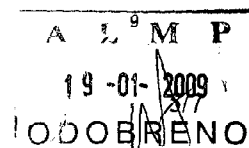
Željezov (III) amonijev citrat

Glicerol (85 postotni)

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

BCG SSI cjepivo ne smije se miješati s drugim lijekovima.



6.3. Rok valjanosti

18 mjeseci.

S mikrobiološkog stanovišta lijek se nakon rekonstitucije mora odmah upotrijebiti.
U smislu vijabilnosti, dokazan je uporabni stabilitet cjepiva 4 sata nakon rekonstitucije.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku, pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Prašak u bočici od smeđeg stakla I hidrolitičke skupine s gumenim (brombutil) čepom i aluminijskom kapicom.

1 ml otapala u bočici od bezbojnog stakla I hidrolitičke skupine s gumenim (klorbutil) čepom i aluminijskom kapicom.

Veličina pakovanja: 10 bočica praška i 10 bočica otapala.

Jedna bočica rekonstituiranog cjepiva sadrži 1 mL, što odgovara 10 doza za odrasle i djecu stariju od 12 mjeseci (0,1 mL) ili 20 doza za dojenčad do 12 mjeseci starosti (0,05 mL).

6.6. Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Rekonstitucija:

Za rekonstituciju BCG Vaccine SSI smije se upotrijebiti samo priloženo otapalo.

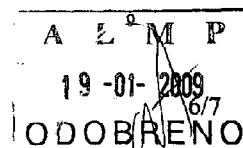
Gumeni čep ne smije se brisati antiseptikom ili deterdžentom. Ako se za brisanje gumenog čepa bočice koristi alkohol, mora proći vrijeme potrebno za ishlapljivanje prije no što se injekcionom iglom probuši njegova površina.

Cjepivo se prije primjene mora vizualno pregledati na prisustvo čestica (prije i nakon rekonstitucije).

Suspenzija cjepiva se priređuje tako da se u bočicu pomoću štrcaljke s dugom iglom doda propisana količina otapala. Pažljivo okretati bočicu nekoliko puta kako bi se liofilizat BCG-a u cijelosti resuspendirao. NE TREŠTI BOČICU. Pažljivo rotirati bočicu s resuspendiranim cjepivom prije izvlačenja svake slijedeće doze. Kada se navuče u štrcaljku, suspenzija cjepiva mora biti homogena, blago opalescentna i bezbojna.

S mikrobiološkog stanovišta lijek se nakon rekonstitucije mora odmah upotrijebiti.

U smislu vijabilnosti, dokazan je uporabni stabilitet cjepiva 4 sata nakon rekonstitucije.



Neiskorišteni lijek ili otpadne materijale koji potječu od lijeka treba zbrinuti u skladu s propisima koji važe za zbrinjavanje opasnog otpada.

7. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

7.1 Ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet u Republici Hrvatskoj

Imunološki zavod d.d.
Rockefellerova 2
HR-10000 Zagreb, Hrvatska

7.2 Ime i adresa proizvođača

Statens Serum Institut
5, Artillerivej
DK-2300 Copenhagen S, Danska

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

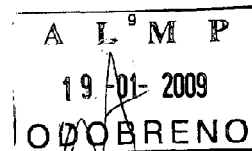
9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

U Republici Hrvatskoj: 13.05.1997.

U EU (Danskoj): 09.09.1993.

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Prosinac, 2008.



Cjepivo protiv hepatitisa B (Engerix B):

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA (predloženi)

1. NAZIV LIJEKA

ENGERIX-B ZA DJECU 10 mikrograma/0,5 mL

Suspencija za injekciju, rekombinantno cjepivo protiv hepatitisa B, adsorbirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadržava:

● površinski antigen virusa hepatitisa B (HBsAg) ^{1,2}	10 mikrograma
¹ adsorbiran na aluminijski hidroksid, hidratirani	Ukupno: 0,25 mg Al ³⁺
² proizveden na stanicama kvasca (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) rekombinantnom DNK tehnologijom	

Pomoćne tvari navedene su u Poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspencija za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

● 4.1. Terapijske indikacije

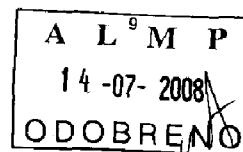
Engerix-B je indiciran za aktivnu imunizaciju protiv zaraze virusom hepatitisa B (HBV), uzrokovane svim poznatim podtipovima u neimunih osoba. Skupine unutar populacije koje treba imunizirati određuju se na temelju službenih preporuka.

Može se očekivati da će cijepljenje cjepivom **Engerix-B** spriječiti i hepatitis D, budući da se hepatitis D (koji uzrokuje delta agens) ne javlja bez prisustva zaraze hepatitisom B.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza cjepiva od 10 µg (u suspenziji od 0,5 ml) namijenjena je za primjenu u djece do uključivo 15 godina starosti, uključujući i novorođenčad. Doza cjepiva od 20 µg (u suspenziji od 1 ml) namijenjena je za primjenu u osoba u dobi od 16 godina i starijih.



Međutim, doza cjepiva od 20 µg može se primijeniti i u osoba starih od 11 do uključivo 15 godina u shemi cijepljenja od 2 doze, u situacijama malog rizika zaraze hepatitisom B tijekom ciklusa cijepljenja i kada se može osigurati suradljivost tijekom cijelog ciklusa cijepljenja (vidi Poglavlje 5.1 i Sažetak opisa svojstava lijeka za **Engerix-B za odrasle**).

Shema primarne imunizacije

Osobe u dobi do i uključivo 15 godina

Mogu se preporučiti dvije sheme primarne imunizacije:

Shema 0, 1 i 6 mjeseci, koja pruža optimalnu zaštitu u sedmom mjesecu i dovodi do visokog titra protutijela.

Ubrzana shema, s imunizacijom na 0, 1 i 2 mjeseca, koja će pružiti zaštitu brže i očekuje se da osigura bolju suradljivost pacijenta. U ovoj shemi četvrtu dozu treba primijeniti 12 mjeseci nakon prve doze, kako bi se osigurala dugotrajna zaštita jer su titrovi nakon treće doze niži od onih koji se postižu sa shemom 0, 1, 6 mjeseci.

U male djece, ovaj raspored omogućava istovremenu primjenu cjepiva protiv hepatitisa B s ostalim cjepivima koja se primjenjuju u dječjoj dobi.

Bolesnici s oštećenjem bubrega uključujući bolesnike na hemodijalizi

Bolesnici s oštećenjem bubrega uključujući bolesnike na hemodijalizi imaju smanjeni imuni odgovor na cjepiva protiv hepatitisa B. Može se primjenjivati shema cijepljenja cjepivom **Engerix-B** u dozi od 10 µg na 0, 1, 2 i 12 mjeseci, ili na 0, 1 i 6 mjeseci. Na temelju iskustva s odraslim bolesnicima, cijepljenje cjepivom s višim dozama antigena može poboljšati imuni odgovor. Treba razmotriti serološko testiranje nakon cijepljenja. Možda će biti potrebne dodatne doze cjepiva kako bi se osigurala zaštitna razina anti-HBs protutijela od ≥ 10 IU/l.

Poznata ili pretpostavljena izloženost HBV

U okolnostima nedavnog kontakta s HBV (npr. ubod kontaminiranom iglom) prva doza cjepiva **Engerix-B** može se dati istodobno s HBIG, ali obavezno na različito mjesto uboda (vidi Poglavlje 4.5). Treba preporučiti shemu imunizacije na 0, 1, 2, 12 mjeseci.

Novorođenčad majki nositeljica HBV

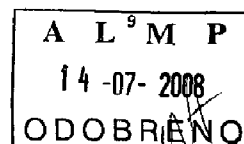
Imunizacija takve novorođenčadi cjepivom **Engerix-B** (10 µg) treba započeti po rođenju, a moguće su dvije sheme cijepljenja. Može se koristiti bilo shema 0, 1, 2 i 12 mjeseci, bilo 0, 1, 6 mjeseci; međutim, prva shema dovodi do bržeg imunološkog odgovora. Ukoliko je dostupan imunoglobulin hepatitisa B (HBIG), treba ga dati istodobno s cjepivom **Engerix-B** na različitim mjestima uboda, jer to može povećati zaštitnu učinkovitost.

Ove sheme imunizacije mogu se prilagoditi lokalnim propisima u skladu s preporučenom dobi za primjenu ostalih cjepiva u dječjoj dobi.

Doza docjepljivanja

Trenutno dostupni podaci ne podržavaju potrebu za docjepljivanjem u imunokompetentnih osoba koje su odgovorile na cjeloviti ciklus primarne imunizacije (Lancet 2000, 355:561).

Međutim, u imunokompromitiranih osoba (npr. bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega, bolesnici na hemodijalizi, HIV pozitivni bolesnici) treba primijeniti dozu docjepljivanja kako bi se titar anti-HBs protutijela održao na prihvaćenoj zaštitnoj razini od 10 IU/l ili iznad nje. Za takve imunokompromitirane osobe preporuča se testiranje svakih 6-12 mjeseci poslije cijepljenja.



Treba uzeti u obzir nacionalne preporuke za docjepljivanje.

Primjena različitih cjepiva protiv hepatitisa B

Vidi Poglavlje 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija.

Način primjene

Engerix-B daje se intramuskularnom injekcijom u deltoidno područje djece, ili u anterolateralni dio bedra novorođenčadi, dojenčadi i maloj djece.

Iznimno se cjepivo može primijeniti supkutano u bolesnika s trombocitopenijom ili poremećajem zgrušavanja krvi.

4.3. Kontraindikacije

● **Engerix-B** ne smije se davati osobama s poznatom preosjetljivošću na bilo koju komponentu cjepiva, niti osobama koje su pokazale prosjetljivost nakon prethodne primjene cjepiva **Engerix-B**.

Kao i kod drugih cjepiva, primjenu **Engerix-B** treba odgoditi u osoba s akutnim oboljenjem praćenim vrućicom. Međutim, lakša infekcija nije kontraindikacija za imunizaciju.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zbog dugog razdoblja inkubacije hepatitisa B moguća je nazočnost neprepoznate infekcije u vrijeme imunizacije. U takvim slučajevima cjepivo možda neće spriječiti razvoj hepatitisa B.

Cjepivo neće spriječiti infekciju uzrokovanu drugim uzročnicima kao što su virus hepatitisa A, hepatitisa C, hepatitisa E i ostali patogeni uzročnici koji napadaju jetru.

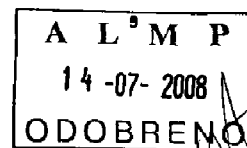
Kao i kod svih cjepiva, zaštitni imuni odgovor možda se neće postići u svih cijepljenika.

● Zabilježen je niz čimbenika koji mogu umanjiti imunološki odgovor na cjepiva protiv hepatitisa B. Oni uključuju muški spol, pretilost, pušenje, način primjene cjepiva te neke postojeće kronične bolesti. Treba razmotriti serološko testiranje osoba u kojih bi mogao postojati rizik da ne postignu serološku zaštitu nakon cjelovite imunizacije cjepivom **Engerix-B**. U osoba koje ne razviju ili razviju slabiji imuni odgovor na cjelovitu imunizaciju, treba razmotriti primjenu dodatnih doza.

U bolesnika s kroničnim oboljenjem jetre ili HIV infekcijom kao niti u nositelja virusa hepatitisa C ne treba unaprijed isključiti cijepljenje protiv hepatitisa B. Cjepivo bi se moglo preporučiti budući da u tih bolesnika infekcija virusom hepatitisa B može biti ozbiljna: stoga cijepljenje protiv hepatitisa B liječnik treba razmotriti od slučaja do slučaja. U bolesnika zaraženih virusom HIV kao i u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, uključujući i bolesnike na hemodijalizi te u osoba s oslabljenim imunostavom možda neće biti postignut zadovoljavajući titar anti-HBs protutijela nakon primarne imunizacije te će takvim bolesnicima stoga možda trebati dodatne doze cjepiva.

Engerix-B se ne smije davati u glutealno područje ili intradermalno, jer bi se time mogao umanjiti imunološki odgovor.

Engerix-B se ni pod kojim okolnostima ne smije primijeniti intravenozno.



Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, uvijek mora biti osiguran odgovarajući medicinski postupak i liječnički nadzor u slučaju rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena cjepiva **Engerix-B** i standardne doze HBIg ne dovodi do sniženja titra anti-HBs protutijela, uz uvjet da su primijenjeni na različitim mjestima uboda.

Engerix-B može se primijeniti istodobno s cjepivima protiv *Haemophilus influenzae* tip b, tuberkuloze, hepatitisa A, poliomijelitisa, ospica, zaušnjaka, rubele, difterije, tetanusa i hripavca.

Različita injekciona cjepiva uvijek treba primijeniti na različitim mjestima uboda.

Engerix-B se može upotrijebiti za dovršenje primarne imunizacije koja je započela bilo cjepivom dobivenim iz humane plazme, bilo rekombinantnim cjepivom protiv hepatitisa B, ili, ako je poželjna doza docjepljivanja, može se primijeniti u osoba koje su primarni ciklus imunizacije prethodno dovršile cjepivom dobivenim iz humane plazme, ili rekombinantnim cjepivom protiv hepatitisa B.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Učinak HBsAg na razvoj fetusa nije ispitivan.

Međutim, kao i kod svih inaktiviranih virusnih cjepiva, ne očekuje se opasnost za fetus. Tijekom trudnoće **Engerix-B** treba primijeniti samo kad postoji jasno izražena potreba i kad moguće prednosti nadmašuju moguće rizike za fetus.

Dojenje

Učinak primjene cjepiva **Engerix-B** dojiljama na njihovu dojenčad nije ispitivan u kliničkim studijama budući da nisu dostupni podaci o izlučivanju u majčino mlijeko.

Nije utvrđena niti jedna kontraindikacija.

4.7. Učinak na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

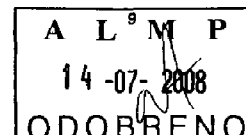
Neke nuspojave navedene u Poglavlju 4.8 Nuspojave mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

Engerix-B se općenito dobro podnosi.

Sadašnja formulacija cjepiva **Engerix-B** ne sadrži thiomersal (organski spoj žive).

U jednoj kliničkoj studiji provedenoj sa sadašnjom formulacijom, incidencija boli, crvenila, oteknuća, umora, razdraženost, gubitak apetita i groznice, se može usporediti s incidencijom uočenom sa prijašnjim formulacijama cijepiva koje su sadržavale thiomersal.



Nakon široke uporabe cjepiva zabilježene su sljedeće nuspojave. Kao i kod drugih cjepiva protiv hepatitisa B, u mnogim slučajevima nije ustanovljena uzročna veza s cjepivom.

Vrlo često: >1/10
Često: >1/100, <1/10
Manje često: >1/1000, <1/100
Rijetko: >1/10 000, <1/1000
Vrlo rijetko: <1/10 000

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Vrlo rijetko: trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava:

Vrlo rijetko: anafilaksija, serumska bolest, limfadenopatija

Poremećaji živčanog sustava:

Rijetko: omaglica, glavobolja, parestezija

Vrlo rijetko: sinkopa, paraliza, neuropatija, neuritis (uključujući Guillain-Barréov sindrom, optički neuritis i multiplu sklerozu), encefalitis, encefalopatija, meningitis, konvulzije

Krvožilni poremećaji:

Vrlo rijetko: hipotenzija, vaskulitis

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Vrlo rijetko: bronhospazam

Poremećaji probavnog sustava:

Rijetko: mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu

Poremećaji jetre i žuči:

Rijetko: poremećena funkcija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Rijetko: osip, svrbež, urtikarija

Vrlo rijetko: angioneurotski edem, erythema multiforme

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Rijetko: artralgija, mialgija

Vrlo rijetko: artritis

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

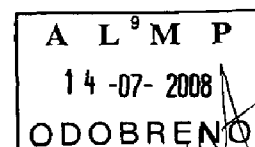
Često: bol, crvenilo i otvrdnuće na mjestu primjene.

Rijetko: umor, groznica, slabost, simptomi slični gripi

Doza docjepljivanja podnosi se jednako dobro kao i primarna imunizacija.

4.9. Predoziranje

Nije primjenjivo.



5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

Engerix-B, cjepivo protiv hepatitisa B, je sterilna suspenzija koja sadržava pročišćeni glavni površinski antigen virusa, proizveden rekombinantnom DNK tehnologijom i adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratirani.

Antigen se proizvodi kultiviranjem stanica kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*) proizvedenih genetskim inženjeringom, koje nose gen koji kodira glavni površinski antigen virusa hepatitisa B (HBV). Taj se površinski antigen virusa hepatitisa B (HBsAg), nakon ekspresije u stanicama kvasca, pročišćava u nekoliko fizikalno-kemijskih faza.

HBsAg se spontano nakuplja, u odsutnosti kemijskog tretmana, u obliku čestice prosječna promjera 20 nm koje sadrže neglikozilirane polipeptide HBsAg i lipidnu matricu koja se sastoji uglavnom od fosfolipida. Mnogobrojni testovi dokazali su da te čestice pokazuju svojstva karakteristična za prirodni HBsAg.

● Komponenta HBV formulira se u fiziološkoj otopini s fosfatnim puferom.

Cjepivo je visoko purificirano i odgovara zahtjevima SZO za rekombinantna cjepiva protiv hepatitisa B. U proizvodnji cjepiva nisu korištene tvari ljudskog podrijetla.

Engerix-B potiče specifična humoralna protutijela protiv HBsAg (anti-HBs protutijela). Titar anti-HBs protutijela od ≥ 10 IU/l podudara se sa zaštitom protiv zaraze hepatitisom B.

Zaštitna učinkovitost

U rizičnim skupinama:

U terenskim ispitivanjima zaštitna učinkovitost između 95% i 100% zabilježena je u novorođenčadi, djece i odraslih rizičnih osoba.

Zaštitna učinkovitost od 95% ustanovljena je u novorođenčadi HBeAg pozitivnih majki procijepljenoj po shemama 0, 1, 2 i 12 mjeseci ili 0, 1, 6 mjeseci, a bez istodobne primjene HBIG pri rođenju. Međutim, istodobna primjena HBIG i cjepiva pri rođenju povećala je zaštitnu učinkovitost na 98%.

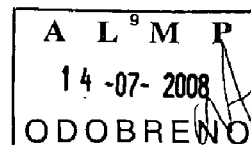
U zdravih ispitanika u dobi do i uključivo 15 godina:

● Kad se primjenjuje shema cijepljenja 0, 1 i 6 mjeseci, $\geq 96\%$ cijepljenika postiže seroprotektivnu razinu protutijela 7 mjeseci nakon prve doze.

Kad se primjenjuje shema primarnog cijepljenja 0, 1, 2 i 12 mjeseci, 15% cijepljenika ima zaštitnu razinu protutijela mjesec dana nakon prve doze, a 89% njih mjesec dana nakon treće doze. Mjesec dana nakon četvrte doze 95,8% cijepljenika postiglo je seroprotektivnu razinu protutijela.

Serološka zaštita (tj. postotak osoba s titrom anti-HBs protutijela od ≥ 10 IU/l) zabilježena u komparativnom ispitivanju s dvije različite doze i sheme cijepljenja odobrene za osobe u dobi od 11 do uključivo 15 godina:

Cijepljenje skupine	2. mjesec	6. mjesec	7. mjesec
Engerix-B 10 µg (shema 0, 1, 6 mjeseci)	55,8%	87,6%	98,2%
Engerix-B 20 µg (shema 0, 6 mjeseci)	11,3%	26,4%	96,7%



Podaci u tablici su generirani iz studija sa cjepivima koja su sadržavala thiomersal. Dvije naknadne studije provedene sa sadašnjom formulacijom cjepiva Engerix-B koje ne sadrži thiomersal, među zdravom djecom i odraslima, pokazuju slične stope serološke zaštite u usporedbi za prijašnjim formulacijama Engerix-B koja su sadržavala thiomersal.

Smanjenje incidencije hepatocelularnog karcinoma u djece:

Dokazana je jasna povezanost između infekcije hepatitisom B i razvoja hepatocelularnog karcinoma (HCC). Prevencija hepatitisa B cijepljenjem rezultira smanjenjem incidencije hepatocelularnog karcinoma, što je zabilježeno na Tajvanu u djece u dobi 6-14 godina.

5.2. Farmakokinetika svojstva

Nije primjenjivo.

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci o sigurnosti udovoljavaju zahtjevima SZO.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat, voda za injekcije

Adsorbent je opisan u Poglavlju 2.

6.2. Inkompatibilnosti

Engerix-B ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

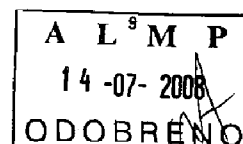
6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi od +2°C do +8°C (u hladnjaku).

Ne zamrzavati; ne koristiti cjepivo ako je bilo zamrznuto.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja

0,5 ml suspenzije u bočici (staklo tipa I) sa zatvaračem (od butil gume). Veličine pakovanja: 25 ili 100 bočica.



6.6. Upute za uporabu/rukovanje

Nakon stajanja, sadržaj ima izgled finog bijelog taloga s bistrim bezbojnim supernatantom. Nakon protresanja cjepivo je blago zamućeno.

Prije primjene cjepivo treba vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili obojenost. Ne koristiti ako je sadržaj drugačijeg izgleda.

Cijeli sadržaj monodoznog spremnika mora se navući u štrcaljku i odmah primijeniti.

Neiskorišteno cjepivo, te otpadni materijal treba odlagati u skladu sa važećim propisima o zbrinjavanju opasnog otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline d.o.o.
Livadarski put 7
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/06-02/273

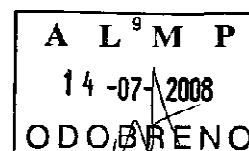
UP/I-530-09/06-02/274

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

30.01.1997/25. ožujak 2002

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

Lipanj 2008.



Cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize i Hib bolesti (Pentaxim):

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PENTAXIM prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju, cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca (nestanično), poliomijelitisa (inaktiviranog) i hemofilusa tip b (konjugiranog), adsorbirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, jedna doza (0,5 ml) sadrži:

toksoid difterije1..... ≥ 30 internacionalnih jedinica (IU)

toksoid tetanusa1..... ≥ 40 internacionalnih jedinica (IU)

antigene bakterije Bordetella pertussis

toksoid hripavca1..... 25 mikrograma

filamentozni hemaglutinin1..... 25 mikrograma

inaktivirani poliovirus

tip 1 (soj Mahoney)2..... 40 DU*†

tip 2 (soj MEF-1)2..... 8 DU*†

tip 3 (soj Saukett)2..... 32 DU*†

polisaharid hemofilusa tip b (poliribozilribitolfosfat)..... 10 mikrograma

konjugiran na proteinski nosač tetanus protein..... 18 – 30 mikrograma

1 adsorbirani na aluminijev hidroksid, hidratizirani (0,3 mg Al³⁺)

2 umnoženi na VERO stanicama

* DU: D-antigen jedinica

†ili ekvivalentna antigenska količina određena primjerenom imunokemijskom metodom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i suspenzija za suspenziju za injekciju.

Difterija, tetanus, nestanični hripavac i inaktivirani poliomijelitis (DTPa-IPV) komponenta je mutna bjelkasta suspenzija.

Haemophilus influenzae tip b (Hib) liofilizirana komponenta je bijeli homogeni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

PENTAXIM je indiciran za prevenciju difterije, tetanusa, hripavca, poliomijelitisa i invazivnih bolesti uzrokovanih bakterijom Haemophilus influenzae tip b (meningitis, septikemija, celulitis, artritis, epiglotitis i sl.):

- za primarno cijepljenje dojenčadi od 2 mjeseca starosti

- za docjepljivanje godinu dana nakon primarnog cijepljenja (u drugoj godini života)

PENTAXIM ne pruža zaštitu od infekcija izazvanih drugim tipovima bakterije Haemophilus influenzae ili meningitisa uzrokovanog drugim uzročnicima.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primarno cijepljenje: 3 doze u razmacima od jednog ili dva mjeseca, odnosno u skladu s nacionalnim programom cijepljenja, u dobi od 2, 3 ili 4 mjeseca starosti.

Docjepljivanje: 1 doza godinu dana nakon treće doze primarnog cijepljenja, odnosno obično između 16. i 18. mjeseca života.

Način primjene

PENTAXIM se primjenjuje injekcijom u mišić.

Preporučeno mjesto injiciranja je antero-lateralna regija bedra (srednja trećina).

PENTAXIM se ne smije injicirati u žilu. Prilikom injiciranja paziti da igla ne penetrira u krvnu žilu. Ne smije se injicirati u kožu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili na neku od pomoćnih tvari ili na ostatne tvari
- glutaraldehid, neomicin, streptomycin i polimiksin B
- Preosjetljivost koja se razvila nakon prethodne primjene cjepiva PENTAXIM ili cjepiva
- koje sadrži iste komponente
- Cijepljenje treba odgoditi u slučaju bolesti praćene vrućicom ili akutne bolesti
- Progresivna encefalopatija
- Encefalopatija unutar 7 dana nakon primjene prethodne doze bilo kojeg cjepiva koje sadrži
- antigene hripavca (cjelostanično ili nestanično cjepivo protiv hripavca)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, uvijek treba osigurati odgovarajući medicinski tretman i strog nadzor zbog rijetkih slučajeva anafilaksije nakon primjene cjepiva.

Imunogenost PENTAXIMA može biti umanjena imunosupresivnom terapijom ili imunodeficijencijom. U takvim slučajevima preporučuje se odgoditi cijepljenje do prestanka terapije ili ozdravljenja. Ipak, cijepljenje osoba s kroničnom imunodeficijencijom, kao što je HIV infekcija, preporuča se bez obzira što imuni odgovor može biti smanjen.

Ukoliko se prilikom prethodnog cijepljenja cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa pojavio Guillain-Barreov sindrom ili brahijalni neuritis, odluka o cijepljenju bilo kojim cjepivom koje sadrži toksoid tetanusa treba se bazirati na procjeni mogućih koristi ili rizika. Cijepljenje je obično opravdano u dojenčadi koja nisu završila primarno cijepljenje (odnosno primili su manje od 3 doze cjepiva).

Kao i sva ostala cjepiva koja se injiciraju, PENTAXIM se mora pažljivo primijeniti kod pacijenata s trombocitopenijom ili poremećajem zgrušavanja krvi jer prilikom injiciranja u mišić može doći do krvarenja.

Prije cijepljenja potrebno je obaviti klinički pregled djeteta i provjeriti povijest bolesti (osobito podatke o prethodnom cijepljenju i pojavi neželjenih reakcija nakon prethodnih cijepljenja).

Ukoliko se prilikom prethodnog cijepljenja pojavila bilo koja od slijedećih reakcija, nastavak cijepljenja cjepivom koje sadrži hripavac treba pažljivo razmotriti:

- temperatura 40 °C ili viša tijekom 48 sati nakon cijepljenja, koja se ne može dovesti u vezu s bilo kojim drugim uzrokom
- kolaps ili šoku slično stanje (hipotono-hiporesponzivna epizoda) unutar 48 sati nakon cijepljenja
- dugotrajan, neutješan plač u trajanju 3 sata ili duže, koji se javlja unutar 48 sati nakon cijepljenja
- febrilne ili nefebrilne konvulzije, koje se javljaju unutar 3 dana nakon cijepljenja

Ranije febrilne konvulzije koje nisu povezane s prethodnim cijepljenjem nisu kontraindikacija za cijepljenje.

U takvim slučajevima, posebno je važno pratiti tjelesnu temperaturu tijekom 48 sati nakon cijepljenja uz redovnu primjenu antipiretika tijekom prvih 48 sati.

U slučaju ranijih nefebrilnih konvulzija koje nisu povezane s prethodnim cijepljenjem odluku o cijepljenju donosi specijalist.

U slučaju edematoznih reakcija u donjim udovima nastalih nakon injiciranja cjepiva koje sadrži hemofilus tip b, dva cjepiva, cjepivo protiv difterije, tetanusa, hripavca i poliomijelitisa i konjugirano cjepivo protiv hemofilusa tip b, treba primijeniti na dva različita mjesta injiciranja u dva različita dana.

PENTAXIM ne pruža zaštitu od infekcija izazvanih drugim tipovima bakterije *Haemophilus influenzae* ili meningitisa uzrokovanog drugim uzročnicima.

Kod primarne imunizacije vrlo rano rođene nedonošćadi (rođene ≤ 28 tjedana gestacije), a posebno onih s nezrelošću dišnog sustava u anamnezi, treba uzeti u obzir potencijalni rizik od apneje i potrebu za praćenjem respiratorne funkcije tijekom 48 do 72 sata. S obzirom da je u toj skupini dojenčadi korist od cijepljenja visoka, cijepljenje ne treba odgađati niti ga uskraćivati.

Primjena PENTAXIMA treba biti zabilježena u Iskaznicu imunizacije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepivo se može primijeniti istovremeno s ROR VAX cjevivom ili HB-VAX DNA 5 μ g/0,5ml cjevivom, ali na dva odvojena mjesta injiciranja.

Kao i kod drugih cjepiva, za očekivati je da se u osoba pod imunosupresivnom terapijom kao i u osoba s oslabljenim imunološkim sustavom neće postići adekvatan imunološki odgovor.

4.6. Trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije primjenjivo.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti pojavljivanja:

- Vrlo često ($\geq 10\%$)
- Često ($\geq 1\%$, $< 10\%$)
- Manje često ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)
- Rijetko ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$)
- Vrlo rijetko ($< 0,01\%$), uključujući izolirana izvješća.

Podaci iz kliničkih ispitivanja:

U tri studije provedene na dojenčadi koja su primila PENTAXIM kao primarno cijepljenje, najčešće zabilježene nuspojave su bile razdražljivost (15,2%), lokalne reakcije na mjestu primjene kao što su crvenilo (11,2%) i otvrdnuće > 2 cm (15,1%).

U studiji provedenoj u Švedskoj, nakon primijenjene 3 doze PENTAXIMA (u 3., 5. i 12. mjesecu života), najčešće zabilježene nuspojave su bile razdražljivost (24,1%), lokalne reakcije na mjestu primjene kao što su crvenilo (13,4%) i otvrdnuće > 2 cm (12,5%).

Ovi znakovi i simptomi se obično javljaju unutar 48 nakon cijepljenja i mogu potrajati 48 – 72 sata. Nestaju spontano i ne zahtijevaju specifično liječenje.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Često

- Crvenilo, otvrdnuće na mjestu primjene
- Vrućica ≥ 38 °C

Manje često

- Crvenilo i edem ≥ 5 cm na mjestu primjene
- Vrućica ≥ 39 °C

Rijetko

- Vrućica ≥ 40 °C
- Edematozne reakcije na jednom ili oba donja uda nakon primjene cjepiva koja sadrže hemofilus tip b. Javljaju se uglavnom nakon primarnog cijepljenja, unutar prvih nekoliko sati nakon cijepljenja. Pridruženi simptomi mogu biti cijanoza, crvenilo, prolazna purpura i jaki plač. Svi simptomi nestaju spontano unutar 24 sata.

Poremećaji probavnog sustava:

Često

- Proljev
- Povraćanje

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Često

- Gubitak apetita

Poremećaji živčanog sustava:

Često

- Pospanost

Psihijatrijski poremećaji

Često

- Razdražljivost (nervoza)
- Nesanica (poremećaji spavanja)

Manje često

- Neuobičajeni plač (dugotrajni neutješni plač)

Podaci iz postmarketinškog praćenja sigurnosti:

Na temelju spontanog prijavljivanja, sljedeće dodatne nuspojave zabilježene su nakon stavljanja

PENTAXIMA u promet:

Učestalost ovih nuspojava je vrlo rijetka ($< 0,01\%$), međutim točan postotak učestalosti ne može se precizno izračunati.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

- Bol na mjestu primjene
- Velike reakcije na mjestu primjene ($> 50\text{ mm}$), uključujući opsežno oticanje udova od mjesta primjene preko jednog ili oba zgloba. Ove reakcije pojavljuju se unutar 24 - 72 sata nakon cijepljenja i mogu biti povezane s eritemom, toplinom, osjetljivošću ili boli na mjestu primjene, a nestaju spontano unutar 3 do 5 dana. Čini se da je rizik uvjetovan brojem prethodno primljenih doza cjepiva koja sadrže nestanični hripavac, s povećanim rizikom nakon primljene 4. ili 5. doze.

Poremećaji živčanog sustava

- Konvulzije bez ili sa vrućicom
- Hipotono-hiporesponzivne epizode

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Osip
- Urtikarija

Poremećaji imunološkog sustava

• Brze reakcije preosjetljivosti kao što su edem lica, angioedem, Quinckeov edem, anafilaktičke reakcije ili šok

Potencijalne nuspojave:

(odnosno nuspojave koje nisu prijavljene u izravnoj vezi s PENTAXIMOM, ali su prijavljene za druga cjepiva koja sadrže jednu ili više antigenskih komponenti PENTAXIMA)

- Guillain-Barreov sindrom i brahijalni neuritis nakon primjene cjepiva koje sadrži toksoid tetanusa.
- Apneja u vrlo rano rođene nedonošćadi (rođene ≤ 28 tjedana gestacije). (vidjeti dio 4.4.)

4.9. Predoziranje

Nije primjenjivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kombinirana bakterijska i virusna cjepiva, ATK oznaka: J07CA06

Toksini difterije i tetanusa detoksificirani su formaldehidom i zatim pročišćeni.

Cjepivo protiv poliomijelitisa dobiveno je umnožavanjem virusa poliomijelitisa tip 1, 2 i 3 na Vero stanicama, pročišćavanjem i zatim inaktivacijom formaldehidom.

Komponente nestaničnog hripavca (PT i FHA) ekstrahirane su iz kultura bakterije Bordetella pertussis i zatim pročišćene. Toksin hripavca (PT) detoksificiran je glutaraldehidom i odgovara toksoidu hripavca (PTxd). FHA je prirodan. Dokazano je da su PTxd i FHA dvije komponente koje imaju najvažniju ulogu u zaštiti protiv hripavca.

Kapsularni polisaharid PRP (poliribozilribitolfosfat) ekstrahiran je iz kulture bakterije Haemophilus influenzae tip b i konjugiran na tetanusni protein (T) da se dobije konjugirano cjepivo PRP-T.

Kapsularni polisaharid PRP izaziva kod ljudi anti-PRP serološki odgovor. Ipak, kao i kod svih polisaharidnih antigena, imunološki odgovor je neovisan o timusu, što karakterizira slaba imunogenost u dojenčadi i odsutnost buster efekta u djece mlađe od 15 mjeseci. Kovalentna veza kapsularnog polisaharida hemofilusa tip b na proteinski nosač (tetanusni protein) omogućuje konjugiranom cjepivu da se ponaša kao antigen ovisan o timusu izazivajući specifični anti-PRP serološki odgovor u dojenčadi i postizanje buster efekta.

Imuni odgovor nakon primarnog cijepljenja

Studije imunogenosti u dojenčadi pokazale su da su mjesec dana nakon primarnog cijepljenja sva dojenčad (100%) razvila zaštitnu razinu antitijela ($>0,01$ IU/ml) na antigene difterije i antigene tetanusa.

Kod hripavca, mjesec dana nakon primljene treće doze primarnog cijepljenja, 93% dojenčadi postiglo je četverostruki porast titra PT antitijela i više od 88% FHA antitijela.

Najmanje 99% djece koje je primilo primarno cijepljenje imalo je zaštitnu razinu titra antitijela na virus poliomijelitisa tipa 1, 2 i 3 (≥ 5 izraženo recipročnom vrijednošću razrjeđenja u seroneutralizaciji).

Najmanje 97,2% dojenčadi postiglo je razinu anti-PRP titra iznad $0,15 \mu\text{g/ml}$ mjesec dana nakon primljene treće doze primarnog cijepljenja.

Imuni odgovor nakon docjepljivanja

Nakon prve doze docjepljivanja (16-18 mjeseci) sva su djeca razvila zaštitna antitijela protiv difterije ($> 0,1$ IU/ml), tetanusa ($> 0,1$ IU/ml) i poliovirusa (≥ 5 izraženo recipročnom vrijednošću razrjeđenja u seroneutralizaciji).

Stupanj serokonverzije antitijela hripavca (titar viši od četverostrukog titra prije cijepljenja) je najmanje 98% za PT (EIA) i 99% za FHA (EIA).

Sva su djeca dosegla titar anti-PRP antitijela $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$.

Studije praćenja imunogenosti hripavca u djece 5-6 godina starosti pokazale su da je titar anti-PT i anti-FHA antitijela u djece koja su primarno cijepljena i docijepljena s kombiniranim cjepivima koja sadrže nestanični hripavac barem ekvivalentan onome opaženim kod djece koja su u istoj dobi cijepljena kombiniranim cjepivima koja sadrže cjelostanični hripavac.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije primjenjivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Liofilizirani Hib prašak:

saharoza

trometamol

DTPa-IPV suspenzija:

fenoksietanol

formaldehid

Podloga 199 [sadrži aminokiseline (uključujući fenilalanin), mineralne soli, vitamine i druge tvari (kao što je glukoza)] octena kiselina ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

voda za injekcije

Adjuvanti su navedeni u dijelu 2.

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo cjepivo se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije, cjepivo treba odmah primijeniti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne smije se zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Prašak u bočici (staklo tip I) s čepom (klorobutil) i odvojivim zatvaračem

(aluminij/polipropilen) + 0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (klorobromobutil ili klorobutil ili bromobutil), pričvršćenom iglom i zaštitom za iglu (sintetički poliizopren). Pakovanje od 1 i 10.

Prašak u bočici (staklo tip I) s čepom (klorobutil) i odvojivim zatvaračem

(aluminij/polipropilen) + 0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (klorobromobutil ili klorobutil ili bromobutil), zatvaračem vrha (klorobromobutil ili sintetički izoprenbromobutil) + dvije priložene igle. Pakovanje od 1 i 10.

Sve veličine pakovanja se ne trebaju nalaziti na tržištu.

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili

otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Prije primjene, DTPa-IPV suspenziju u štrcaljki, Hib prašak u bočici i rekonstituirano cjepivo treba vizualno pregledati na prisustvo stranih čestica i/ili promjenu izgleda. U slučaju uočavanja takvih promjena, cjepivo se ne smije koristiti.

Kod štrcaljki bez pričvršćene igle, potrebno je pričvrstiti priloženu iglu na štrcaljku rotiranjem za četvrtinu kruga. Jedna priložena igla služi za rekonstituciju, druga za primjenu lijeka.

Prije rekonstitucije, potrebno je protresti napunjenu štrcaljku s DTPa-IPV suspenzijom da bi sadržaj postao homogen.

Cjepivo se rekonstituiru uštrcavanjem cijelog sadržaja napunjene štrcaljke sa DTPa-IPV suspenzijom u bočicu sa Hib praškom. Tresti dok se prašak potpuno ne otopi. Cjepivo se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije.

Nakon rekonstitucije, mutno bjelkasti izgled suspenzije je normalan.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA

U PROMET

MEDOKA d.o.o.

Medvedgradska 43

10 000 Zagreb

HRVATSKA

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U

PROMET

UP/I-530-09/10-02/383

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
20. travnja 2006. / 10. kolovoza 2011.

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

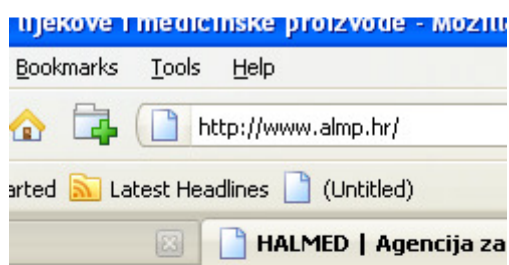
Kolovoz 2011.

HALMED
10 - 08 - 2011
ODOBRENO

Za sva ostala cjepiva koja su u Hrvatskoj registrirana Sažetak opisa svojstava lijeka može se pronaći na slijedeći način putem interneta:

Uđe se u stranicu Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode www.almp.hr , kao što je prikazano na slici 1.

Slika 1.



Na toj stranici lijevo u izborniku pod „lijekovi“ odabere se „Baza lijekova“ kao što je prikazano na slici 2.

Slika 2.



To dovede na stranicu koju prikazuje slika 3, gdje se pod Naziv utipka „cjepivo“, kao što je prikazano na slici 3:

Slika 3.

Gotov lijek jest lijek koji je industrijski proizveden s nakanom stavljanja u promet.

Ovdje možete pronaći podatke o lijekovima za koje su dana **Odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet u Republici Hrvatskoj**.

Podaci u bazi jednaki su podacima navedenim u Odobrenju.

Bazu lijekova možete pretražiti prema jednom ili više kriterija:

Naziv	cjepivo
Djelatna tvar	
Farmaceutski oblik	

Zatim se klikne na „traži“. Pojavit će se popis svih cjepiva registriranih u Hrvatskoj po abecednom redu. U ovom trenutku ih je 109, kao što je prikazano na slici 4.

Slika 4.

Nadim oglašavanja prema skraćenicama

ATK

TRAŽI

Baza sadržava Sažetke opisa svojstava lijeka (SPC) i Upute o lijeku (PIL) koji su dostupni svim korisnicima baze lijekova te su odobreni od Agencije za lijekove i medicinske proizvode.

Sažetak opisa svojstava lijeka jest stručna informacija o gotovom lijeku odobrena u postupku davanja odobrenja, namijenjena doktoru medicine, doktoru stomatologije i ljekarniku. Koristi se i kao izvor podataka za izradu Upute o lijeku za krajnjega korisnika i označavanje lijeka.

Uputa o lijeku jest informacija dana u pisanom obliku, koja sadrži podatke za korisnike, a priložena je lijeku te mora biti usklađena s podacima u Sažetku opisa svojstava lijeka.

Prema zadanom kriteriju pronađeno je ukupno **109** lijekova.

Naziv	Djelatna tvar	Datum rješenja
Act-HIB, 10 mikrograma/0,5 ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv Hemofilusa influenzae tip b, konjugirano	Vaccinum haemophili stirpi b coniugatum	16.11.2010.
Afluria - suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv influenzae (fragmentirano, inaktivirano)	Vaccinum influenzae inactivatum ex virorum fragmentis praeparatum	15.07.2008.
Afluria - suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv influenzae (fragmentirano, inaktivirano)	Vaccinum influenzae inactivatum ex virorum fragmentis praeparatum	15.07.2008.
Agrippal suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv influenzae (površinski antigeni), inaktivirano	Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum	01.09.2010.
Agrippal suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv influenzae (površinski antigeni), inaktivirano	Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum	01.09.2010.
BCG Vaccine SSI, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju, cjepivo protiv tuberkuloze (BCG), liofilizirano	Vaccinum Tuberculosis (BCG) Cryodesiccatum	19.01.2009.
Cervarix, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano, s	humani papilomavirus tip 16 L1 protein, humanipapilomavirus tip 18 L1 protein)	12.09.2008.

U tom popisu klikne se na cjepivo od interesa. Radi primjera, prikazujemo što se otvori kada se klikne na cjepivo "Priorix". Otvorit će se stranica s osnovnim informacijama o cjepivu kao što je prikazano na slici 5.

LIJEKOVI

Detalji o lijeku

Agencije

suradnja

adionice

nici

svješća

Naziv	Priorix, prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (živo)
Djelatna tvar	vaccinum morbillorum, parotitidis et rubellae vivum
Farmaceutski oblik	prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Pakovanje	1 bočica s 1 dozom liofiliziranog cjepiva (praška), 1 napunjena staklena štrcaljka s 0,5 ml otapala, vode za injekcije i 2 priložene igle sa zaštitom, u kutiji
Proizvođač	GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rixensart, Belgija
Nositelj odobrenja	GlaxoSmithKline d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 29, Zagreb
Datum rješenja	20.03.2007.
Rok rješenja	20.03.2012.
Klasa	UP/I-530-09/06-02/137
Urbroj	381-07-L/6823
Sastav	1 doza (0,5 ml rekonstituiranog cjepiva) sadrži živi atenuirani virus: morbila soj Schwarz najmanje $10^{3,5}$ CCID ₅₀ ; parotitisa soj RIT 4385 najmanje $10^{3,7}$ CCID ₅₀ ; rubele soj Wistar RA 27/3 najmanje $10^{3,0}$ CCID ₅₀
Način izdavanja	na recept, u ljekarni
Način propisivanja	ograničeni recept
Način oglašavanja prema stanovništvu	zabranjeno
ATK	J07BD52
Sažetak opisa svojstava lijeka	download
Uputa o lijeku	download

Nuspojave:

Pregledom svih Sažetaka opisa svojstava lijeka, vidi se da se neke nuspojave javljaju vrlo često (u više od 10% cijepljene djece), a to su blage nuspojave kratkog trajanja koje prolaze spontano bez posljedica (npr. lokalna reakcija na mjestu primjene). Druge se nuspojave javljaju u rasponu od često do rijetko i za njih je također karakteristično da prolaze bez posljedica (npr. osip, povišena tjelesna temperatura, gastrointestinalni poremećaji, bolovi u mišićima i kostima, razdražljivost, nesanica, neutješni plač, hipotono-hiporesponzivne epizode, febrilne konvulzije).

Vrlo rijetke nuspojave mogu ostaviti trajne posljedice (npr. Guillain-Barre sindrom, brahijalni neuritis, postvakcinalni poliomijelitis) i ugroziti život (anafilaktička reakcija).

Učestalost ovih ozbiljnih nuspojava je vrlo niska, za neke toliko niska da se ne može sa sigurnošću utvrditi povećava li cijepljenje uopće rizik javljanja tih stanja, tj. jesu li doista posljedica cijepljenja (npr. Guillain-Barre sindrom) ili im je učestalost poznata i vrlo niska

(npr. postvakcinalni poliomijelitis koji se javlja učestalošću od 1 na milion doza oralnog polio cjepiva koje se više ne koristi u Hrvatskoj).

Mogućnost izazivanja nuspojava i težina i učestalost istih se pri odluci o cijepljenju trebaju usporediti s koristi od cijepljenja u smislu sprečavanja bolesti i komplikacija bolesti, koje mogu biti trajne i ugroziti život djeteta. Za sva cjepiva koja su u upotrebi u Hrvatskoj (a i šire), korist od primjene uvelike nadmašuje potencijalni rizik od nuspojava.

Cjepiva za koja se kliničkim ispitivanjima pokaže da je rizik veći od koristi nikada niti ne dođu na tržište, jer im se uskrati registracija.

Kod cjepiva koja udovolje ovim kriterijima u kliničkim ispitivanjima, odluka o uvođenju cjepiva u Program donosi se na temelju procjene epidemiološke situacije u zemlji i ponovne evaluacije odnosa koristi i rizika u specifičnoj situaciji u našoj populaciji.

Ona cjepiva koja se uvedu u upotrebu u Hrvatskoj se kontinuirano evaluiraju putem praćenja epidemiološke situacije i evaluacije provedbe Programa cijepljenja (koja uključuje i praćenje nuspojava) i kontinuirano se reevaluira odnos koristi i primjene, te se prema potrebi mijenja Program cijepljenja.

To znači da je za procjenu koristi i rizika od cijepljenja potrebno, osim podataka o mogućim nuspojavama cijepljenja imati uvid u kliničku sliku bolesti protiv kojih se cijepi, učestalost komplikacija i smrtnost od tih bolesti, učestalost tih bolesti u valstitoj populaciji te epidemiologiju bolesti i dinamiku javljanja ovisno o cjepnim obuhvatima u populaciji i mogućnosti ponovnog javljanja i unosa u zemlju bolesti koje su eliminirane u Hrvatskoj. Ovo sve kontinuirano evaluira Hrvatski zavod za javno zdravstvo i na temelju tih procjena predlaže Ministru zdravlja Program obveznih cijepljenja. Za sva cjepiva koja su u Programu odnos koristi i rizika od cijepljenja je u prilog cijepljenja.

Vezano uz pitanje o **rizicima razvoja autoimunih bolesti** nakon cijepljenja, znanstvena činjenica je da nema nikakvog dokaza da cijepljenje povećava rizik od nastanka autoimunih bolesti. Postoje u svijetu anegdotalni opisi pojave autoimunih bolesti nakon cijepljenja, na temelju kojih se postavljaju hipoteze o mogućoj uzročno-posljedičnoj povezanosti nekih cijepljenja s nekim autoimunim bolestima.

Na uzročno-posljedičnu vezu s cijepljenjem bi ukazivalo vremensko ili prostorno grupiranje nuspojava među cijepljenim osobama, tj. povećani broj takvih događaja kod cijepljene populacije u odnosu na necijepljenu. Za utvrđivanje uzročno-posljedične veze i učestalosti takvih događaja nakon cijepljenja, provode se ciljane studije.

Kvalitetna epidemiološka ispitivanja, u kojima su uspoređivani bolesnici sa zdravim osobama i gledalo se postoji li razlika u izloženosti cjepivima između zdravih i bolesnih, opovrgnula su postojanje povezanosti između cijepljenja i nastanka autoimunih bolesti (multiple skleroze, diijabetesa, alergijskih bolesti - prvenstveno astme). Isto tako su brojna kvalitetna istraživanja opovrgnula vezu između cijepljenja i javljanja autizma, što neki protivnici cijepljenja uporno navode unatoč svim dokazima protiv povezanosti.

Jedna od autoimunih bolesti za koju se javila sumnja da bi bila povezana s cijepljenjem protiv gripe je Guillain Barre sindrom (GBS). Brojne znanstvene studije su provedene s ciljem utvrđivanja uzročno-posljedične veze i učestalosti eventualnog javljanja GBS nakon cijepljenja protiv gripe. Konačan zaključak koji proizlazi iz tih istraživanja se ukratko može svesti na slijedeću rečenicu: "Ako je rizik od GBS povećan nakon cijepljenja protiv gripe, taj

je rizik znatno niži od rizika obolijevanja od GBS nakon preboljenja gripe ili bolesti slične gripi, te se smatra da se cijepljenjem protiv gripe smanjuje rizik od GBS u sezoni gripe" (izraz "bolest slična gripi" se često koristi u tim istraživanjima jer nije moguće uvijek utvrđivati etiologiju kliničkog sindroma gripe u tako velikim istraživanjima).

P. Što se sve može dogoditi u organizmu kad se unose rekombinantna DNK cjepiva?

O: Nakon unošenja rekombinantnih DNK cjepiva u organizam, u organizmu se odigravaju jednaki procesi koji se odigravaju i nakon unošenja cjepiva koja nisu proizvedena rekombinantnom DNK tehnologijom. Cjepiva koja su proizvedena rekombinantnom DNK tehnologijom su cjepivo protiv hepatitisa B i cjepivo protiv HPV-a. Rekombinantna DNK tehnologija služi za proizvodnju antigena, koji je po kemijskom sastavu bjelancevina. Umjesto da se virusi uzgajaju na staničnim kulturama, pa iz njih postupcima purifikacije izdvajaju antigeni potrebni za poticanje imunosti, geni koji kodiraju proizvodnju tog antigena se ugrađuju u neku drugu vrstu (najčešće kvasnice) što omogućava proizvodnju antigena u većim količinama, po nižim cijenama i u kraćem vremenu. Sudbina antigena u organizmu i imunološke reakcije u organizmu potaknute unošenjem antigena su jednake kao i pri primjeni antigena dobivenih umnažanjem uzročnika bolesti i purifikacijom antigena iz uzročnika bolesti u klasičnim cjepivima.

Ukratko, odgovor organizma na unošenje antigena se može podijeliti u slijedeće imunološke odgovore:

- Diferencijacija plazma stanica kratkog životnog vijeka koje luče IgM, IgG, IgA
- Sazrijevanje plazma stanica u germinativnim centrima uz stimulaciju T-limfocita, s posljedicom dugog preživljavanja visokospecifičnih plazma stanica koje osigurava dugotrajno održavanje protutijela IgA, IgG, IgE
- Generiranje memorijskih B-stanica visokog afiniteta za antigen, koje ne luče protutijela
- Generiranje citotoksičnih T-limfocita
- Proizvodnja IFN- γ , TNF- α , interleukina
- Generiranje memorijskih T- stanica koje patroliraju krvotokom (efektorne) i inaktivne (centralne)

O fiziološkim putevima kojima se postižu ovi učinci na organizam, može se pročitati u literaturi, popis koje je priložen na kraju.

P. Smatramo da zakonska obveza prijavljivanja nuspojava cijepljenja svrstava naše dijete u predmet znanstvenog istraživanja cjepiva. Da li to znači da se nad našom djecom vrši eksperiment?

O. Dužnost nam je ukazati na činjenicu da postmarketinško praćenje nuspojava cjepiva ne znači da su djeca podvrgnuta znanstvenom istraživanju (eksperimentu). Znanstvena istraživanja djelotvornosti i reaktogenosti cjepiva se provode u kliničkim ispitivanjima prije registracije cjepiva i uvjet su za registraciju i izdavanje dozvole za puštanje cjepiva u promet. Sva cjepiva koja su u upotrebi u Hrvatskoj su prošla sva potrebna klinička ispitivanja, registrirana su, a prije nego što su ušla u upotrebu u Hrvatskoj, korištena su godinama u brojnim zemljama Europe i ostatka svijeta i još uvijek su u upotrebi.

Nuspojave nakon cijepljenja, kao i nuspojave svih lijekova koji se primjenjuju u zemlji, prate se u svrhu uočavanja signala grupiranja nuspojava ili javljanja neočekivanih nuspojava, što može biti između ostaloga, posljedica pogrešne primjene ili greške u proizvodnji, na što se mora intervenirati, radi zaštite zdravlja stanovništva.

Netočan je zaključak da praćenje nuspojava znači da se nad djecom provodi eksperiment, jer bi se po toj analogiji moglo reći da roditelji nad djecom provode eksperiment kada im daju

paracetamol ili ibuprofen kod povišenja tjelesne temperature ili kada im kapaju fiziološku otopinu u nos kod prehlade.

Popis odabrane literature:

Siegrist CA. Vaccine immunology. U Plotkin S, Orenstein W, Offit P eds. Vaccines. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2009:17-36.

WHO. The Immunological Basis for Immunization Series. Dostupno internetom na: http://www.who.int/immunization/documents/immunological_basis_series/en/index.html

Institutes of Medicine. Immunization Safety Review: Multiple Immunizations and Immune Dysfunction. Dostupan internetom na: <http://www.immunizationinfo.org/issues/iom-reports/multiple-immunizations-and-immune-dysfunction>

Longworth E, Borrow R, Goldblatt D, et al: Avidity maturation following vaccination with a meningococcal recombinant hexavalent PorA OMV vaccine in UK infants. Vaccine 2002; 20:2592-2596.

Edwards KM, Decker MD, Mortimer Jr EA: Pertussis vaccine. U: Plotkin SA, Orenstein WA, ed. Vaccines, 3rd edn, Philadelphia: WB Saunders; 1999:293-344.

Pichichero ME, Voloshen T, Zajac D, et al: Avidity maturation of antibody to Haemophilus influenzae type b (Hib) after immunization with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hib-hepatitis B combined vaccine in infants. J Infect Dis 1999; 180:1390-1393.

Goldblatt D, Richmond P, Millard E, et al: The induction of immunologic memory after vaccination with Haemophilus influenzae type b conjugate and acellular pertussis-containing diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine combination. J Infect Dis 1999; 180:538-541.

Vekemans J, Ota MO, Wang EC, et al: T cell responses to vaccines in infants: defective IFN-gamma production after oral polio vaccination. Clin Exp Immunol 2002; 127:495-498.

Ota MO, Vekemans J, Schlegel-Haueter SE, et al: Hepatitis B immunisation induces higher antibody and memory Th2 responses in new-borns than in adults. Vaccine 2004; 22:511-519.

Rowe J, Macaubas C, Monger T, et al: Heterogeneity in diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine-specific cellular immunity during infancy: relationship to variations in the kinetics of postnatal maturation of systemic th1 function. J Infect Dis 2001; 184:80-88.

Vekemans J, Amedei A, Ota MO, et al: Neonatal bacillus Calmette–Guérin vaccination induces adult-like IFN-gamma production by CD4+ T lymphocytes. Eur J Immunol 2001; 31:1531-1535.

Bruguera M, Bayas JM, Vilella A, et al: Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in young adults. Vaccine 1996; 14(15):1407-1411.

Siegrist CA: Neonatal and early life vaccinology. Vaccine 2001; 19:3331-3346.

Einhorn MS, Weinberg GA, Anderson EL, et al: Immunogenicity in infants of Haemophilus influenzae type B polysaccharide in a conjugate vaccine with Neisseria meningitidis outer-membrane protein. Lancet 1986; 2:299-302.

Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, et al: Responses to a fourth dose of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine in early life. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89:F269-F271.

Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al: Effectiveness over time of varicella vaccine. Jama 2004; 291:851-855.

Siegrist CA: Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. Vaccine 2003; 21:3406-3412.

Pihlgren M, Tougne C, Bozzotti P, et al: Unresponsiveness to lymphoid-mediated signals at the neonatal follicular dendritic cell precursor level contributes to delayed germinal center induction and limitations of neonatal antibody responses to T-dependent antigens. J Immunol 2003; 170:2824-2832.

Tiru M, Hallander HO, Gustafsson L, et al: Diphtheria antitoxin response to DTP vaccines used in Swedish pertussis vaccine trials, persistence and projection for timing of booster. Vaccine 2000; 18:2295-2306.

Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al: Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine. J Infect Dis 2000; 181:1133-1137.

Hviid A, Wohlfahrt J, Stellfeld M, et al: Childhood vaccination and nontargeted infectious disease hospitalization. Jama 2005; 294:699-705.

Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al: Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system?. Pediatrics 2002; 109:124-129.

Mayer S, Laumer M, Mackensen A, et al: Analysis of the immune response against tetanus toxoid: enumeration of specific T helper cells by the Elispot assay. Immunobiology 2002; 205:282-289.

Wraith DC, Goldman M, Lambert PH: Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence?. Lancet 2003; 362:1659-1666.

Vieira GF, Chies JA: Immunodominant viral peptides as determinants of cross-reactivity in the immune system—Can we develop wide spectrum viral vaccines?. Med Hypotheses 2005; 65:873-879.

Aristegui J, Muniz J, Perez LA, et al: Newborn universal immunisation against hepatitis B: immunogenicity and reactogenicity of simultaneous administration of diphtheria/tetanus/pertussis (DTP) and oral polio vaccines with hepatitis B vaccine at 0, 2 and 6 months of age. Vaccine 1995; 13(11):973-977.

Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, et al: Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis

B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type B combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(9):854-859.

Kaic B urednik. Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 20105. godini, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2011. Dostupno internetom na:
<http://www.hzjz.hr/epidemiologija/nuspojave2010.pdf>

Fine PE: Non-specific 'non-effects' of vaccination. *BMJ* 2004; 329:1297-1298.

Shann F: Heterologous immunity and the nonspecific effects of vaccines: a major medical advance?. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:555-558.

Oldstone MB: Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *Faseb J* 1998; 12:1255-1265.

Di Genova G, Roddick J, McNicholl F, et al: Vaccination of human subjects expands both specific and bystander memory T-cells, but antibody production remains vaccine-specific. *Blood* 2006; 107:2806-2813.

Lanzavecchia A, Sallusto F: Understanding the generation and function of memory T cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2005; 17:326-332.

Huehn J, Siegmund K, Hamann A: Migration rules: functional properties of naive and effector/memory-like regulatory T cell subsets. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005; 293:89-114.

Marsden VS, Kappler JW, Marrack PC: Homeostasis of the memory T cell pool. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139:63-74.

Wherry EJ, Purro KA, Porgador A, et al: The induction of virus-specific CTL as a function of increasing epitope expression: responses rise steadily until excessively high levels of epitope are attained. *J Immunol* 1999; 163:3735-3745.

McShane H, Hill A: Prime-boost immunisation strategies for tuberculosis. *Microbes Infect* 2005; 7:962-967.

Young BW, Lee SS, Lim WL, et al: The long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in babies born to carrier mothers. *J Viral Hepat* 2003; 10:23-30.

Lin YC, Chang MH, Ni YH, et al: Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003; 187:134-138.

Whittle HC, Maine N, Pilkington J, et al: Long-term efficacy of continuing hepatitis B vaccination in infancy in two Gambian villages. *Lancet* 1995; 345:1089-1092.

Makela PH, Kayhty H, Leino T, et al: Long-term persistence of immunity after immunisation with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Vaccine* 2003; 22:287-292.

Weinberg GA, Einhorn MS, Lenoir AA, et al: Immunologic priming to capsular polysaccharide in infants immunized with Haemophilus influenzae type b polysaccharide-Neisseria meningitidis outer membrane protein conjugate vaccine. J Pediatr 1987; 111:22-27.

McVernon J, Johnson PD, Pollard AJ, et al: Immunologic memory in Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine failure. Arch Dis Child 2003; 88:379-383.

Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ, et al: Estimating Haemophilus influenzae type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. J Infect Dis 2003; 188:481-485.

McVernon J, Andrews N, Slack MP, et al: Risk of vaccine failure after Haemophilus influenzae type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. Lancet 2003; 361:1521-1523.

Richmond P, Borrow R, Miller E, et al: Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. J Infect Dis 1999; 179:1569-1572.

Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, et al: Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate?. Pediatrics 2005; 115:1675-1684.

Abbink F, Buisman AM, Doornbos G, et al: Poliovirus-specific memory immunity in seronegative elderly people does not protect against virus excretion. J Infect Dis 2005; 191:990-999.

Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, et al: Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. Vaccine 2000; 18:3106-3112.

Randolph GJ, Angeli V, Swartz MA: Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels. Nat Rev Immunol 2005; 5:617-628.

Groothuis TA, Griekspoor AC, Neijssen JJ, et al: MHC class I alleles and their exploration of the antigen-processing machinery. Immunol Rev 2005; 207:60-76.

Shastri N, Cardinaud S, Schwab SR, et al: All the peptides that fit: the beginning, the middle, and the end of the MHC class I antigen-processing pathway. Immunol Rev 2005; 207:31-41.

Jutras I, Desjardins M: Phagocytosis: at the crossroads of innate and adaptive immunity. Annu Rev Cell Dev Biol 2005; 21:511-527.

Kapsenberg ML: Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. Nat Rev Immunol 2003; 3:984-993.

Krogsgaard M, Davis MM: How T cells 'see' antigen. Nat Immunol 2005; 6:239-245.

O'Garra A, Robinson D: Development and function of T helper 1 cells. Adv Immunol 2004; 83:133-162.

Stetson DB, Voehringer D, Grogan JL, et al: Th2 cells: orchestrating barrier immunity. *Adv Immunol* 2004; 83:163-189.

Swain SL: CD4 T cell development and cytokine polarization: an overview. *J Leukoc Biol* 1995; 57:795-798.

Yewdell JW, Haeryfar SM: Understanding presentation of viral antigens to CD8+ T cells in vivo: the key to rational vaccine design. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:651-682.

Robinson HL, Amara RR: T cell vaccines for microbial infections. *Nat Med* 2005; 11:S25-S32.

Giammanco G, Li VS, Mauro L, et al: Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. *Vaccine* 1991; 9(10):747-750.

Barone P, Mauro L, Leonardi S, et al: Simultaneous administration of HB recombinant vaccine with diphtheria and tetanus toxoid and oral polio vaccine: a pilot study. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33(4):455-458.

Coursaget P, Fritzell B, Blondeau C, et al: Simultaneous injection of plasma-derived or recombinant hepatitis B vaccines with yellow fever and killed polio vaccines. *Vaccine* 1995; 13(1):109-111.

Keyserling HL, West DJ, Hesley TM, et al: Antibody responses of healthy infants to a recombinant hepatitis B vaccine administered at two, four, and twelve or fifteen months of age. *J Pediatr* 1994; 125(1):67-69.

Hessel L, West DJ: Antibody responses to recombinant hepatitis B vaccines. *Vaccine* 2002; 20(17-18):2164-2165.

Clements ML, Miskovsky E, Davidson M, et al: Effect of age on the immunogenicity of yeast recombinant hepatitis B vaccines containing surface antigen (S) or PreS2+S antigens. *J Infect Dis* 1994; 170(3):510-516.

Greenberg DP, Vadheim CM, Wong VK, et al: Comparative safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines given to infants at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(7):590-596.

Da Villa G, Pelliccia MG, Peluso F, et al: Anti-HBs responses in children vaccinated with different schedules of either plasma-derived or HBV DNA recombinant vaccine. *Res Virol* 1997; 148(2):109-114.

369. Goldfarb J, Baley J, Medendorp SV, et al: Comparative study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of Engerix-B hepatitis B vaccine in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(1):18-22.

Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H: Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004; 63(5):838-842.

MacIntyre CR, Kelly H, Jolley D, et al: Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2005; 64(7):1317.

Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al: Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(5):327-332.

Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group, et al: Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344(5):319-326.

DeStefano F, Verstraeten T, Chen RT: Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. *Expert Rev Vaccines* 2002; 1(4):461-466.

DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al: Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60(4):504-509.

Halsey NA, Duclos P, Van Damme P, Margolis H: Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(1):23-24.

Stratton K, Almario DA, McCormick MC: Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating disorders, Washington, DC, Institute of Medicine, National Academies Press, 2002.

Nadler JP: Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination. *Clin Infect Dis* 1993; 17(5):928-929.

Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G: Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991; 338(8776):1174-1175.

Trevisani F, Gattinara GC, Caraceni P, et al: Transverse myelitis following hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 1993; 19(2):317-318.

Anonymous : Alleged link between hepatitis B vaccine and chronic fatigue syndrome. *Can Dis Wkly Rep* 1991; 17(40):215-216.

Classen JB: Childhood immunisation and diabetes mellitus. *N Z Med J* 1996; 109(1022):195.

Maillefert JF, Sibilia J, Toussirof E, et al: Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(10):978-983.

Pope JE, Stevens A, Howson W, Bell DA: The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol* 1998; 25(9):1687-1693.

Tudela P, Marti S, Bonal J: Systemic lupus erythematosus and vaccination against hepatitis B. *Nephron* 1992; 62(2):236.

Institute for Vaccine Safety Diabetes Workshop Panel : Childhood immunization and type I diabetes: summary of an Institute for Vaccine Safety workshop. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:217-222.

DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al: Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001; 108(6):E112.

DeStefano F, Gu D, Kramarz P, et al: Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(6):498-504.

Mitchell EA, Stewart AW, Clements M: Immunisation and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *Arch Dis Child* 1995; 73(6):498-501.

Niu MT, Salive ME, Ellenberg SS: Neonatal deaths after hepatitis B vaccine: the vaccine adverse event reporting system, 1991–1998. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153(12):1279-1282.

Eriksen EM, Perlman JA, Miller A, et al: Lack of association between hepatitis B birth immunization and neonatal death: a population-based study from the vaccine safety datalink project. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(7):656-662.

Silvers LE, Ellenberg SS, Wise RP, et al: The epidemiology of fatalities reported to the vaccine adverse event reporting system 1990–1997. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10(4):279-285.

Emini EA, Ellis RW, Miller WJ, et al: Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 1986; 13(Suppl A):3-9.

Krugman S: The newly licensed hepatitis B vaccine: characteristics and indications for use. *JAMA* 1982; 247:2012-2015.

Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, et al: Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature* 1982; 298:347-350.

McAleer WJ, Buynak EB, Maigetter RZ, et al: Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984; 307:178-180.

Skolnick EM, McLean AA, West DJ, et al: Clinical evaluation in healthy adults of a hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *JAMA* 1984; 251:2812-2815.

Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH: Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185(1):251-257.

Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, et al: Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89:12180-12184.

Kirnbauer R, Taub J, Greenstone H, et al: Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles. *J Virol* 1993; 67(12):6929-6936.

McNeil D: Who invented the VLP cervical cancer vaccines. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7):433.

Ward J: Prevention of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: lessons from vaccine efficacy trials. *Vaccine* 1991; 9(Suppl):S17-S24.

Avery OT, Goebel WF: Chemical-immunological studies on conjugated carbohydrate-proteins. II. Immunological specificity of synthetic sugar-protein antigens. *J Exp Med* 1929; 50:533-542.

Anderson P, Peter G, Johnston Jr RB, et al: Immunization of humans with polyribophosphate, the capsular antigen of *Haemophilus influenzae* type b. *J Clin Invest* 1972; 51:39-44.

Schneerson R, Rodrigues LP, Parke Jr JC, et al: Immunity to disease caused by *H. influenzae* type b. II. Specificity and some biologic characteristics of 'natural,' infection-acquired, and immunization-induced antibodies to the capsular polysaccharide of *H. influenzae* type b. *J Immunol* 1971; 107:1081-1089.

Sato Y, Izumiya K, Sato H, et al: Role of antibody to leukocytosis-promoting factor hemagglutinin and to filamentous hemagglutinin in immunity to pertussis. *Infect Immun* 1981; 31:1223-1231.

Baker JP: The pertussis vaccine controversy in Great Britain, 1974–1986. *Vaccine* 2003; 21:4003-4010.

Sato Y, Kimura M, Fukimi H: Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet* 1984; 1:122-126.

Kimura M, Hikino N: Results with a new DTP vaccine in Japan. *Dev Biol Stand* 1985; 61:545-561.

Madsen T: Whooping cough: its bacteriology, diagnosis, prevention and treatment. *Boston Med Surg J* 1925; 192:50-60.

Madsen G: Vaccination against whooping cough. *JAMA* 1933; 101:187-188.

Granström M: The history of pertussis vaccination: from whole-cell to subunit vaccines. In: Plotkin SA, Fantini B, ed. *Vaccinia, Vaccination, Vaccinology: Jenner, Pasteur, and Their Successors*, Paris: Elsevier; 1996:107-114.

Burnette WN, Mar VL, Bartley TD, et al: The molecular engineering of pertussis toxoid. *Dev Biol Stand* 1991; 73:75-79.

Lapin JH: *Whooping Cough*, Springfield, IL, Charles C Thomas, 1943.

Edwards KM, Decker MD: Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P ed. *Vaccines*, 5th edn, Philadelphia: Saunders; 2009:466-517.

Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976—1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 105.

Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenza-like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 382-388.

Dieleman J, Romio S, Johansen K, Weibel D, Bonhoeffer J, Sturkenboom M, VAESCO-GBS Case-Control Study Group. Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *BMJ* 2011;343:d3908.

MMWR Preliminary Results: Surveillance for Guillain-Barré Syndrome After Receipt of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine, United States, 2009-2010 *MMWR* June 4, 2010 / 59(21):657-661.

Destefano F, Vellozzi C, Schonberger LB, Chen RT. Safety of adjuvanted influenza A (H1N1) 2009 vaccines. *BMJ* 2011.

Hurwitz ES, Holman RC, Nelson DB, Schonberger LB. National surveillance for Guillain-Barré syndrome: January 1978-March 1979. *Neurology* 1983 Feb;33(2):150-7.

Kaić B. Cijepljenje protiv influence. *MEDICUS*, Vol.20 No.1 *Influenca Siječanj* 2011. Dostupno online na: <http://hrcak.srce.hr/file/114824>

Borčić B. Imunoprofilaksa. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. Naprijed. Zagreb 1997;1567-9.

Borčić B, Dobrovšak-Šourek V. Utjecaj obveznog cijepljenja na pobol od određenih zaraznih bolesti. Paediatr Croat 1998;42(supl 1):1-3.

Borčić B, Dobrovšak-Šourek V, Kaić B, Ljubičić M. A comparative study of reactogenicity and immunogenicity of an oral and an inactivated polio vaccine. Acta med Croat 1998;52:155-8.

Borčić B, Abu Eldan J, Rajninger-Miholić M. Imunost na ospice cijepljenih prije 18-19 godina. Medicina 1990;26:67-70.

Borčić B, Ferdebar M, Rajninger-Miholić M. Imuni odgovor na revakcinaciju protiv rubeole 13 godina nakon primovakcinacije. Arhiv ZMD 1991;35:167-72.

Abu Eldan J, Borčić B, Smerdel S. Persistence of immunity against measles in persons immunized with Edmonston-Zagreb vaccine. Acta med Croat 1991;45:297-304.

Borčić B. An assessment of the epidemiological situation for EPI target diseases. WHO Reg Off for Europe. Doc ICP/EPI 033/13. Milan 1992.

Gašparović V, Puljević D, Gjurašin M, Delimar N, Borčić B, Gašparović H, Mihaljević I. The significance of immunocompromised condition in the prophylaxis of hepatitis B in chronic renal insufficiency. Acta med Croat 1993;47:61-5.

Borčić B, Kružić V., Dobrovšak-Šourek V. Poliomijelitis u Hrvatskoj: 10 godina od zadnje epidemije ili dokle smo stigli s eradicacijom. Paediatr Croat 1993;37:109-13.

Anonimno. Expanded programmes on immunization. Epidemiological situation of vaccine-preventable diseases. Croatia. WHO. Wkly Epidem Rec 1994;69:163-4.

Borčić B, Dobrovšak-Šourek V. Utjecaj obaveznih cijepljenja na pobol od određenih zaraznih bolesti. Imunoprofilaksa. Hrvatski liječnički zbor. Zagreb 1994:27-32.

Borčić B, Dobrovšak-Šourek V. Utjecaj obaveznih cijepljenja na pobol od određenih zaraznih bolesti. Zbornik radova. Vakcinologija danas i sutra. Hrvatsko mikrobiološko društvo. Zagreb: 1995:42-7.

Beck M, Smerdel S, Dedić I, Delimar N, Rajninger-Miholić M, Juzbašić M, Manhalter T, Borčić B, Mihajić Z. Immune response to Edmonston-Zagreb measles virus strain on monovalent and combined MMR vaccine. Develop Biol Standard 1986;65:95-100.

Borčić B, Smerdel S, Eldan JA, Kolić J, Ferdebar M. O efikasnosti domaće kombinirane vakcine protiv ospica, zaušnjaka i crljence. Arhiv ZMD 1988;32:85-92.

Borčić B, Aleraj B. Analiza stanja i kretanja morbila u SR Hrvatskoj s prijedlogom mjera za njihovu što bržu eliminaciju. Rad JAZU No 430 (Medicinske znanosti). Knjiga XXII. Zagreb 1988:31-9.

Borčić B, Smerdel S, Abu Eldan J, Kolić J, Ferdebar M, Kordić D, Mohaček M. Stvaranje i trajanje imunosti u djece cijepljene protiv ospica vakcinom Edmonston-Zagreb. Lij vjes 1989;111:131-4.

Borčić B, Gašparović V, Mihaljević I, Aleraj B, Gjenero-Margan I. Ispitivanje reaktogenosti i imunogenosti rekombinantne DNA vakcine protiv hepatitisa B "Engerix-B". Acta med iug 1989;43:247-54.

Kaic B, Gjenero-Margan I, Aleraj B, Vilibic-Cavlek T, Santak M, Cvitković A, Nemeth-Blazic T, Ivic Hofman I. Spotlight on measles 2010: excretion of vaccine strain measles virus in urine and pharyngeal secretions of a child with vaccine associated febrile rash illness, Croatia, March 2010. Euro Surveill. 2010 Sep 2;15(35). pii: 19652.

Kaic B, Gjenero-Margan I, Aleraj B, Ljubin-Sternak S, Vilibic-Cavlek T, Kilvain S, Pavic I, Stojanovic D, Ilic A. Transmission of the L-Zagreb mumps vaccine virus, Croatia, 2005-2008. Euro Surveill. 2008 Apr 17;13(16). pii: 18843

Kaić B, Gjenero-Margan I, Nemeth-Blažić T. Cijepljenje protiv bolesti uzrokovanih HPV tipovima 6, 11, 16 i 18. HČJZ Vol 4, Broj 13, 7. siječanj 2008. (URL:<http://www.hcz.hr/pr.php?id=13602&rnd=>)

Kaić B, Brzović M. Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije vezane uz cijepljenje (WHO statements regarding immunization). HČJZ Vol 4, Broj 16, 7. listopada 2008. (URL: <http://www.hcz.hr/pr.php?id=13874&rnd=>)

Kaic B. Razmaci između cijepljenja (Immunization intervals). HČJZ Vol 4, Broj 16, 7. listopada 2008. (URL: <http://www.hcz.hr/clanak.php?id=13910&rnd=>)

Muscat M, Bang H, Wohlfahrt J, Glismann S, Mølbak K; EUVAC.NET Group. Measles in Europe: an epidemiological assessment. Lancet. 2009 Jan 31;373(9661):383-9. Epub 2009 Jan 7.

Kosor Krnic E, Gagro A, Drazenovic V, Kuzman I, Jeren T, Cecuk-Jelicic E, Kerhin-Brkljacic V, Gjenero-Margan I, Kaic B, Rakusic S, Sabioncello A, Markotic A, Rabatic S, Mlinaric-Galinovic G, Dekaris D. Enumeration of haemagglutinin-specific CD8+ T cells after influenza vaccination using MHC class I peptide tetramers. Scand J Immunol. 2008 Jan;67(1):86-94.

Santak M, Kosutic-Gulija T, Tesovic G, Ljubin-Sternak S, Gjenero-Margan I, Betica-Radic L et al.

Mumps virus strains isolated in Croatia in 1998 and 2005: genotyping and putative antigenic relatedness to vaccine strains. J Med Virol, 78 (2006), pp. 638–643.

Sigurnost i učinkovitost cjepiva

P. Možete li nam pokazati jednu dvostruko-slijepu, placebo kontroliranu studiju, koja bi pokazala da su cjepiva sigurna i učinkovita?

O. Postoje i objavljene su brojne dvostruko slijepe placebo kontrolirane studije koje pokazuju da su cjepiva sigurna i učinkovita. Ovdje je link na jednu od njih (Gonzalo Perez, Eduardo

Lazcano-Ponce, Mauricio Hernandez-Avila, Patricia J. Garcia, Nubia Munoz, Luisa L. Villa, Janine Bryan, Frank J. Taddeo, Shuang Lu, Mark T. Esser, Scott Vuocolo, Carlos Sattler and Eliav Barr. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. *Int. J. Cancer*: 122, 1311–1318 (2008) :

http://www.hu.ufsc.br/projeto_hpv/Safety,%20immunogenicity,%20and%20efficacy%20of%20quadrivalent%20human%20papillomavirus.pdf

P. Možete li nam pokazati ijedan znanstveni dokaz iz bilo koje studije koji bi mogao potvrditi dugoročnu sigurnost i učinkovitost cjepiva?

O. Možemo. Evo jednog od takvih članaka, koji se odnosi na dugoročnu učinkovitost cjepiva protiv ospica: Miller C.: Live measles vaccine: a 21-year follow-up. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:22-24.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1246901/>

Ovdje je jedan pregledni rad koji istražuje dugoročnu sigurnost cjepiva: Institute of Medicine of the National Academies. *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. The National Academies Press, Washington DC. 2011.

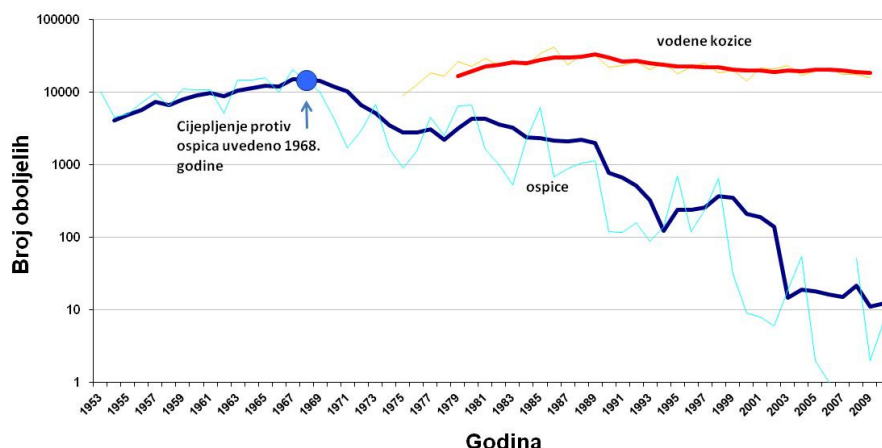
Ovdje je sažetak: <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/adverseeffects.pdf>

Ovdje je cijeli izvještaj: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=13164&page=435

P. Možete li nam pokazati ijedan znanstveni dokaz koji bi pokazao da se smanjenje bolesti igdje u svijetu u bilo kojem trenutku u povijesti može pripisati zaslugi cijepljenja?

O. Možemo. Usporedba kretanja ospica i vodenih kozica u Hrvatskoj pokazuje da su ospice praktički eliminirane. Istovremeno, vodene kozice, (koje se prenose na jednak način, virus ima sličan indeks kontagioznosti, osjetljivost populacije je u nedostatku cijepljenja jednaka, virus ima vrlo slične epidemiološke karakteristike), protiv kojih se ne cijepi u Hrvatskoj se kontinuirano javlja u neznatno promijenjenoj učestalosti.

Kretanje ospica i vodenih kozica u Hrvatskoj



Iz gornjeg grafikona je vidljivo da je do smanjenja incidencije ospica došlo zahvaljujući cijepljenju. Da je do smanjenja incidencije ospica došlo zbog poboljšanja uvjeta života, globalnog zatopljenja, ili smanjenja broja gusara na zemaljskoj kugli, došlo bi do paralelnog smanjenja incidencije vodenih kozica. A to se nije dogodilo.

Također se, na temelju pobola od ospica u zemljama gdje se cijepljenje ne provodi adekvatno, zna da se nije dogodila nikakva promjena u virulentnosti i patogenosti virusa ospica.

P. Možete li nam objasniti kako je znanstveno dokazana sigurnost i mehanizam cjepiva u ljudskom tijelu, ako se njihova farmakokinetika nikad ne ispituje i analizira u studijama cjepiva?

O. Sigurnost cjepiva se dokazuje kliničkim studijama i farmakovigilancijom (postmarketinškim praćenjem sigurnosti cjepiva), a mehanizam djelovanja cjepiva se dokazuje imunološkim studijama, a ne farmakokinetičkim studijama.

P. Možete li nam dati neko znanstveno objašnjenje kako je injektiranje potvrđenog neurotoksina u ljudski organizam korisno po ljudsko zdravlje i sprječava bolesti?

O. Ne možemo. To pitanje nema nikakve veze sa cijepljenjem s obzirom da cjepiva ne sadrže neurotoksine.

P. Možete li nam pokazati znanstvenu procjenu korisnosti ubrizgavanja neurotoksina, koja bi potvrdila da premašuje rizike po ljudsko zdravlje u cilju sprječavanja bolesti?

O. Ne možemo. To pitanje nema nikakve veze sa cijepljenjem s obzirom da cjepiva ne sadrže neurotoksine.

P. Možete li nam dati znanstveno objašnjenje kako je zaobilazak dišnih putova (sluznice) prednost i kako izravno ubrizgavanje virusa u krvotok poboljšava imunološko funkcioniranje i sprječava buduće infekcije?

O. Ne možemo objasniti kako izravno ubrizgavanje virusa u krvotok poboljšava imunološko funkcioniranje, jer nitko ne ubrizgava viruse direktno u krvotok. Zainteresirane možemo uputiti na medicinsku literaturu kojom se objašnjava mehanizam imunološke reakcije nakon

parenteralne primjene cjepiva. U ovom članku je prilično detaljno opisano na koji način parenteralna primjena (ne direktno u krvotok, već u mišić ili potkožno) cjepiva provocira imunološki odgovor: Claire-Anne Siegrist. Vaccine Immunology. U Plotkin S, Orenstein W, Offit P eds. Vaccines. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2009:17-36.

Taj se tekst može u cijelosti naći na ovom linku:

http://www.who.int/immunization/documents/Elsevier_Vaccine_immunology.pdf

P. Možete li nam dati znanstveno objašnjenje kako cjepivo može pomoći zaraženoj osobi ako se ne zna točna konfiguracija virusnog soja ili ako cjepivo nije razvijeno za baš taj soj?

O. Cjepiva se primjenjuju radi sprečavanja bolesti, preventivno, prije nego što se osoba zarazi. Tako da je pitanje manje-više irelevantno. Jedini slučaj u kojem se od cjepiva očekuje da zaštiti zaraženu osobu od bolesti je u slučaju postekspozicijskog cijepljenja. To je primjenjivo za one bolesti koje imaju dugu inkubaciju, pa je moguće spriječiti bolest cijepljenjem i nakon zaražavanja. Primjer takve bolesti je hepatitis B. Posve je nebitno kojim sojem virusa hepatitisa B je osoba zaražena, jer praktički svi su sojevi antigeno jedinstveni. Posljedica antigene jedinstvenosti različitih sojeva je ta da imunitet stečen cijepljenjem cjepivom proizvedenim iz jednog soja virusa štiti od svih drugih sojeva. Na isti način i cjepiva koja se primjenjuju preventivno štite od svih sojeva uzročnika ako su sojevi antigeno jedinstveni (npr. cjepivo protiv ospica). Ako su sojevi antigeno različiti, cjepivo štiti samo od sojeva sadržanih u cjepivu i njima antigeno sličnim sojevima, a od različitih ne štiti (npr. HPV cjepivo). Za uzročnike kod kojih su značajne antigene razlike među sojevima i u cirkulaciji među ljudima je mnoštvo antigeno različitih sojeva, cjepivo ne postoji (npr. HIV)

Sastav cjepiva

Radi osiguranja djelotvornih, kvalitetnih i sigurnih lijekova kao proizvoda od posebnog značaja za zdravstvenu zaštitu ljudi Zakonom o lijekovima (NN 71/07) te Zakonom o izmjenama i dopunama Zakona o lijekovima (NN 45/09) utvrđuje se postupak ispitivanja i stavljanja u promet, proizvodnja, označavanje, klasifikacija, promet, farmakovigilancija, oglašavanje i informiranje, nadzor nad lijekovima te provjera kakvoće lijekova. Prema navedenim zakonima *imunološki lijek* jest lijek koji jest ili sadrži cjepiva, toksine, serume ili alergene. Odobrenje za stavljanje gotovog lijeka u promet daje Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske.

U svrhu dobivanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka (tako i cjepiva) u promet pravna osoba sa sjedištem u Republici Hrvatskoj podnosi zahtjev Agenciji za lijekove i medicinske proizvode RH. Uz zahtjev podnositelj obvezno mora priložiti dokumentaciju koja sadrži iscrpne podatke i dokumente, kako je propisano Zakonom.

Za svako cjepivo protiv influenze koje se primjenjuje u Hrvatskoj postoji takva iscrpna dokumentacija, a uz samo cjepivo priložena je uputa u kojoj su jasno naznačeni svi sastojci, uključujući i pomoćne tvari.

Potrebno je znati da svaki sastojak cjepiva ima svoju specifičnu funkciju. Sastojci cjepiva temeljito su ispitivani i sigurni su u količini u kojoj se nalaze u cjepivima za upotrebu u ljudi. Količine tih sastojaka u cjepivima znatno su niže nego količine s kojima djeca ili odrasli dolaze u kontakt u svojoj okolini, putem hrane ili vode.

Tako npr. formaldehid ima dugu povijest primjene u proizvodnji bakterijskih i virusnih cjepiva. Postoje točni regulatorni propisi kolike količine formaldehida se smatraju dozvoljenim u krajnjem

produktu. Kako su postojale bojazni oko rezidualnih količina formaldehida u cjepivu (toksični i karcinogeni potencijal), američka Agencija za zaštitu okoliša odredila je referentnu dozu za formaldehid za oralnu uporabu. Referentna doza za formaldehid (oralna primjena) je 0.2 mg/kg TT na dan. Količina rezidualnog formaldehida u cjepivima daleko je ispod te razine.

Osim toga treba navesti da je formaldehid prisutan u ljudskom tijelu kao rezultat različitih biokemijskih procesa. Količina formaldehida koja se kontinuirano nalazi u ljudskoj krvi veća je od količine rezidualnog formaldehida koja je prisutna u cjepivima.

Tiomersal s druge strane vrlo je učinkovit konzervans koji se koristi kako bi spriječio bakterijsku kontaminaciju cjepiva. Koristi se više od 50 godina. Sadrži etil-živu koja se razlikuje od metil-žive koju možemo naći u ribi i morskim plodovima. U izrazito visokim koncentracijama metil-živa može biti toksična za ljude, posebice za neurološki razvoj dojenčadi.

Zadnjih godina, nekoliko značajnih znanstvenih istraživanja ukazalo je da tiomersal sadržan u cjepivu ne dovodi do ozbiljnih neuroloških poremećaja, uključujući autizam. Bez obzira na to što je dokazano da tiomersal u količinama u kojima se nalazi u cjepivima ne uzrokuje nikakva oštećenja zdravlja, kako se načelno želi smanjiti izloženost ljudi živi, proizvođači cjepiva dobrovoljno su promijenili metode proizvodnje cjepiva kako bi proizveli cjepiva koja tiomersal ne sadrže ili ga sadrže samo u tragovima. Takav način proizvodnje prihvaćen je među proizvođačima jer je to bilo moguće napraviti, odnosno razlog nije bio postojanje dokaza o štetnosti tiomersala.

Jednodozna cjepiva protiv sezonske gripe ne sadrže tiomersal.

Želatina se koristi u nekim cjepivima kao stabilizator. Stabilizatori se nalaze u cjepivima kako bi spriječili degradaciju djelatnih tvari u cjepivu što se može dogoditi tijekom proizvodnje, transporta i skladištenja. Želatina se proizvodi iz svinjske kože ili papaka, a pažnja je potrebna s obzirom da otprilike 1 osoba od njih 2 milijuna može razviti ozbiljnu alergijsku reakciju. Međutim, alergije na želatinu izrazito su rijetka pojava. Želatina koja se koristi u cjepivima visoko je pročišćena i hidrolizirana (usitnjena vodom) te je time manja od želatine koju možemo naći u prirodi.

Bjelančevine jaja (ovalbumini) se nalaze u tragovima u svim cjepivima koji za proizvodnju antigena koriste pileće embrije ili jaja. Zbog toga je poznato da osobe koje su imale vrlo burnu alergijsku reakciju pri konzumaciji jaja ili pileće meso, ne smiju primati ova cjepiva. Drugih opasnosti od ovalbumina u cjepivima nema.

Natrijeve soli su prirodno prisutne u organizmu u znatno većim količinama od onih koje se nalaze u cjepivima.

Triton X-100 (Octoxinol-9) je surfaktant koji se nalazi u cjepivima u tragovima, kao ostatak iz postupka pripreme antigena. U količinama u kojima se nalazi u cjepivu ne uzrokuje nikakve zdravstvene smetnje.

Svi su spomenuti sastojci u cjepivima prisutni već desetljećima i iskustva s primjenom brojnih miliona doza cjepiva širom svijeta dokazuju da su ti sastojci u količinama koje se primaju cjepivom bezopasni za zdravlje.

P. Postoji li mogućnost utvrđivanja testiranjem hoće li dijete razviti težu nuspojavu na cijepljenje? Naime, postoji strah da su „boležljiva djeca“ sklonija razvoju nuspojava.

O. Nažalost, ne postoji nikakav test kojim bi se moglo predvidjeti koje će dijete razviti neku težu nuspojavu na cijepljenje. Za neke lijekove takvi testovi postoje, i koriste se u svrhu predviđanja nuspojava, u slučaju kad je poznato koji je protein nosač lijeka ili neka genetska varijanta odgovorna za metaboliziranje lijeka, ali za nuspojave cijepljenja nisu poznate osobine osobe koje povećavaju rizik.

S obzirom na takvu situaciju, preostaje nam pouzdati se u epidemiološke studije da ukažu na to ima li neka posebna kategorija populacije povećani rizik od nuspojava.

Do sada nisu identificirane kategorije stanovništva/djece koje imaju povećani rizik za ozbiljne nuspojave. Drugim riječima, za sada se smatra da djeca koja su „boležljiva“ ili imaju „slab imunološki sustav“ nemaju nimalo povećan rizik za ozbiljne nuspojave cijepljenja nego djeca koja su uglavnom zdrava.

S tim u skladu, preporuke za cijepljenje „boležljive“ djece s obzirom da se rizik od nuspojava cijepljenja smatra jednak, se razlikuju od preporuka za zdravu djecu samo utoliko što je „boležljivu“ djecu još važnije zaštititi od bolesti.

Zbog toga apsolutno sve nacionalne i međunarodne preporuke za cijepljenje naglašavaju da se djeca sklona bolestima, koja imaju oslabljen imunitet ili koja boluju od kroničnih bolesti, cijepi protiv svega što je preporučeno u programima cijepljenja, da ta cijepljenja budu provedena na vrijeme, a često im se preporučuju i neka dodatna cijepljenja.

Jedina su ograničenja vezana uz primjenu živih cjepiva i teškog oštećenja imunološkog sustava, kao npr. kod HIV pozitivne djece, djece koja primaju visoke doze kortikosteroida ili su na kemoterapiji. Kod takve su djece privremeno ili trajno kontraindicirana živa cjepiva (npr. ospice, rubela, mumps, BCG, vodene kozice).

Pentaxim, odnosno „5u1“ je „mrtvo“ cjepivo i kao takvo je preporučljivo čak i djeci s ozbiljno narušenim imunitetom, jer je korist (makar bila kod njih manja nego kod zdrave djece) opet veća od štete. Naime, upravo takvu djecu treba zaštititi od bolesti koliko god je moguće.

Docjepljivanje cjepivima protiv ospica-zaušnjaka-rubeole, DI-TE pro adultis + polio(IPV)

P.Unutar koliko dana se za pojedina cjepiva eventualno javljaju nuspojave?

O. Nuspojave koje su najčešće (povišena temperatura, glavobolja, bezvoljnost, lokalna reakcija na mjestu primjene) javljaju se unutar 24 (48) sati od cijepljenja. Temperatura nakon MPR cijepljenja se može javiti 7-12 dana nakon cijepljenja. Alergijske reakcije, koje su uvijek moguće, na svako cjepivo, ali se javljaju vrlo rijetko, mogu se javiti i do nekoliko dana nakon cijepljenja, ali one najopasnije se javljaju odmah, dok je osoba još u ambulanti. Postvakcinalne ospice, rubela ili mumps, javljaju se deset do petnaest dana nakon cijepljenja. One teže, a vrlo rijetke nuspojave poput artritisa (nakon Td cjepiva) mogu se javiti nakon nekoliko tjedana, encefalitis od cjepiva protiv ospica (kojeg nismo nikada do sada zabilježili, a javlja se u jednog djeteta na milion cijepljenih) javlja se 6-10 dana nakon cijepljenja, idiopatska trombocitopenična purpura (javlja se kod jednog na 50.000 cijepljene djece) unutar šest tjedana, a ataksija (koja se javlja u jednog djeteta na oko 12000 cijepljenih) se javlja 7-14 dana nakon cijepljenja.

P. Prije nego li cijepimo dijete, možemo li ga testirati ima li već zaštitu zbog prethodnih cijepljenja? Ako ima zaštitu od prethodnih cijepljenja, moramo li ga docijepiti?

O. Testiranje na protutijela na toksoid tetanusa i difterije ni jedan laboratorij u Hrvatskoj ne provodi rutinski. U istraživačke svrhe testiranje provodi Imunološki zavod. Testiranje na protutijela na poliomijelitis, ospice, rubelu i mumps provod HZZJZ. Testiranjem bi se moglo vidjeti ima li Vaše dijete protutijela na te bolesti., Međutim, ne bi se moglo vidjeti koliko će ih dugo imati, tj. do kad će biti zaštićen. To znači da bi bilo potrebno svake godine iznova određivati protutijela sa svrhom identificiranja pravog trenutka za docjepljivanje. S obzirom da je ovo nepraktično, docjepljivanja se provode periodično, uzimajući u obzir prosječno trajanje zaštite, na način da se docjepljivanje obavi prije nego što veći dio cijepljenih izgubi zaštitu.

Drugim, riječima, ako je vaše dijete do sada cijepljeno prema kalendaru cijepljenja, najvjerojatnije na sve te bolesti protiv kojih se treba cijepiti sada ima zaštitna protutijela. Međutim, docjepljivanjem se podiže razina protutijela i produljuje zaštita, što je prilično važno pri ulasku u kolektiv.

P. Postoje li teže nuspojave za sva gore navedena cjepiva kod docjepljivanja poput onih koji se javljaju kod cjepiva protiv gripe o kojima smo jedino imali prilike slušati u medijima? Takve nuspojave nisu navedene u izvještaju o nuspojavama.

O. Teže nuspojave postoje. To su one koje su spomenute u odgovoru na treće pitanje. Guillain-Barre sindrom (GBS), koji se spominje u vezi s cijepljenjem protiv gripe se povezuje i s cjepivom protiv

tetanusu (uključujući i Td). Međutim, ta se bolest javlja vrlo rijetko nakon cijepljenja i podjednako rijetko neovisno o cijepljenju, tako da zapravo nema dokaza da cjepivo protiv tetanusa doista povećava rizik od GBS-a, a ako povećava rizik, onda je to otprilike jedan slučaj GBS-a na milion cijepljenih.

P. Postoji li opasnost za trudnicu i plod ako se starije dijete cijepi cjepivom protiv ospica, rubeole i zaušnjaka? Treba li odgoditi cijepljenje?

O. Nema potrebe odgađati cijepljenje protiv ospica-zaušnjaka-rubeole (MPR) zbog trudnoće. Nema nikakve opasnosti od prijenosa cjepnih virusa. Takvo što nije dokumentirano za cjepiva protiv ospica, rubeole i zaušnjaka koja su u upotrebi (Priorix i M-M-RVAXPRO). To se događalo samo ranije s domaćim MPR cjepivom, sa mumps komponentom, a kad se uočila ta pojava cjepivo je zamijenjeno alternativnim.

Upit o uvođenju novog cjepiva

P: Krajem siječnja EU je odobrila Novartisovo cjepivo Bexsero, protiv meningokoka grupe B, te je u priopćenju na službenim stranicama Novartisa stajalo kako je sljedeći korak brzo uvođenje na tržište budući da su već onda bili u tijeku pregovori s državama EU oko uvođenja na liste cijepljenja. Kada će kod nas biti moguće cijepiti dijete navedenim cjepivom?

O: Proizvođač nije putem nositelja odobrenja za promet lijekova podnio zahtjev za registraciju ovog cjepiva u Hrvatskoj te zbog toga to cjepivo nije registrirano kod nas.

Ulaskom u Europsku Uniju sva cjepiva koja su u Europi registrirana centraliziranim postupkom u Europskoj agenciji za lijekove, automatizmom će biti registrirana i u Hrvatskoj. Doduše, to ne znači da će cjepivo biti dostupno u Hrvatskoj, jer stavljanje cjepiva na tržište (u ljekarne) opet ovisi o interesu proizvođača.

O eventualnom uvođenju ovog cjepiva u Program obveznih cijepljenja je prerano govoriti, s obzirom da su iskustva s upotrebom tog cjepiva vrlo oskudna, tj. praktički ih nema.

Autizam

P. Moje još nerođeno dijete kroz 10-15 dana bi se trebalo cijepiti čim se rodi protiv Hepatitisa B, a starije dijete s 4. dozom DI-TE-PER acelularno. Kako oba cjepiva (Engerix B i Infanrix) sadrže aluminijev hidroksid, molio bih da mi date mišljenje o znanstvenom radu naše znanstvenice (članak dr.sc. Lucije Tomljenović „Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism?“ objavljen u Journal of Inorganic Biochemistry 2011.) , a u kojem navodi da je velika povezanost između aluminija iz cjepiva i autizma, kako bih imao što više informacija o eventualnim posljedicama cijepljenja na moju djecu.

O. Nedavne izjave i do sada objavljeni radovi dr. Lucije Tomljenović ne doprinose novim spoznajama o sigurnosti cjepiva, niti etiologiji autizma.

Njezin je rad u kojem postavlja hipotezu o povezanosti aluminija u cjepivu s autizmom vrlo opširno analiziran od strane dr. Davida Gorskog, koji pod pseudonimom „oracle“ piše znanstvene blogove. Ovdje je link na kritički osvrt na članak:

<http://scienceblogs.com/insolence/2011/12/08/and-global-warming-is-caused-by-the-decr/>

Ukratko, dr. L. T. donosi pogrešne zaključke na temelju ekološke studije u kojoj je uspoređujući učestalost autizma u nekim zemljama i broj cjepiva koja djeca u tim zemljama primaju prema programima cijepljenja, uočila da zemlje koje imaju više autizma imaju više cjepiva u programima cijepljenja. Na temelju toga je zaključila da bi mogla postojati uzročno-posljedična veza količine aluminija u cjepivima s nastankom autizma. Takav je način zaključivanja pogrešan. Čak postoji ime za

to: „ecological fallacy“. Naime, na temelju takvih se studija može samo postaviti hipoteza o nekoj povezanosti, ali takve studije ne mogu ukazati na stvarno postojanje uzročne povezanosti. Za provjeru hipoteze o uzročnoj povezanosti potrebno je provesti istraživanje u kojem će se pratiti djeca koja su primila veće ili manje količine cjepiva (na način da se za svako dijete točno zna koliko je cjepiva ili aluminija u cjepivu primilo), pa praćenjem kroz određeno razdoblje se gleda ima li razlike u učestalosti bolesti između djece koja imaju različitu izloženost. To su kohortne studije. Alternativno, mogu se raditi case-control studije, koje na uzorku bolesne djece (case) i uzorku zdrave djece (control) retrospektivno utvrde koliko su cjepiva/aluminija primila bolesna, a koliko zdrava djeca, te postoji li razlika u izloženosti cjepivu/aluminiju između bolesne i zdrave djece.

Naravno, da bi pojačala uvjerljivost svoje hipoteze, L. T. iznosi neke podatke o štetnosti aluminija na živčani sustav, pa tako između ostaloga kaže da je količina od 20 µg/kg/dan kroz deset dana primjene neurotoksična za nedonošćad. Članak na koji se referira je uspoređivao neurološki razvoj nedonošćadi koja su intravenozno hranjena različitim formulama za parenteralnu prehranu. Našli su da nedonešena djeca koja su intravenoznom prehranom primala aluminij u količini od 45 µg/kg/dan kroz najmanje deset dana imaju nešto sporiji neurološki razvoj od djece koja su primala istim putem aluminij u količini od 5 µg/kg/dan kroz isto razdoblje od najmanje deset dana (ne znam odakle joj vrijednost od 20 µg/kg/dan jer se takva vrijednost ne spominje nigdje u članku). Uočena razlika u brzini neurološkog razvoja nije bila statistički značajna, ali su statističkim manipulacijama uspjeli postići graničnu statističku značajnost. Dakle, nikakav ozbiljan dokaz o neurotoksičnosti spomenute količine intravenozno primijenjenog aluminija.

Inače, u cjepivima koja djeca u dojenačkoj dobi primaju imaju 300 µg Aluminija po dozi (Pentaxim) i 250 µg Aluminija po dozi (Engerix B). To znači da dijete dobije najviše 550 µg Aluminija pri jednoj posjeti (sa 2 i 6 mjeseca starosti, kad prima istovremeno oba cjepiva). To je za dojenče prosječne tjelesne težine 80-100 µg/kg aluminija pri jednoj posjeti, što naravno zvuči prilično opasno, ako se uzmu u obzir podaci iz citirane studije koji kažu da količina od 45 µg/kg/dan kroz najmanje deset dana primjene usporava neurološki razvoj nedonoščeta. Međutim, treba imati na umu da su nedonoščad iz citirane studije primila kroz deset dana 450 µg/kg aluminija intravenozno. A kod cijepljenja se radi o jednokratnim dozama od 100 µg/kg u dobi od dva mjeseca, pa oko 40 µg/kg u dobi od četiri mjeseca (samo Pentaxim) i opet oko 80 µg/kg u dobi od šest mjeseci i to intramuskularno, a ne intravenozno. Tako da se tih 100 µg/kg aluminija koje dijete primi u dobi od dva mjeseca kroz dvadesetak dana postupno resorbira, što odgovara količini od 5 µg/kg aluminija na dan. U kasnijim cijepljenjima dnevne količine aluminija koje se resorbiraju iz mišića u krvotok su niže od 5 µg/kg aluminija na dan. Nakon poroda dijete primi Engerix B koji sadrži 250 µg Aluminija, što je oko 80 µg/kg, koji se resorbirajući kroz 20 dana otpušta u krvotok u količini od oko 4, µg/kg/dan. Vjerojatno je resorpcija aluminija s mjesta primjene u krvotok sporija, tj. dulja od dvadeset dana koje sam ja koristio u računu, što rezultira nižim dnevnim dozama.

Dakle, studija je našla da nedonešena djeca koja su primala 45 µg/kg/dan aluminija intravenozno imaju nešto sporiji neurološki razvoj od djece koja su primala 5 µg/kg/dan aluminija intravenozno, a ta razlika nije bila statistički značajna. A naša djeca u programu cijepljenja primaju maksimalno 5 µg/kg/dan aluminija „intravenozno“ putem resorpcije aluminija s mjesta primjene cjepiva kroz dvadesetak dana.

Inače, djeca koja piju adaptirano mlijeko popiju svakodnevno i do 600 µg aluminija, što je 100 do 200 µg/kg aluminija na dan. Doduše, ne zna se koliko se tog aluminija resorbira u krvotok, ali se zna da takva prehrana ne izaziva neurološke smetnje.

Ovaj je moj račun prilično grub. Ovdje je link na jedan rad o izloženosti djece aluminiju kroz cijepljenje i prehranu, koji to bolje opisuje:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11015799>

Prilično ozbiljna istraživanja su provedena, s ciljem utvrđivanja povećava li cijepljenje rizik od autizma (nisu bile usmjerene specifično na aluminij, ali one koje su mjerile broj primijenjenih doza cjepiva su indirektno urpoređivale djecu koja su primila različite količine aluminija) i sve do sada

provedene studije su ili opovrgnule uzročnu povezanost aluminija s autizmom ili našle da nema dovoljno dokaza za zaključivanje o uzročnoj povezanosti.

Ovdje je link na jednu opsežnu studiju, koja na temelju pregleda objavljene literature analizira postojanje dokaza za povezanost raznih cjepiva s raznim nuspojavama.:

http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13164

Između ostaloga, zaključuju da za cjepiva protiv difterije i tetanusa i kombinacije koje sadrže ta cjepiva (a sva ta cjepiva sadrže aluminijeve soli) nema dovoljno dokaza za zaključiti o mogućoj povezanosti s autizmom, a da mehanistički nije vjerojatno da bi izazivala autizam.