

Prehľad vakcín v povinnom očkovaní a popis ich pomocných látok

Stav k 18.4.2011

Vakcíny používané v povinnom očkovaní

Vakcína	Typ registrácie ¹	Typ vakcíny	Antigény pôvodcov ²	Podanie
BCG Vaccine SSI prášok a rozp. na inj.suspenziu	MRP, ref. štát-Dánsko	Živá, oslabená	Tuberkulóza (chráni pred primárnou tuberkulózou a tuberkulóznou meningitídou u detí).	4. – 42. deň
Infanrix Hexa prášok a disperzné prostredie na inj.suspenziu	Európska centralizovaná	Kombinovaná	Záškrt- diftéria Tetanus Čierny kašeľ - pertussis Haemofilus influenzae Detská obrna- poliomyelitída Žltáčka B - hepatitída B	3.-4. mesiac 5. -6. mesiac 11. – 12. mesiac
Prevenar 13 injekčná suspenzia	Európska centralizovaná	13-valentná adsorbovaná	Pneumokok (zápal pľúc, zápal stredného ucha)	3.-4. mesiac 5. -6. mesiac 11. – 12. mesiac
Synflorix injekčná suspenzia	Európska centralizovaná ¹	10-valentná adsorbovaná	Pneumokok (zápal pľúc, zápal stredného ucha)	3.-4. mesiac 5. -6. mesiac 11. – 12. mesiac
Priorix prášok a rozp.na inj.roztok	Národná	Živá, oslabená	Osýpky - morbilli Zápal príušnic - mumps Rubeola - ružienka	15.-18. mesiac 11. rok (preočkovanie)
Infanrix Polio injekčná suspenzia	DCP, ref. štát-Francúzsko	Kombinovaná	Záškrt - diftéria Tetanus Čierny kašeľ - pertussis Detská obrna - poliomyelitída	6. rok (preočkovanie)
Boostrix Polio Injekčná suspenzia	MRP, ref. štát-Nemecko	Kombinovaná	Záškrt - diftéria Tetanus Čierny kašeľ - pertussis Detská obrna - poliomyelitída	13. rok (preočkovanie)
Imovax D.T. Adult	Národná	Kombinovaná	Tetanus Záškrt - diftéria	Preočkovanie v dospelosti

¹ Typ registrácie lieku:

Pri centrálnej európskej registrácii registráciu lieku vykonáva Európska lieková agentúra (EMA) a rozhodnutie vydáva Európska komisia. Registrácia platí rovnako vo všetkých štátoch EÚ, pričom všetky informácie o lieku sú rovnaké.

Pri inej registračnej procedúre (DCP a MRP) sa liek súčasne registruje v niekoľkých štátoch EÚ, pričom jeden štát slúži ako referenčný štát. Informácie o lieku sú v týchto štátoch rovnaké, ich publikovanie však môže byť trochu posunuté.

Pri národnej registrácii sa registrácia robí v každej jednotlivej krajine samostatne. Informácie o lieku v jednotlivých krajinách, kde je liek registrovaný sa môžu v niektorých detailoch odlišovať (časový posun medzi podávaním a schvaľovaním zmien medzi jednotlivými krajinami). Postupy pri každom type registrácie sú rovnaké, rovnaká je aj dokumentácia, ktorú predkladá žiadateľ o registráciu lieku. Pravidlá pre registráciu liekov sú uvedené:

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm

Upozornenie: Lieky s rovnakým názvom od rovnakého výrobcu vyrábané v rôznych častiach sveta sa môžu od seba odlišovať, napr. sú vyrábané v rôznych fabrikách rôznou technológiou. Tiež zloženie vakcín sa v priebehu času mení, napr. vo viacerých vakcínach sa odstránili dezinfekčné pomocné látky tiomersal a 2-fenoxyetanol.

² Antigény pôvodcov

Bližšie o jednotlivých ochoreniach na stránkach

<http://primar.sme.sk/c/4117303/infekcne-choroby.html>

<http://www.sprievodcaockovanim.sk/povinne-ockovanie-na-slovensku/>

<http://www.ockovanieinfo.sk/sekcia-sk-1-Uvod>

Pomocné látky vo vakcínach v povinnom očkovaní

Pomocná látka je chemicky jednotná alebo nejednotná látka, ktorá v množstve použitom na výrobu alebo na prípravu lieku sama nemá terapeutický účinok, ale umožňuje alebo uľahčuje výrobu alebo prípravu lieku, jeho podávanie, zlepšuje jeho kvalitu alebo stabilitu a biologickú dostupnosť. Pomocné látky sa dávajú do vakcín zámerne a majú svoju úlohu, odlišnú, než v potravinách. Množstvo látky musí byť v určenom stanovenom rozmedzí pre dosiahnutie požadovanej úlohy. V tabuľke sú uvedené iba najdôležitejšie – kompletný zoznam je uvedený pri každej vakcíne v príbalovej informácii pre používateľov a súhrne charakteristických vlastností lieku. Ak by mohli priniesť zdravotné riziko, musí byť upozornenie v časti 4.3 alebo 4.4. súhrnu charakteristických vlastností a v časti 2 príbalovej informácii pre používateľov. Požiadavky na označovanie liekov sú

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrd/docs/Hannotatedtemplate.pdf>

V súvislosti s aktívnymi látkami a pomocnými látkami v liekoch a vakcínach sa nehovorí o jedoch. Jed je látka, ktorá poškodzuje, ničí organizmy. V podstate všetky liečivá sú vo väčších dávkach jedy. Jedy vyvolávajú otravu. Otravu môže vyvolať napr. voda (otrava vodou), kuchynská soľ, cukor niektorí považujú za jed, alkohol je jed a pod.

Pomocné látky v BCG vakcíne nie sú uvedené v tomto prehľade, lebo pri intradermálnom podaní 0,05 ml sa do organizmu z nej takmer nič nedostane.

Pomocná látka ²	Povolené množstvo	Úloha vo vakcíne	Vakcína
Tiomersal	Čo najnižšie, aby sa zachoval antimikrobiálny účinok, ktorý musí byť testovaný ¹ .	Zabránenie pomnoženiu mikroorganizmov pri viacdávkovom balení.	žiadna

Hliník Málo rozpustný hydroxid alebo fosforečnan (suspenzia)	Maximálne 1,25 mg Al na dávku pri použití ako adsorbens ¹	Naviazanie antigénu záškrtu a tetanu na nosič. Naviazanie antigénov pneumokokov na nosič (fyzikálna väzba).	Infanrix Hexa (0,82 mg) Infanrix Polio (0,5 mg) Boostrix polio (0,5 mg) Prevenar 13 (0,125 mg) Synflorix (0,5 mg) Imovax D.T. Adult (0,45 – 0,85 mg)
Vápnik Málo rozpustný fosforečnan (suspenzia)	Maximálne 1,3 mg Ca na dávku pri použití ako adsorbens ¹	Naviazanie antigénu na nosič (fyzikálna väzba).	0
2-fenoxyetanol	Čo najnižšie, aby sa zachovala účinnosť, ktorá musí byť testovaná ¹	Zabránenie pomnoženiu mikroorganizmov pri viacdávkovom balení.	0
Polysorbát 80 (Tween 80)	max. 0,024 %	Stabilizátor (zmeny teploty, účinnok svetla)	Prevenar 13
Hydrogénfosforečnan sodný	Podľa potreby	Na úpravu pH	Imovax D.T. Adult
Dihydrogénfosforečnan sodný	Podľa potreby	Na úpravu pH	Imovax D.T. Adult
Laktóza (mliečny cukor)		Stabilizátor (zmeny teploty, účinnok svetla)	Infanrix Hexa
Glutamát sodný		Stabilizátor (zmeny teploty, účinnok svetla)	
Bielkoviny alebo polysacharidy rôzneho typu pochádzajúce z baktérií		Naviazanie antigénu na nosič chemickou väzbou (konjugácia)	Prevenar 13 Synflorix

¹ Európsky liekopis určuje maximálne množstvo v jednej dávke vakcíny. Nie je možné porovnávať túto hodnotu s hodnotami určenými pre podávanie potravou, vo forme infúzie alebo s maximálnymi hodnotami v pracovnom prostredí. Hodnoty pre potraviny sú vyjadrované na kilogram hmotnosti a deň (alebo týždeň) a predpokladá sa u nich dlhodobý každodenný príjem.

²Stručná charakterizácia pomocných látok:

Tiomersal sa mení na organickú zlúčeninu etylortuť, ktorá sa z organizmu rýchlo odstraňuje, rýchlejšie než toxická metylortuť. Z dôvodu ochrany životného prostredia pred ortuťou sa upúšťa od jeho používania v kozmetických prípravkoch, očných kvapkách, krvných derivátoch a vo vakcínach. Používa sa v súčasnosti v priebehu výrobného procesu s jeho následným odstránením. Pridáva sa aj do viacdávkových balení (jedna ampulka pre niekoľko pacientov), ktoré musia obsahovať nejakú protibakteriálnu látku, aby sa nepokazili. Teórie o účasti tiomersalu pri vzniku autizmu neboli potvrdené, lebo jeho odstránením sa neznížil počet prípadov autizmu. Tiomersal môže vyvolať senzibilizáciu, ktorá sa prejaví pozitívnymi kožnými testami.

<http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov/vakciny/tiomersal-vo-vakcinach-pre-humanne-pouzitie>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837594>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2908388/?tool=pubmed>

http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/full/65/1/15?ijkey=c5677f68b146b7f896d8465f08246884a80d7ad2&keytype=tf_ipsecsha
<http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/abstract/65/1/19>
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/118/1/e139?max>
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/112/3/604>

substance that acts to accelerate, prolong, or enhance antigen-specific immune responses when used in combination with specific vaccine antigens

Ťažko rozpustné soli hliníka sa používajú vo vakcínach vyše 70 rokov na naviazanie antigénov na ich povrch fyzikálnou väzbou (podobným spôsobom účinkuje živočíšne uhlie), aby sa antigén udržal dlhšie v mieste podania a mohol tak pôsobiť. Má aj tzv. adjuvantný účinok (urýchlenie, predĺženie a zvýšenie špecifickej imunitnej reakcie pri súčasnom použití s antigénom) . Z miesta podania sa hliník veľmi pomaly uvoľňuje a vylučuje. Hliník sa nachádza v organizme vo všetkých tkanivách, v krvi je normálna hladina 3-10 mikrogramov na liter, pri intoxikáciách 60-100 mikrogramov na liter. Pri podaní vakcíny nedochádza k takejto intoxikácii. Jeho zdroj je hlavne potrava a voda. Dôležitým zdrojom môžu byť tiež u niektorých pacientov lieky na potlačenie kyseliny v žalúdku (niektoré obsahujú hydroxyhlinitan horečnatý, hydroxid hlinitý alebo fosforečnan hlinitý). U dialyzovaných pacientov s poruchou funkcie obličiek môže vzniknúť intoxikácia s postihnutím kostí, anémiou a so psychickými problémami. Preto pri dialyzovaní v tekutinách podávaných priamo do žily musí mať množstvo hliníka pod 10 mikrogramov na liter a nesmú sa používať koloidné antacidá s obsahom hliníka (niektoré obsahujú hydroxyhlinitan horečnatý, hydroxid hlinitý alebo fosforečnan hlinitý). Pozorovaným problémom pri použití vo vakcínach boli nálezy kryštálov hliníka a makrofágov v mieste podania jednej vakcíny.

Zdroj hliníka	Norma pre hliník/ Odhad príjmu hliníka	Poznámka
Vakcína	≤ 1,25 mg na dávku	Ťažko rozpustné soli Európsky liekopis
Roztoky na dialýzu	≤ 10 mikrogramov na liter	Rozpustené soli Európsky liekopis
Bežná pitná voda	≤ 0,2 mg na liter	Rozpustené zlúčeniny Ovplyvnenie senzorických vlastností Nariadenie vlády 354/2006 Z.z.
Mlieko, výživa dojčiat	≤ 1 mg/kg potravy	Potravinový kódex
Nápoje	≤ 5 mg/kg potravy	Potravinový kódex
Mäso, ovocné šťavy, víno	≤ 10 mg/kg potravy	Potravinový kódex
Ostatné potraviny v hliníkových obaloch	≤ 100 mg/kg potravy	Potravinový kódex
Tolerovaný týždenný príjem TWI	1 mg/kg hmotnosti za týždeň	European Food Safety Authority
Príjem hliníka v európskej populácii	0,2-1,5 mg/kg hmot. za týždeň (max. 2,3)	European Food Safety Authority
Príjem materským mliekom	0,07 mg/kg hmot. za týždeň	European Food Safety Authority
Príjem pri umelej dojčenskej výžive	0,6 mg/kg hmot. za týždeň (max. 0,9)	European Food Safety Authority
Príjem pri sójových mliekach	0,75 mg/kg hmot. za týždeň (max. 1,1)	European Food Safety Authority

http://www.who.int/vaccine_safety/topics/aluminium/statement_112002/en/index.html

<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/s754.pdf>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2782734/?tool=pubmed>

Hydrogénfosforečnany a dihydrogénfosforečnany sú prirodzenou súčasťou nárazníkového systému organizmu (udržiajú pH v krvi, v medzibunkovom priestore a v bunkách). Ich regulácia prebieha v obličkách.

Laktóza je mliečny cukor, disacharid, ktorý sa v čreve rozkladá na glukózu a galaktózu. U ľudí, ktorým v čreve chýba enzým na rozloženie laktózy, požitie laktózy vyvolá hnačku (intolerancia laktózy). Okrem potravy sa nachádza vo viacerých liekoch vrátane homeopatických.

Glutamát sodný je sodná soľ kyseliny glutamovej, jednej z aminokyselín, z ktorých sa skladajú bielkoviny. Kyselina glutamová sa podieľa na viacerých metabolických pochodoch v organizme. Pôsobí ako neurotransmitter v centrálnom nervovom systéme, kde sa nachádzajú zvláštne receptory. Škodlivé účinky na organizmus sa prejavujú vo forme glutamátovej intolerancie pri jeho nadmernej konzumácii v potrave. <http://www.zzz.sk/?clanok=5568>
<http://www.eufic.org/page/en/show/latest-science-news/page/LS/ftid/msg-monosodium-glutamate/>

Tween 80 (polysorbát 80) je povrchovo aktívna látka, neiónogenný detergent (látka s čistiacimi vlastnosťami) a emulgátor (umožňuje rovnomerné rozptýlenie častíc jedného roztoku v druhom), používaný v priebehu výrobného procesu ako aj v konečnom produkte. Používa sa vo viacerých liekoch, vrátane liekov používaných vnútrožilne alebo podkožne (Docetaxel, Taxotere, Epoetin alpha, Mabthera, Trudexa, Removab a pod.). Je netoxický. Účinky na vývoj pohlavných orgánov po vnútrobrušnom podaní neboli potvrdené po inom podaní : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9096282>

Zvyškové látky z výrobného procesu vo vakcínach

Zvyškové látky vo vakcínach sú pozostatky z výrobného procesu. Ich obsah má byť čo najnižší, niekedy je iba teoretický a nedá sa vo vakcíne ani zmerať. Nemusia byť uvedené v zozname pomocných látok. Ak by však mohli priniesť zdravotné riziko, musí byť upozornenie v časti 4.3 alebo 4.4. súhrnu charakteristických vlastností a v časti 2 príbalovej informácii pre používateľov.

Látka	Povolené množstvo	Použitie vo vakcíne	Použitie vo vakcíne
Formaldehyd ³ (zvyšky)	pod 0,2 mg/ml ¹	Inaktivácia bielkovín pri zachovaní antigenných vlastností	Infanrix Hexa Infanrix Polio Boostrix Polio Imovax D.T. Adult
Fenol (zvyšky) ⁴	pod 2,5 mg/ml ¹	Inaktivácia	Priorix
Tiomersal	Pod 40 nanogram na dávku ²	Ochrana pred kontamináciou počas výrobného procesu	viaceré
Neomycín (antibiotikum)	pod 0,025 mg na dávku ²	Ochrana pred kontamináciou počas výrobného procesu	Priorix
Vaječné bielkoviny	Pod 1 mikrogram na	Pomnoženie na slepačích	Priorix

(ovalbumín)	dávku ¹	vajciach	
Hovädzí sérový albumín	pod 50,0 nanogram na dávku ¹	Živná pôda	Priorix

¹ Európsky liekopis

² Detekčný limit

³ **Formaldehyd** je prirodzený medziprodukt pri viacerých metabolických pochodoch v organizme. Tvorí sa z glycínu, serínu, metionínu a cholínu; je dôležitý pri biosyntéze purínov, tymidínu a aminokyselín. V krvi sa nachádza v množstve 2,05–3,09 mikrogramov/gram tkaniva. V minulosti sa veľa používal na dezinfekciu chirurgických nástrojov a vzduchu ale aj vo forme roztoku na kloktanie. Po podaní do tkaniva sa rozkladá v priebehu niekoľkých minút na kyselinu mravčiu. Veľmi dráždivý je pri podaní na kožu, pri požití a pri vdychovaní. Dlhodobé vdychovanie má potenciálny karcinogénny účinok (karcinóm nosohltanu, prinosových dutín a leukémia).

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol88/mono88-6.pdf>

<http://www.atsdr.cdc.gov/mhmi/mmg111.pdf>

⁴ **Fenol** sa pôvodne používal na dezinfekciu hnisavých rán (napr. Chlumského roztok). Okrem antibakteriálnych účinkov má aj silné lokálne anestetické účinky. Toxické účinky pri jeho vstrebaní boli dráždenie centrálného nervového systému, s bezvedomím, zlyhaním obehu a dýchania; preto bol pre účely v medicíne nahradený účinnejšími látkami. Toxické účinky sa prejavujú pri dávke 20 mg/kg hmotnosti, smrteľné dávky sú 0,15 – 1 g/kg hmotnosti.

Použitie bunkové línie na množenie vírusu¹

Typ	Vakcína	Poznámka
Geneticky modifikované mikroorganizmy alebo genetický materiál (DNK vakcína)	-	Neobsahuje geneticky modifikované mikroorganizmy.
Látky pripravené génovou technológiou	Infanrix Hexa	Antigén žltáčky B sa produkuje geneticky modifikovanými kvasinkami. Podobnými biotechnológiami sa pripravujú viaceré liečivá, napr. inzulín.
Pomnoženie na bunkových líniách pôvodne pochádzajúcich z nádorov	-	-
Pomnoženie na bunkových líniách pôvodne pochádzajúcich z potratu ²	Priorix	Vírus rubeoly, ktorý sa len ťažko množí na iných bunkách (nie je náhrada).
Zvieracie bunkové línie	Infanrix Hexa Infanrix Polio Boostrix Polio	Vírus detskej obrny
Slepačie vajcia	Priorix	Vírus osýpok a príušníc

¹ V Európskom liekopise sú uvedené spôsoby pomnoženia vírusov pre jednotlivé vakcíny a požiadavky na ich rôzne testovanie (napr. obsah vírusov, nukleovej kyseliny, toxicity atď.).

² Dve bunkové kultúry boli pripravené v 50-tych rokoch minulého storočia z dvoch legálnych potratov a odvtedy sú komerčne dostupné a používané vo výskume a čiastočne aj pri výrobe vakcín. Predovšetkým v tých prípadoch, keď vírus sa dá len s problémami množiť na iných bunkových líniách. Právne problémy s používaním takýchto kultúr nie sú – nie je možné zakázať ich predaj alebo používanie. Určitý etický problém tu niektorí ľudia vidia v tzv. "spolupráci so zlým skutkom", s ktorým nesúhlasím. Napríklad, či z nejakého „zlého“ činu možno mať nejaký eticky oprávnený prospech -- napr. "vedecké pokusy" v koncentračných táboroch a prípadné využitie údajov z nich. Alebo obava, či použitím vakcíny nevyjadrujem nepriamo podporu súčasným potratom – v argumentácii pre legalizáciu potratov sa však takéto spojenie používania vakcíny znamenajúce schvaľovanie potratov nevyskytuje.

Vyjadřila sa k tomu aj Pápežská akadémia pre život vo Vatikáne - adresa:

<http://www.academiavita.org/template.jsp?sez=Documenti&pag=testo/vacc/vacc&lang=english>

Toto stanovisko hovorí o tom, že rodičia môžu dať zaočkovať svoje deti takými vakcínami. Môžu sa však zasadzovať vhodnými spôsobmi o to, aby boli v budúcnosti nahradené vakcínami, ktoré neboli pripravené na tkanivových kultúrach, ktorých bunky boli získané spôsobom, ktorý možno považovať za morálne problematický, resp. nevhodný, (napr. boli v dávnej minulosti spojené s umelým potratom).

Pripomienky a námety prosíme adresovať na pharmacovigilance@sukl.sk