

## BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 1/2016 (7)

*Szanowni Państwo,*

**J**ak pisaliśmy niejednokrotnie konsekwencją wprowadzenia 21 lipca 2012 r. przepisów Dyrektywy 84/2010 r. jest konieczność modyfikacji systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Oczekiwanym celem zmian jest poprawa skuteczności monitorowania niepożądanych działań produktów leczniczych. Jakość pracy wszystkich narodowych jednostek zajmujących się nadzorem w państwach członkowskich oceniana jest w ramach audytów prowadzonych w dwuletnich cyklach.

Warto zatem zastanowić się jakie kryteria powinien spełniać system nadzoru, by uznać go za właściwy. Proponujemy Państwu tekst opisujący takie cechy. Wydaje się, że poznanie metodologii oceny pozwoli na spojrzenie na system w sposób obiektywny i uświadomienie sobie które jego funkcje są najważniejsze, a których być może brakuje. To z kolei daje asumpt do wprowadzania zmian, by przybliżyć działanie jednostki do idealnego modelu.

W Biuletynie zamieściliśmy także tekst analizujący dane o niepożądanych odczynach poszczepiennych związanych ze stosowaniem szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce, które nadesłano do Urzędu Rejestracji w roku ubiegłym. Opisy przypadków dotyczą reakcji znanych i opisanych, nie zmienia to faktu, że część z nich okazała się ciężka i stała się powodem niepokoju rodziców szczepionych dzieci.

Trzeci artykuł poświęcony jest substancjom pomocniczym, zawartych w szczepionkach, w tym związkom rtęci, które niesłusznie uważane były za przyczynę rozwoju autyzmu u dzieci poddawanych szczepieniom.

Mamy nadzieję, że zainteresujemy Państwa tymi tematami.



*Grzegorz Cessak*

# Wskaźniki oceny ośrodków monitorowania niepożądanych działań produktów leczniczych

*The indicators used in the assessment of pharmacovigilance centres*

Agata Bończak, Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** nadzór nad bezpieczeństwem, wskaźniki oceny systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, narodowe i regionalne ośrodki monitorowania niepożądanych działań produktów leczniczych, zgłaszanie działań niepożądanych

**Streszczenie:** W artykule przedstawiono działanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii na całym świecie oraz wskaźniki służące do oceny ośrodków monitorowania niepożądanych działań leków.

**Key words:** pharmacovigilance, indicators of pharmacovigilance system, national and regional pharmacovigilance centres, adverse drug reaction reporting

**Summary:** the article presents pharmacovigilance systems worldwide and indicators used to assess of pharmacovigilance centres.

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest ważnym elementem systemów opieki zdrowotnej na całym świecie, mającym wpływ na jego jakość. Polega na:

- zbieraniu i gromadzeniu informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków,
- ocenie poszczególnych przypadków opisujących powikłania polekowe u danego pacjenta,
- analizowaniu tych informacji w celu wykrycia sygnałów, czyli nieznanych dotychczas niepożądanych działań konkretnych leków,
- zrozumieniu mechanizmu powstawiania niekorzystnych reakcji w odpowiedzi na zastosowany lek
- oraz, o ile jest to możliwe, aktywnemu zapobieganiu ich występowania, w tym także przekazywaniu informacji o nowych zagrożeniach farmakoterapii pracownikom opieki zdrowotnej i pacjentom [1].

Wszystkie te aktywności mają na celu poznanie niepożądanych działań określonego produktu leczniczego oraz ograniczenie wystąpienia przede wszystkim ciężkich powikłań polekowych, które plasują się w pierwszej dziesiątce przyczyn zgonów na całym świecie.

W 1968 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) powołała Międzynarodowy Program Monitorowania Leków (WHO Programme for International Drug Monitoring), którego jednym z celów było stworzenie systemu współpracujących ze sobą ośrodków narodowych i regionalnych. Do programu według danych na luty 2016 roku przystąpiły 123 kraje (tabela 1), w tym także Polska w 1972 roku.

Systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w poszczególnych krajach funkcjonują w nieco odmienny sposób.

Tabela 1. Kraje należące do Międzynarodowego Program Monitorowania Leków (WHO Programme for International Drug Monitoring) i rok przystąpienia kraju do programu [1]

Afganistan 2016	Fidżi 1999	Laos 2015	Serbia 2000
Andorra 2008	Filipiny 1995	Liberia 2013	Sierra Leone 2008
Angola 2013	Finlandia 1974	Litwa 2005	Singapur 1993
Arabia Saudyjska 2009	Francja 1986	Łotwa 2002	Słowacja 1993
Argentyna 1994	Ghana 2001	Macedonia 2000	Słowenia 2010
Armenia 2001	Grecja 1990	Madagaskar 2009	Sri Lanka 2000
Australia 1968	Gwatemala 2002	Malezja 1990	Suazi 2015
Austria 1991	Gwinea 2013	Mali 2011	Sudan 2008

Bangladesz 2014	Hiszpania 1984	Malta 2004	Surinam 2007
Barbados 2008	Holandia 1968	Maroko 1992	Szwajcaria 1991
Belgia 1977	Indie 1998	Mauritius 2014	Szwecja 1968
Benin 2011	Indonezja 1990	Meksyk 1999	Tanzania 1993
Białoruś 2006	Irak 2010	Mołdawia 2003	Tajlandia 1984
Boliwia 2013	Iran 1998	Mozambik 2005	Togo 2007
Botswana 2009	Irlandia 1968	Namibia 2008	Tunezja 1993
Brazylia 2001	Islandia 1990	Nepal 2006	Turcja 1987
Brunei Darussalam 2005	Izrael 1973	Niger 2012	Uganda 2007
Bułgaria 1975	Jamajka 2012	Nigeria 2004	Ukraina 2002
Burkina Faso 2010	Japonia 1972	Niemcy 1968	Urugwaj 2001
Butan 2014	Jordania 2002	Norwegia 1971	U.S.A. 1968
Chile 1996	Kambodża 2012	Nowa Zelandia 1968	Uzbekistan 2006
Chiny 1998	Kamerun 2010	Oman 1995	Wenezuela 1995
Chorwacja 1992	Kanada 1968	Peru 2002	Węgry 1990
Cypr 2000	Kazachstan 2008	Polska 1972	Wielka Brytania 1968
Czarnogóra 2009	Kenia 2010	Portugalia 1993	Wietnam 1999
Czechy 1992	Kirgistan 2003	Republika Zielonego Przylądka 2012	Włochy 1975
Dania 1971	Kolumbia 2004	Rosja 1998	Wybrzeże Kości Słoniowej 2010
Egipt 2001	Kongo 2010	RPA 1992	Zambia 2010
Erytrea 2012	Kostaryka 1991	Rumunia 1976	Zimbabwe 1998
Estonia 1998	Korea 1992	Rwanda 2013	Zjednoczone Emiraty Arabskie 2013
Etiopia 2008	Kuba 1994	Senegal 2009	

W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, Danii, Belgii, Austrii i Norwegii istnieje system scentralizowany czyli działa jeden ośrodek narodowy zbierający dane o powikłaniach polekowych.

W Brazylii w 2001 roku powstał narodowy ośrodek monitorowania - Brazilian National Drug Monitoring Centre (NDMC), w Rumunii - National Agency Medicines and Medical Devices (NAMMD), a w Szwecji działa Swedish Medical Product Agency (MPA, Lakemedesverket).

Natomiast w Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Indiach działają zarówno centra narodowe jak i współpracujące z nimi ośrodki regionalne (system zdecentralizowany).

We Francji centralnym ośrodkiem narodowym jest National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), który koordynuje obecnie pracę 31 ośrodków regionalnych działających przy szpitalach akademickich [2].

W latach dziewięćdziesiątych w Polsce stworzono projekt systemu monitorowaniem niepożądanych działań leków (ndl) na wzór systemu francuskiego. Ośrodki regionalne miały działać przy zakładach farmakologii/farmakologii klinicznej na wszystkich uczelniach medycznych i zbierać informacje z terenów objętych swoim regionem. Niestety z braku pod-

staw prawnych część z nich zaprzestała działalności, a pozostałe (Kraków Poznań, Wrocław, Szczecin, a od 2015 roku również Gdańsk) są ośrodkami niezależnymi i dobrowolnie przesyłają zgłoszenia zebrane na swoim terenie do centrum narodowego czyli do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Urząd Rejestracji).

Prawidłowe działanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wymaga przede wszystkim aktywnej i ścisłej współpracy między pracownikami wykonującymi zawód medyczny, firmami farmaceutycznymi, pacjentami a ośrodkami zajmującymi się monitorowaniem ndl w danym kraju.

W poszczególnych krajach obowiązują różne przepisy. We Francji, Bułgarii, Szwecji, Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej i Polsce istnieje obowiązek prawny zgłaszania ndl przez osoby wykonujące zawód medyczny. Lekarze, lekarze dentyści, farmaceuci, felczerzy (starsi felczerzy), pielęgniarki, położne, diagnostycy laboratoryjni, ratownicy medyczni oraz technicy farmaceutyczni są zobligowani do wypełniania odpowiednich formularzy ndl. Ale już pracownicy opieki zdrowotnej w Australii nie mają takiego obowiązku i

dobrowolnie mogą przysyłać informacje o niepożądanych działaniach polekowych do centrum narodowego [2]. W 2003 roku Dania i Holandia, jako pierwsze kraje w Europie, wprowadziły możliwość zgłaszania ndl bezpośrednio przez samych pacjentów, ich przedstawicieli lub opiekunów do ośrodków regionalnych lub narodowych. Za ich przykładem poszły Włochy (2004), Wielka Brytania (2005), Szwecja (2008) aż w końcu od lipca 2012 roku na mocy Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE pacjenci w prawie wszystkich krajach Unii Europejskiej otrzymali takie prawo [3]. W Polsce transpozycja przepisów unijnych nastąpiła w listopadzie 2013 roku.

Ośrodki narodowe i regionalne, chcąc zachęcić pacjentów do dzielenia się takimi informacjami, wdrażają rozwiązania, które umożliwiają przekazywanie zgłoszeń ndl w prosty sposób. W większości krajów stworzono odrębne formularze dla pacjentów, które można znaleźć na stronach internetowych ośrodków monitorowania powikłań polekowych. Po wypełnieniu należy wysłać je w formie papierowej pocztą, faksem, mailem. W Portugalii, Nowej Zelandii i Kenii zgłoszenia są także przyjmowane telefonicznie.

W dobie Internetu można również skorzystać z elektronicznego formularza. Na stronie internetowej Bułgarskiej Agencji ds. Leków (ang. Bulgarian Drug Agency, BDA) można znaleźć prosty i łatwy do wypełnienia e-formularz ndl w języku bułgarskim i angielskim. Podobnie jest w Danii. Danish Health and Medicines Authority (DHMA, Sundhedsstyrelsen) przygotował e-formularz, którego wypełnienie zajmuje zaledwie 10 minut. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej pacjenci mogą skorzystać z portalu internetowego MedWatch, który jest obsługiwany przez Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA). Natomiast francuski ośrodek regionalny w Tuluzie postawił na nowe technologie i wprowadził aplikację na smartfona VigiBIP do zgłaszania ndl.

W Polsce od listopada 2015 roku pacjenci również mogą skorzystać z pilotażowej wersji aplikacji o nazwie Mobit Skaner. Po zeskanowaniu kodu kreskowego z opakowania leku podejrzanego o wywołanie ndl, na smartfonie wyświetlają się wszystkie informacje o leku niezbędne do zgłoszenia. Użytkownik tej aplikacji uzupełnia tylko dane osoby, której zgłoszenie dotyczy oraz występujące objawy niepożądane [4].

Wszystkie formularze zgłoszeniowe ndl, zarówno od osób wykonujących zawód medyczny, jak i od pacjentów oraz ich opiekunów przesłane pocztą, faksem, mailem czy w inny sposób przekazywane są do odpowiednich ośrodków regionalnych lub do narodowe-

go ośrodka centralnego. Zgłoszenia są oceniane pod względem formalnym i merytorycznym przez wykwalifikowanych pracowników. W przypadku niepełnej lub nieczytelnej treści ośrodki te, na przykład w Rumunii i Polsce, kontaktują się telefonicznie lub e-mailowo ze zgłaszającymi ndl w celu uzupełnienia informacji. W Holandii i Francji pacjenci otrzymują również potwierdzenie swojego zgłoszenia wraz z jego oceną, a w Danii i Portugalii dodatkowo wysyłany jest numer identyfikacyjny zgłoszenia w celu uniknięcia duplikatu [3]. Poprawnie wypełnione zgłoszenia z ośrodków narodowych następnie przesyłane są do centralnej bazy danych (od 2001 r. VigiBase) Międzynarodowego Ośrodka Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przy WHO (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring lub Uppsala Monitoring Centre – UMC) w Uppsali w Szwecji. Jest to nadrzędna jednostka koordynująca światowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, która dysponuje ogromną bazą danych dotyczących ndl z całego świata. Najwięcej zgłoszeń pochodzi z krajów dobrze rozwiniętych: Stany Zjednoczone Ameryki Północnej, Wielka Brytania, Niemcy czy Francja. Dzięki temu może ona czuwać nad bezpieczeństwem stosowanych leków, wydawać ostrzeżenia, odpowiednio identyfikować sygnały oraz koordynować prace poszczególnych ośrodków narodowych.

Ważnym elementem systemu jest regularne rozpowszechnianie informacji na temat bezpieczeństwa leków wśród pracowników ochrony zdrowia i pacjentów. Obecnie w większości krajów takie informacje zamieszczane są przede wszystkim na stronach internetowych ośrodków narodowych i dodatkowo, tak jak na przykład we Francji na portalach społecznościowych - Facebook czy Twitter. W Irlandii Health Products Regulatory Authority (HPRA) wydaje newsletter zarówno dla pracowników opieki zdrowotnej jak i dla pacjentów, zaś w Czechach od 1994 roku State Institute for Drug Control (SUKL) we współpracy z Fundacją prof. Skarmitzl przekazuje informacje o bezpieczeństwie leków w biuletynie.

W Polsce strona internetowa Urzędu Rejestracji zawiera podstronę poświęconą bezpieczeństwu farmakoterapii: <http://dzialanianiemozadane.urpl.gov.pl>.

Zamieszczane są tam komunikaty bezpieczeństwa opracowywane głównie przez firmy farmaceutyczne i zatwierdzone przez Urząd, ale także informacje wydawane z inicjatywy Prezesa Urzędu Rejestracji mające na celu rozpowszechnienie nowych danych o konkretnych lekach. Od 1991 roku opracowywany jest biuletyn poświęcony tematyce nadzoru nad bezpieczeństwem. Początkowo wydawany był w formie tradycyjnej (papierowej), a obecnie zamieszczany jest na stronie inter-

netowej i stanowi jeden z rozdziałów Almanachu – wydawnictwa Urzędu Rejestracji.

W celu sprawdzenia działań w zakresie nadzoru na poziomie krajowym, regionalnym, określenia priorytetów tych działań, identyfikacji mocnych i słabych stron systemu, oceny postępów oraz porównania funkcjonowania systemu nadzoru w różnych krajach, WHO wprowadziło wskaźniki, na podstawie których można dokonać oceny każdego z nich [5].

Idealne wskaźniki powinny być łatwe do zrozumienia, niewymagające dużej wiedzy by je zmierzyć i zinterpretować, powtórzyć - niezależnie od osoby, która dokonuje pomiarów. Wskaźniki powinny cechować się także specyficznością i czułością, by móc dzięki nim wykryć problemy i zmiany w systemie. Pomiarów należy dokonywać raz w roku, a te które wymagają większych nakładów czasowych i finansowych (personel, ankiety) mogą być przeprowadzane rzadziej, na przykład raz na 5 lat.

Ważne jest, aby przed zastosowaniem wskaźników oceniających systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii uzyskać podstawowe informacje obejmujące dane demograficzne, ekonomiczne oraz dotyczące organizacji opieki zdrowotnej w kraju, którego system podlega analizie.

Wskaźniki odnoszące się do oceny systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zostały podzielone na główne i uzupełniające, a te z kolei można podzielić jeszcze na trzy typy: strukturalne, procesowe i wyniku.

**Główne wskaźniki (ang. Core Indicators)** są uznawane za bardzo istotne, ważne i przydatne w charakteryzowaniu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jest ich w sumie 27, w tym 10 strukturalnych, 9 procesowych i 8 wskaźników wyniku.

• **Wskaźniki główne strukturalne (CST, ang. Core Structural Indicators)** sprawdzają istnienie:

- przepisów ustawowych (krajowy dokument polityki lub przepis prawny) wspierających działania w zakresie nadzoru,
- organu odpowiedzialnego za politykę lekową,
- centrum/ośrodków specjalizujących się w działaniach na rzecz nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz sposobu ich finansowania z budżetu,
- wykwalifikowanego personelu niezbędnego do sprawnego i prawidłowo funkcjonowania centrum/ośrodków,
- standardowego formularza zgłoszenia ndl dla personelu medycznego i odrębnego dla pacjentów i ich opiekunów,
- działań związanych z obsługą zgłoszeń ndl - gro-

madzenia, rejestrowanie i analizy opisów przypadków ndl i przekazywanie ich do bazy UMC WHO,

- programu nauczania dla poszczególnych grup pracowników wykonujących zawód medyczny: lekarzy, lekarzy dentyistów, farmaceutów, pielęgniarek i położnych oraz zawodów pokrewnych, na temat funkcjonowania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii,
  - regularnego rozpowszechniania informacji na temat bezpieczeństwa leków dla pracowników ochrony zdrowia i do publicznej wiadomości (biuletyn informacyjny, strona internetowa),
  - komitetu doradczego lub grupy ekspertów, która może zapewnić wsparcie merytoryczne oraz pomoc techniczną w zakresie bezpieczeństwa leków.
- **Wskaźniki główne procesowe (CP, ang. Core Process Indicators)** opierają się na danych takich jak:
- łączna liczba zgłoszeń ndl otrzymana w ostatnim roku kalendarzowym,
  - aktualna łączna liczba zgłoszeń ndl w krajowej, regionalnej lub lokalnej bazie danych,
  - odsetek wszystkich zgłoszeń otrzymanych w ciągu roku, na które pracownicy centrum nadzoru udzielili indywidualnych odpowiedzi,
  - odsetek wszystkich zgłoszeń ndl poddanych ocenie przyczynowości w poprzednim roku kalendarzowym,
  - odsetek wszystkich zgłoszeń ndl wypełnionych w odpowiedni sposób i złożonych do narodowego centrum, w poprzednim roku kalendarzowym,
  - odsetek zgłoszeń opisujących nieskuteczność leczenia otrzymany w roku poprzednim,
  - odsetek zgłoszeń dotyczących błędów medycznych otrzymanych w roku poprzednim,
  - odsetek zarejestrowanych firm farmaceutycznych posiadających funkcjonalny system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.
- **Wskaźniki główne wyniku (CO, ang. Core Outcome/Impact Indicators)** opierają się na danych takich jak:
- liczba sygnałów wykrytych w ciągu ostatnich pięciu lat przez centrum nadzoru w danym kraju,
  - liczba działań prawnych podjętych w poprzednim roku związanych takimi działaniami jak zmiany informacji o leku, ostrzeżenia na temat leków dla pracowników wykonujących zawód medyczny oraz informacji podanych do publicznej wiadomości,
  - liczba osób przyjętych do szpitala z powodu ndl, błędów medycznych, nadużywania leków lub zastosowania podrobionych leków,

- liczba zgonów związanych z wystąpieniem ciężkich powikłań polekowych w odniesieniu do liczby pacjentów obsługiwanych przez szpital,
- średni koszt (np. w przeliczeniu na USD) leczenia chorób związanych z ndl,
- średni koszt (np. w przeliczeniu na USD) hospitalizacji związanej z leczeniem ndl,
- średni czas trwania (dni) leczenia chorób związanych z ndl lub pobytu w szpitalu.

**Wskaźniki uzupełniające (T, ang. *Complementary Indicators*)** są to dodatkowe mierniki uważane za istotne i przydatne. Służą one do dalszego scharakteryzowania sytuacji nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w określonym otoczeniu, ale nie muszą być stosowane we wszystkich przypadkach. Sprawdzają istnienie niezbędnych narzędzi wykorzystywanych do nadzoru w ośrodkach regionalnych i/lub centralnym ośrodku narodowym takich jak: specjalne przeznaczone stanowiska komputerowe, programy ułatwiające przetwarzanie zgłoszeń, bazy danych a także szkolenia pracowników zajmujących się monitorowaniem niepożądanych działań produktów leczniczych.

Warto przyjrzeć się miernikom, które pozwalają na ocenę systemu działającego w Polsce. Funkcjonowanie krajowego systemu nadzoru opiera się na przepisach i wytycznych wspólnych dla państw członkowskich Unii Europejskiej. Trzeba także wspomnieć, że obok systemu stworzonego przez WHO, w obrębie UE działa system Eudravigilance (EV), polegający na elektronicznym przekazywaniu przypadków ndl dotyczących wszystkich produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, a więc też bazy danych opisów powikłań polekowych. Tak samo jak baza WHO, baza unijna służyć ma przede wszystkim wykrywaniu nowych zagrożeń towarzyszących farmakoterapii.

Mając odpowiednie przepisy Polska spełnia jeden z warunków świadczących o prawidłowym funkcjonowaniu systemu.

Od początku lat 70-tych ubiegłego wieku działa w Polsce ośrodek monitorujący ndl (na początku w strukturze Instytutu Leków, obecnie w Urzędzie), jest nim *Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych w Urzędzie Rejestracji*, przekazujący zgłoszenia ndl do bazy danych UMC WHO, a także do bazy EV. Spełniony jest zatem drugi z warunków, tj. instytucji odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa leków.

W ośrodku pracują osoby o odpowiednich kwalifikacjach i doświadczeniu. Można jedynie zauważyć, że jednostka powinna zatrudniać znacznie większą liczbę

pracowników, by móc jeszcze lepiej wywiązywać się ze wszystkich nałożonych zadań. W polskim ośrodku narodowym opracowano formularze zgłoszeniowe do przekazywania ndl - odrębne dla osób wykonujących zawód medyczny, osobne dla pacjentów i ich opiekunów. Pracownicy Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych oprócz swojej podstawowej działalności - przede wszystkim ocenie pojedynczych przypadków działań niepożądanych i innych dokumentów związanych z oceną profilu bezpieczeństwa leków - prowadzą wykłady dla studentów farmacji z zakresu nadzoru.

Do głównych wskaźników charakteryzujących system zalicza się także możliwość wsparcia merytorycznego oferowanego przez zespół doradczy. Zespół taki działał w Urzędzie Rejestracji przez kilka lat, a efekty jego pracy miały znaczący wpływ na nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Niestety został rozwiązany w maju 2011 r. Jak widać z przedstawionej powyżej koncepcji oceny systemów, działanie takiego zespołu zalicza się do głównych cech dobrze działającego systemu. Potwierdza to przekonanie, że brak zespołu doradczego wpływa niekorzystnie na jakość nadzoru.

Wydaje się także, że kluczowe znaczenie ma sama organizacja systemu nadzoru w Polsce. Na poprawę skuteczności systemu wpłynęłoby bez wątpienia jego zdecentralizowanie. Powołanie sieci ośrodków regionalnych, w których zatrudnieni byłiby pracownicy zakładów farmakologii uniwersytetów medycznych wiązałoby się z powstaniem ośrodków informacyjno - doradczych, służących lekarzom pracującym w placówkach opieki zdrowotnej na danym terenie. Oprócz zwiększenia liczby zgłoszeń, dzięki aktywnemu zbieraniu opisów przypadków ndl przez pracowników ośrodka, wymiana informacji pomiędzy placówkami medycznymi i tym ośrodkiem stanowiłoby dodatkową korzyść – ułatwiłoby pracę lekarzy, a być może – zwłaszcza patrząc w dłuższej perspektywie czasowej - przyczyniłoby się do zwiększenia bezpieczeństwa farmakoterapii.

#### Piśmiennictwo:

1. Uppsala Monitoring Centre <http://www.who-umc.org/>
2. A.Wiela- Hojeńska, E. Jazwińska -Tarnawska Międzynarodowe i krajowe systemy monitorowania niepożądanych działań leków – ich rozpoznawanie i zgłaszanie. *Farmacja Polska* 2009;65(10).725-732
3. Anceł I. Santos Direct Patient Reporting in the European Union. A Snapshot of Reporting Systems in Seven Member States - <http://haieurope.org/wp-content/uploads/2015/09/Direct-Patient-Reporting-in-the-EU.pdf>
4. <http://www.gs1pl.org/nie-bd-obojtny-zgaszaj-niepodane-dziaania-leku>
5. World Health Organization, *WHO Pharmacovigilance indicators: A practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems*, 2015

# Niepożądane odczyny poszczepienne po zastosowaniu szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce w Polsce w 2015 roku

## *Adverse Events Following Immunization Against Measles, Mumps and Rubella in Poland in 2015*

Joanna Biernacka

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** szczepienia ochronne, niepożądane odczyny poszczepienne (NOP), szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce

**Streszczenie:** Artykuł stanowi analizę najczęściej występujących niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP), ocenionych jako ciężkie, po zastosowaniu szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce u dzieci w Polsce. Analizę występowania NOP przeprowadzono w oparciu o dane nadesłane do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w roku 2015. Najczęściej występującym odczynem była gorączka.

**Key words:** vaccination, adverse events following immunization (AEFI), measles, mumps and rubella vaccine

**Summary:** The article provides the analysis of most common adverse events following immunization (AEFI) against measles, mumps and rubella among children in Poland rated as serious. The analysis of AEFI was based on the data collected from the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products in 2015. Fever was the most frequently encountered reaction.

Zgodnie z definicją zamieszczoną w ustawie o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, za niepożądany odczyn poszczepienny (NOP) uważa się niepożądany objaw chorobowy pozostający w związku czasowym z wykonanym szczepieniem ochronnym [1].

Za związane czasowo ze szczepieniem (z wyjątkiem odczynów po szczepieniu BCG) uznaje się zaburzenia stanu zdrowia, które wystąpiły w okresie 4 tygodni po podaniu szczepionki.

Mogą one być wynikiem indywidualnej reakcji organizmu człowieka szczepionego na podanie szczepionki, błędu wykonania szczepionki lub błędu podania szczepionki, zjawisk od szczepienia niezależnych, a tylko przypadkowo pojawiających się po szczepieniu. Niepożądane odczyny poszczepienne mogą mieć przebieg łagodny, ale mogą również wystąpić odczyny ciężkie i poważne. W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych wyróżniono następujące kategorie NOP:

- odczyny miejscowe, w tym odczyny miejscowe po szczepieniu BCG (obrzęk, powiększenie węzłów chłonnych, ropień w miejscu wstrzyknięcia);
- niepożądane odczyny poszczepienne ze strony

ośrodkowego układu nerwowego (encefalopatia, drgawki gorączkowe i niegorączkowe, porażenie wiotkie wywołane wirusem szczepionkowym, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół Guillaina-Barrégo);

- inne niepożądane odczyny poszczepienne (ból stawowe, epizod hipotensyjno-hiporeaktywny, gorączka powyżej 39°C, małopłytkowość, nieutulony ciągły płacz, posocznica, w tym wstrząs septyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcje alergiczne, uogólnione zakażenie BCG, wstrząs anafilaktyczny, zapalenie jąder, zapalenie ślinianek, porażenie splotu barkowego) [2].

Szczegółowej analizie poddano NOP po szczepieniu przeciwko odrze, śwince i różyczce nadesłane do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w roku 2015.

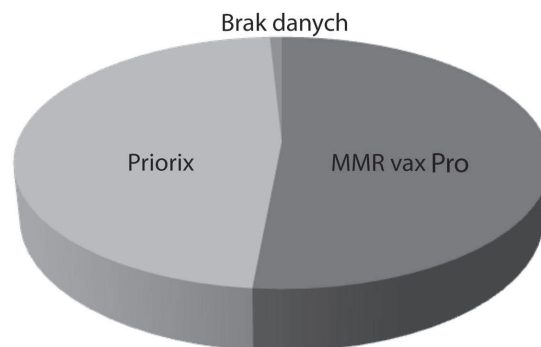
W Polsce do szczepienia przeciwko odrze, śwince i różyczce stosuje się szczepionki skojarzone uodparniające przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR vax Pro i Priorix) lub dodatkowo przeciw ospie wietrznej (szczepionka poczwórnie skojarzona - Priorix-Tetra). Są to szczepionki liofilizowane, zawierające atenuowane wirusy. Szczepieniami obowiązkowymi prze-

ciw odrze, śwince i różycze są objęte dzieci w 13-14 miesiącu życia oraz w 10 roku życia [3].

W roku 2015 do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nadesłano 237 opisów różnych przypadków niepożądanych odczynów poszczepiennych po zastosowaniu szczepionki przeciwko odrze, śwince i różycze, z czego 122 zgłoszenia dotyczyły szczepionki MMR vax Pro, 113 zgłoszeń dotyczyło szczepionki Priorix, a w dwóch przypadkach nie podano dokładnej nazwy szczepionki (Rycina 1). W 15 przypadkach (około 6%) podano jednocześnie dwie szczepionki lub więcej w tym szczepionkę przeciwko odrze, śwince i różycze. W przypadkach, w których działanie niepożądane było niespecyficzne (np. gorączka), trudno było określić, która ze szczepionek odpowiadała za odczyn.

Spośród 122 opisów odczynów po zastosowaniu szczepionki MMR vax Pro około 48% (58 zgłoszeń) stanowiły przypadki ocenione jako ciężkie (Rycina 2). Rycina 3 obrazuje jakie reakcje niepożądane, po podaniu szczepionki MMR vax Pro, zgłaszane były najczęściej w przypadkach ocenionych przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych jako ciężkie.

Najczęstszym niepożądanym odczynem poszczepiennym opisanym w tych zgłoszeniach była gorączka (30 przypadków, co stanowi około 52% ciężkich przypadków), zwykle występująca 7-12 dni po szczepieniu. W niektórych przypadkach, wystąpienie gorączki spowodowało hospitalizację, która jest jednym z kryteriów, by zaliczyć działanie niepożądane do ciężkich. U podatnych dzieci gorączka może sprowokować drgawki gorączkowe.



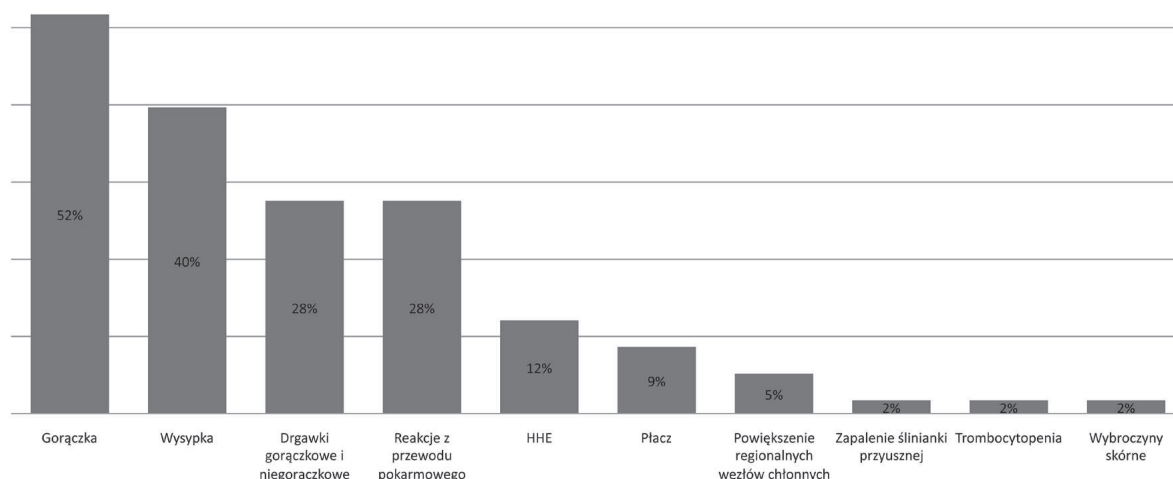
Rycina 1. Liczba NOP po szczepieniu przeciwko odrze, śwince i różycze zgłoszona w 2015 roku



Rycina 2. Przypadki niepożądanych odczynów poszczepiennych po podaniu szczepionki MMR vax Pro zgłoszone w 2015 r. (podział na zgłoszenia ciężkie i nie ocenione jako ciężkie)

W przypadku szczepionki MMR vax Pro zgłoszono wystąpienie drgawek w 16 przypadkach (około 28%). Część z nich to drgawki gorączkowe, a część to drgawki niezwiązane z gorączką.

Niespełna 40% zgłoszeń dotyczyło reakcji skórnych uogólnionych np. 11 przypadków wysypki odropodobnej, 3 przypadki pokrzywki, 2 przypadki wysypki różyczkopodobnej. Wysypka najczęściej występuje w 7-12 dniu po szczepieniu.



Rycina 3. Zgłoszenia ocenione jako ciężkie po podaniu szczepionki MMR vax Pro w 2015 r. (najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane)



W 16 zgłoszeniach (około 28%) wymieniono niepożądane reakcje ze strony przewodu pokarmowego – biegunkę (7 przypadków), wymioty (7 przypadków) oraz brak apetytu (2 przypadki).

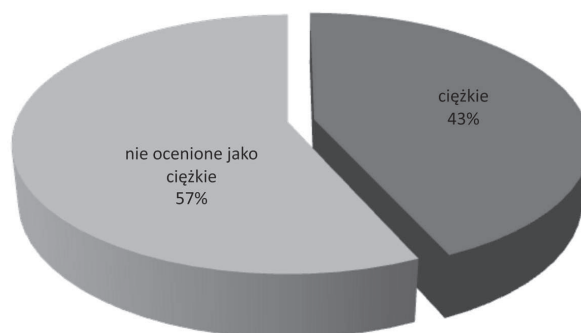
W 7 przypadkach (około 12%) zgłoszono występowanie epizodu hipotoniczno-hiporeaktywnego (HHE), o którym mówimy, gdy w okresie od 10 minut do 36 godzin po szczepieniu dziecko ma obniżone ciśnienie tętnicze, obniżone napięcie mięśniowe, jest blade, sennie, nie przyjmuje posiłków i nie nawiązuje kontaktu z otoczeniem. Epizod hipotoniczno-hiporeaktywny występuje u dzieci do 10 roku życia.

Płacz dziecka opisano w 5 zgłoszeniach (około 9%), z czego 3 zgłoszenia dotyczyły ciągłego płaczu, czyli płaczu lub krzyku dziecka utrzymującego się nieprzerwanie powyżej 3 godzin, pojawiającego się w ciągu doby po szczepieniu.

Kolejnymi stosunkowo rzadziej występującymi odczynami były: powiększenie regionalnych węzłów chłonnych (3 przypadki – około 5%), zapalenie ślinianki przyusznej (1 przypadek – około 2%), trombocytopenia (1 przypadek – około 2%) i wybroczyny skórne (1 przypadek – około 2%).

Spośród zgłoszonych w 2015 roku 113 opisów odczynów po zastosowaniu szczepionki Priorix około 43% (49 przypadków) stanowiły reakcje ciężkie (Rycina 4). Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane przedstawia Rycina 5.

Podobnie jak w przypadku szczepionki MMR vax Pro najczęstszym niepożądanym odczynem poszczepiennym przypadków zaklasyfikowanych jako ciężkie była gorączka. Gorączkę opisano w 30 zgłoszeniach, czyli w około 61% z nich.



Rycina 4. Przypadki niepożądanych odczynów poszczepiennych po podaniu szczepionki Priorix zgłoszone w 2015 r. (podział na zgłoszenia ciężkie i nie ocenione jako ciężkie)

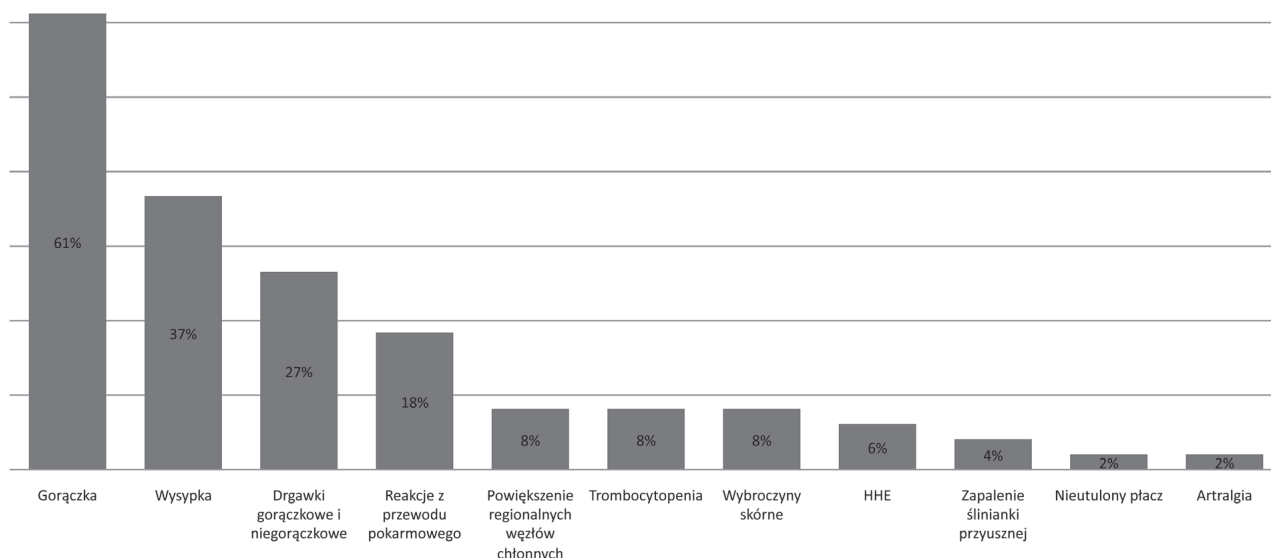
Kolejnym stosunkowo często występującym odczynem była wysypka. Spośród 18 zgłoszeń (około 37%), w których opisano wysypkę, 5 zgłoszeń dotyczyło wysypki odropodobnej i 5 zgłoszeń wysypki różyczkopodobnej.

W przypadku szczepionki Priorix zgłoszono 13 przypadków (około 27%) drgawek związanych lub nie z wysoką gorączką, najczęściej występujących 7-12 dni po szczepieniu.

W 9 zgłoszeniach (około 18%) wymieniono niepożądane reakcje ze strony przewodu pokarmowego – wymioty (4 przypadki), biegunkę (3 przypadki) oraz brak apetytu (2 przypadki).

W 2015 roku otrzymano 4 zgłoszenia (około 8%) dotyczące powiększenia regionalnych węzłów chłonnych, trombocytopenii oraz wybroczyn skórnych.

Kolejnymi stosunkowo rzadko występującymi odczynami były: epizody hipotoniczno-hiporeaktywne (3 przypadki – około 6%), zapalenie ślinianki przyusznej



Rycina 5. Zgłoszenia ocenione jako ciężkie po podaniu szczepionki Priorix w 2015 r. (najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane)

usznej (2 przypadki – około 4%), nieutulony płacz (1 przypadek – około 2%) i artralgia (1 przypadek – około 2%).

Zebrane dane wskazują, że najczęstszymi niepożądanymi odczynami poszczepiennymi w 2015 r. zarówno w przypadku szczepionki MMR vax Pro jak i Priorix są odczyny gorączkowe. Warto podkreślić, że odczyny gorączkowe, w przypadku tych szczepionek, stanowiły ponad połowę zgłoszeń zaklasyfikowanych przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych jako ciężkie. W niektórych przypadkach, zarówno po podaniu szczepionki MMR vax Pro jak i Priorix, w jednym opisie wymieniano kilka działań niepożądanych. Objawami najczęściej niepokojącymi rodziców, a mogącymi pojawić się po podaniu szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce są epizody hipotoniczno-hiporeaktywne, ciągły płacz oraz drgawki gorączkowe i niegorączkowe.

**Piśmiennictwo:**

1. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania.
3. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 30 października 2014 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2015.

# Substancje pomocnicze i śladowe pozostałości z procesu wytwarzania zawarte w szczepionkach

## *Additives and manufacturing residuals in vaccines*

Joanna Biernacka

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** szczepionki, substancje pomocnicze, adiuwanty, konserwanty, stabilizatory, pozostałości z procesu wytwarzania

**Streszczenie:** Artykuł stanowi podsumowanie wiedzy na temat substancji pomocniczych oraz śladowych pozostałości z procesu wytwarzania zawartych w szczepionkach.

**Key words:** vaccines, vaccine additives, adjuvants, preservatives, stabilizers, manufacturing residuals

**Summary:** The article provides a summary of the vaccine additives and trace manufacturing residuals contained in the vaccines.

Szczepienia ochronne są najskuteczniejszą metodą zapobiegania rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych w danej populacji. W Polsce szczepienia realizowane są zgodnie z obowiązującym Programem Szczepień Ochronnych. Składniki szczepionek, zarówno tych obowiązkowych, jak i zalecanych budzą wiele kontrowersji wśród społeczeństwa. Czy szczepionki są bezpieczne i co zawierają w swoim składzie oprócz określonych antygenów?

W skład szczepionek oprócz antygenów koniecznych do wywołania odporności wchodzi również:

- a) adiuwanty,
  - b) konserwanty oraz
  - c) stabilizatory. Poza wymienionymi substancjami pomocniczymi, w szczepionkach mogą znajdować się również
  - d) śladowe ilości substancji, stosowanych w trakcie procesu wytwarzania [1].
- a) Adiuwanty** stosowane w szczepionkach odgrywają istotną rolę wspomaganie odpowiedzi immunologicznej na zasadniczy antygen zawarty w szczepionce [2]. Do chwili obecnej, rolę adjuwantów spełniają sole glinu. Najczęściej stosowanymi adjuwantami są wodorotlenek glinu oraz fosforan glinu [3]. Mimo iż związki glinu są uznawane za bezpieczne, to mogą być przyczyną występujących sporadycznie reakcji niepożądanych o charakterze głównie miejscowym (np. bolesne guzki podskórne, obrzęki lub reakcje nadwrażliwości w miejscu podania szczepionki) [4].

**b) Konserwanty** zwiększają bezpieczeństwo mikrobiologiczne szczepionek, zapobiegając skażeniu preparatu przez bakterie lub grzyby. Do najpopularniejszych środków konserwujących stosowanych w szczepionkach należą: tiomersal, 2-fenoksyetanol oraz fenol [5].

- **Tiomersal**, 2-(etylortęciomerkapto)salicylan sodu, który w organizmie metabolizowany jest do etylortęci i tiosalicylanu, wykazuje działanie bakteriostatyczne w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz grzybów i drożdży chorobotwórczych. Tiomersal, jako środek konserwujący, jest obecny w szczepionkach najczęściej w dawce nieprzekraczającej 0,01%, czyli w ilości, która *nie stanowi zagrożenia dla zdrowia ludzi*. Tiomersal nie kumuluje się w organizmie, zatem domniemanie możliwej akumulacji rtęci w organizmie niemowląt otrzymujących szczepionki z tiomersalem jest bezpodstawne [6]. Badania naukowe przeprowadzone na całym świecie *nie potwierdziły* związku pomiędzy tiomersalem zawartym w szczepionkach a rozwojem zaburzeń ze spektrum autyzmu czy występowaniem zaburzeń neurologicznych u dzieci [7]. Tiomersal może u niektórych osób powodować reakcje alergiczne m.in. reakcje nadwrażliwości typu późnego, objawiające się zaczerwienieniem i obrzękiem w miejscu iniekcji szczepionki. Reakcje te uważane są jednak za łagodne i utrzymują się tylko kilka dni [8]. Nie można jednak wykluczyć związku wspomnianych reakcji z innymi niż tiomersal składnikami szczepionek. Pomimo iż aktualnie nie brakuje dowodów na bezpieczeństwo stosowania tiomersalu jako środka konserwującego

w szczepionkach, został on wyeliminowany z większości preparatów szczepionkowych zarejestrowanych w Polsce. Obecnie w Polsce jedyną szczepionką zawierającą tiomersal w składzie substancji pomocniczych jest szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi – DTP (tabela 1).

**c) Stabilizatory** stabilizują antygeny szczepionkowe, aby zachować ich optymalną immunogenność podczas przechowywania. Niwelują negatywny wpływ zbyt niskiej lub wysokiej temperatury na preparat i zapobiegają adhezji antygenów do ścianek opakowania. W szczepionkach mają zastosowanie trzy główne grupy substancji stabilizujących: białka (np. żelatyna, albumina ludzka), dwucukry (np. sacharoza, laktoza) oraz aminokwasy (np. glicyna, kwas glutaminowy lub glutaminian sodu). Żelatyna jest składnikiem szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce (tabela 1). Objawami niepożądanymi związanymi z uczuleniem na żelatynę są najczęściej pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, a także reakcje anafilaktyczne [9].

**d) Pozostałości z procesu wytwarzania** są obecne w szczepionkach w śladowych ilościach. Wymienić tutaj możemy antybiotyki, formaldehyd, białko jaja kurzego, białka drożdży, tiomersal. Substancje te, ze względu na ich ewentualną śladową zawartość nie powodują zagrożenia dla zdrowia pacjenta, wyjątkiem może być uczulenie na którykolwiek składnik szczepionki.

- Antybiotyki w śladowych ilościach stosuje się do produkcji szczepionek w celu uniknięcia zanieczyszczeń bakteryjnych preparatu. Do najczęściej stosowanych antybiotyków należą: neomycyna, streptomycyna, polimyksyna B. Większość reakcji alergicznych na neomycynę to reakcje typu późnego, które nie są przeciwwskazaniem do dalszego szczepienia [10].
- Formaldehyd stosowany jest w procesie produkcyjnym szczepionek do inaktywacji patogenu będącego źródłem antygenów szczepionkowych. Stosowany jest m.in. do inaktywacji wirusów grypy lub polio oraz toksyn błonicy i tężcowych (tabela 1). Zawartość formaldehydu w końcowym produkcie nie przekracza zwykle 0,1 mg/ml preparatu. Uznaje się ją za bezpieczną, ponieważ ilość formaldehydu fizjologicznie krążącego we krwi noworodka ważącego 5 kg wynosi około 1,1 mg (ponad 10 razy więcej niż w szczepionce) [8].
- Białko jaja kurzego (owoalbumina) występujące w szczepionkach, w których antygen jest namnażany na zarodkach kurzych to drugi, obok żelatyny,

składnik szczepionek najczęściej wymieniany jako prawdopodobny alergen [11].

- Białka drożdży są używane m.in. do produkcji rekombinowanych szczepionek przeciwko WZW typu B (tabela 1). Zawartość białek drożdży w tych szczepionkach jest śladowa, a reakcje nadwrażliwości natychmiastowej (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne) na białka drożdży występują rzadko [12].
- Tiomersal może być również dodawany na etapie wytwarzania substancji czynnej wówczas zawartość w jednej dawce wynosi nie więcej niż 1 µg. Clodivac – szczepionka przeciw błonicy i tężcowi, adsorbowana, o zmniejszonej zawartości antygeny oraz Tetana – szczepionka przeciw tężcowi, adsorbowana zawierają tiomersal tylko w śladowych ilościach, jako pozostałość procesu produkcyjnego (tabela 1).

Toksyczność zależy przede wszystkim od przyjętej dawki, a nie wyłącznie od charakteru substancji. Wszystkie substancje dodatkowe mimo iż znajdują się w szczepionkach w dopuszczalnej dawce, bezpiecznej dla zdrowia dzieci i dorosłych to w praktyce muszą być brane pod uwagę przy kwalifikacji do szczepień (możliwość uczulenia na składniki szczepionki).

\*\*\*

Wszystkie zarejestrowane w Polsce szczepionki spełniają standardy jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, określone w wytycznych europejskich, w rezultacie czego szczepionki stosowane u nas w kraju są bezpieczne.

#### Piśmiennictwo:

5. Górka P. Adiuwenty oraz substancje konserwujące i stabilizujące zawarte w szczepionkach. W: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A. [red.] Wakcynologia. Wyd. 2., Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii, 2007, 67-70.
6. Gupta R.K., Relyveld E.H., Lindblad E.B. i wsp. Adjuvants – a balance between toxicity and adjuvanticity. *Vaccine* 1993; 11(3):293-306.
7. Lindblad E.B. Aluminium adjuvants – in retrospect and prospect. *Vaccine* 2004; 22(27-28):3658-3668.
8. White J.L., Hem S.L. Characterization of aluminium – containing adjuvants. *Dev Biol* 2000; 103:217-228.
9. Batty I., Harris E., Gasson A. Preservatives and biological reagents. *Dev Biol Stand* 1974; 24:131-142.
10. Pichichero M.E., Gentile A., Giglio N. i wsp. Mercury levels in newborns and infants after receipt of thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2008; 121(2):208-214.
11. Price C.S., Thompson W.W., Goodson B. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics* 2010; 126(4):656-664.
12. Heidary N., Cohen D.E. Hypersensitivity reactions to vaccine components. *Dermatitis* 2005; 16(3):115-120.
13. Kelso J.M., Jones R.T., Yunginger J.W. Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91(4):867-872.
14. Kwittken P.L., Rosen S., Sweinberg S.K. MMR vaccine and neomycin allergy. *Am J Dis Child* 1993; 147:128-129.
15. Ponvert C., Scheinmann P. Vaccine allergy and pseudo-allergy. *Eur J Dermatol* 2003; 3(1):10-15.
16. Hudson T.J., Newkirk M., Gervais F. i wsp. Adverse reactions to the recombinant hepatitis B vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:821-822.

Tabela 1. Substancje pomocnicze i śladowe pozostałości z procesu wytwarzania zawarte w wybranych szczepionkach zarejestrowanych w Polsce\*

Szczepionka	Podmiot odpowiedzialny	Substancje pomocnicze i śladowe pozostałości z procesu wytwarzania
Act-HIB	Sanofi Pasteur S.A.	trometamol, sacharoza, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań
BCG 10	BIOMED-LUBLIN Wytwórnia Surowic i Szczepionek S.A.	glutaminian sodu, izotoniczny roztwór chlorku sodu
Bexsero	Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l	wodorotlenek glinu, sodu chlorek, histydyna, sacharoza, woda do wstrzykiwań
Boostrix	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	wodorotlenek glinu, fosforan glinu, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań
Boostrix Polio	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	wodorotlenek glinu, fosforan glinu, Medium 199 (jako stabilizator, zawierający aminokwasy, sole mineralne, witaminy i inne substancje), sodu chlorek, woda do wstrzykiwań
Clodivac	Instytut Biotechnologii Surowic i Szczepionek BIOMED S.A.	wodorotlenek glinu, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, tiomersal
DTP – Szczepionka błonniczo-tężcowo-krztuścowa adsorbowana	Instytut Biotechnologii Surowic i Szczepionek BIOMED S.A.	wodorotlenek glinu, tiomersal, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań
Engerix B	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	wodorotlenek glinu, sodu chlorek, disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, woda do wstrzykiwań, białka drożdży
Euvax B	LG Life Sciences Poland Sp. z o.o.	wodorotlenek glinu, potasu diwodorofosforan, disodu wodorofosforan, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, białka drożdży
Havrix 720 Junior	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	wodorotlenek glinu, polisorbat 20, aminokwasy do wstrzykiwań, sodu wodorofosforan, potasu dwuwodorofosforan, sodu chlorek, potasu chlorek, woda do wstrzykiwań
Havrix Adult	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	wodorotlenek glinu, polisorbat 20, aminokwasy do wstrzykiwań, sodu wodorofosforan, potasu dwuwodorofosforan, sodu chlorek, potasu chlorek, woda do wstrzykiwań
HBVaxPRO	Sanofi Pasteur MSD SNC	hydroksyfosforanosiarcezan glinu, sodu chlorek, sodu tetraboran, woda do wstrzykiwań, białka drożdży, formaldehyd, tiocyjanian potasu
Hepavax-Gene TF	Crucell Italy S.r.l.	wodorotlenek glinu, sodu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu wodorofosforan dwunastowodny, woda do wstrzykiwań, białka drożdży
Hexacima	Sanofi Pasteur S.A.	wodorotlenek glinu, sodu wodorofosforan, potasu diwodorofosforan, trometamol, sacharoza, aminokwasy niezbędne w tym L-fenylalanina, woda do wstrzykiwań, białka drożdży, neomycyna, streptomycyna, polimyksyna B, formaldehyd, glutaraldehyd
Hiberix	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	laktoza, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań
Imovax Polio	Sanofi Pasteur S.A.	2-fenoksyetanol, formaldehyd, podłoże Hanksa 199 zawierające (w szczególności) aminokwasy, sole mineralne, witaminy i wodę do wstrzykiwań oraz kwas solny lub sodu wodorotlenek do ustalenia pH
Infanrix – DTPa	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	wodorotlenek glinu, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań
Infanrix hexa	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	wodorotlenek glinu, fosforan glinu, laktoza bezwodna, sodu chlorek, podłoże 199 zawierające głównie aminokwasy, sole mineralne, witaminy, woda do wstrzykiwań, białka drożdży, neomycyna, polimyksyna B, formaldehyd
Infanrix-IPV+Hib	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	wodorotlenek glinu, laktoza, sodu chlorek, Medium 199 zawierające aminokwasy, sole mineralne, witaminy, woda do wstrzykiwań, neomycyna, polimyksyna B, polisorbat 80
Influvac	Abbott Biologicals B.V.	potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, magnezu chlorek sześciowodny, woda do wstrzykiwań, białko jaja kurzego, formaldehyd, bromek trimetylocetyloaminowy, polisorbat 80, gentamycyna

▣ **PRODUKTY LECZNICZE** ▣

M-M-RVAXPRO	Sanofi Pasteur MSD SNC	sorbitol, sodu fosforan, potasu fosforan, sacharoza, żelatyna hydrolizowana, podłoże 199 z solami Hanks'a, podłoże Eagle'a, sodu L-glutaminian, neomycyna, czerwień fenolowa, sodu wodorowęglan, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań, rekombinowana ludzka albumina, białko jaja kurzego
NeisVac-C	Baxter Polska Sp. z o.o.	wodorotlenek glinu, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań
Nimenrix	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	sacharoza, trometamol, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań
Pentaxim	Sanofi Pasteur S.A.	wodorotlenek glinu, sacharoza, trometamol, podłoże Hanksa (bez czerwieni fenolowej), kwas octowy i (lub) sodu wodorotlenek do ustalania pH, formaldehyd, 2-fenoksyetanol, woda do wstrzykiwań, glutaraldehyd, neomycyna, streptomycyna, polimyksyna B
Poliorix	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	2-fenoksyetanol, Medium 199, formaldehyd, polisorbitat 80, woda do wstrzykiwań, neomycyna, polimyksyna B
Polio-Sabin - oral	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	magnezu chlorek, L-arginina, polisorbitat 80, woda oczyszczona, neomycyna, polimyksyna B
Prevenar 13	Pfizer Ltd.	fosforan glinu, sodu chlorek, kwas bursztynowy, polisorbitat 80, woda do wstrzykiwań
Priorix	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	aminokwasy, laktoza (bezwodna), mannitol, sorbitol, woda do wstrzykiwań, białko jaja kurzego, neomycyna
Rotarix	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	sacharoza, sorbitol, disodu adypinian, podłoże Dulbecco's Modified Eagle, woda jałowa
Synflorix	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	fosforan glinu, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań
Tdap Szczepionka SSI	Statens Serum Institut	wodorotlenek glinu, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań, formaldehyd
Tetana	Instytut Biotechnologii Surowic i Szczepionek BIOMED S.A.	wodorotlenek glinu, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, tiomersal
Varilrix	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	neomycyny siarczan, albumina ludzka, laktoza, sorbitol, mannitol, aminokwasy (do wstrzykiwań), woda do wstrzykiwań
Vaxigrip/Vaxigrip Junior	Sanofi Pasteur S.A.	sodu chlorek, disodu fosforan dwuwodny, potasu diwodorofosforan, potasu chlorek, woda do wstrzykiwań, neomycyna, białko jaja kurzego, formaldehyd, octoxynol-9

\*opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), uwzględniając Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej