

Praćenje sumnji nuspojava na cjepiva protiv bolesti COVID-19 prijavljenih Agenciji za lijekove i medicinske proizvode

Sabati, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:122482>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-05**

Repository / Repozitorij:



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
Istraživanje i razvoj lijekova

Klara Sabati

Praćenje sumnji nuspojava na cjepiva protiv bolesti COVID-19 prijavljenih
Agenciji za lijekove i medicinske proizvode

Diplomski rad

Rijeka, 2021. godine

SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Diplomski sveučilišni studij
Istraživanje i razvoj lijekova

Klara Sabati

Praćenje sumnji nuspojava na cjepiva protiv bolesti COVID-19 prijavljenih
Agenciji za lijekove i medicinske proizvode

Diplomski rad

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

Rijeka, 2021. godine

UNIVERSITY OF RIJEKA
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY
Graduate programme
Drug research and development

Klara Sabati

Suspected adverse reactions to COVID-19 vaccines reported to the Agency
for Medicinal Products and Medical Devices

Graduate thesis

Rijeka, 2021.

Zahvala

Ovim putem želim zahvaliti svom profesoru i mentoru dr. sc. Siniši Tomiću na mentorstvu, povjerenju i pruženoj prilici za izradu ovog rada. Također veliko hvala na količini prenesenog znanja tijekom studija. Zahvaljujem i dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce na uloženom trudu i vremenu prilikom izrade ovog rada. Također zahvaljujem Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) na ustupljenim podacima bez kojih ovaj rad ne bi bio moguć. Veliko hvala svim kolegama u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na ljubaznosti i strpljenju. Hvala što ste mi na svako postavljeno pitanje dali odgovor i što ste mi pružili iznimno ugodno radno okruženje. Bila mi je čast raditi s vama posljednjih šest mjeseci i nadam se ponovnoj suradnji u budućnosti.

Zahvaljujem i svim profesorima Odjela za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci na prenesenom znanju i iskustvu tijekom cijelog studija.

Posebno i neizmjereno hvala mojoj obitelji, posebno roditeljima, što ste vjerovali u mene i moj uspjeh. Hvala na pruženoj podršci, ljubavi i razumijevanju. Bez vas ne bih bila ovdje gdje jesam.

Hvala mojim prijateljima što ste bili uz mene tijekom studiranja. Zbog vas će mi Rijeka zauvijek ostati u lijepom sjećanju.

Diplomski rad obranjen je dana: 7. rujna 2021. godine

Pred povjerenstvom:

1. prof. dr. sc. Ivana Ratkaj (predsjednica povjerenstva)
2. doc. dr. sc. Karlo Wittine
3. prof. dr. sc. Siniša Tomić (mentor)

Rad ima 53 stranice, 4 slike, 12 grafova i 33 literaturna navoda.

SAŽETAK

SARS-CoV-2 virus uzročnik je bolesti COVID-19. SARS-CoV-2 virus se preko proteina šiljka (engl. *spike protein*) veže na ACE-2 receptore u plućima čovjeka i uzrokuje bolest COVID-19. Infekcija SARS-CoV-2 virusa najčešće dovodi do razvoja težih respiratornih stanja, boli u grlu i suhog kašlja. Apliciranjem cjepiva imunološki sustav čovjeka prepoznaje virusni antigen čime se aktiviraju stanice imunološkog sustava koje stvaraju neutralizirajuća protutijela s ciljem uklanjanja virusnog antigena. Razvijena su cjepiva s ciljem sprječavanja bolesti COVID -19. U Europi najčešće primjenjivana cjepiva jesu mRNK cjepiva (engl. *messenger ribonucleic acid*; glasnička ribonukleinska kiselina) i adenovirusna cjepiva. U ovome su radu prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv COVID-19 analizirane prema životnoj dobi pacijenta, spolu pacijenta, ozbiljnosti prijave, kriteriju ozbiljnosti, vrsti prijavitelja, prijavljenoj reakciji te pripadnosti nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA). Analizirane prijave ocijenjene su u razdoblju od 27.12.2020. do 1.7.2021. godine. Ukupno je ocijenjeno 2932 prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19, od kojih je njih 730 ocijenjeno ozbiljnima (24,9%). Od 730 ozbiljno ocijenjenih prijava, najveći broj prijava odnosi se na razvoj ostalih medicinski značajnih stanja, njih 583 (70,3%). Najveći broj prijava odnosi se na cjepivo Comirnaty, njih 1610 (54,9%). Zatim slijede prijave sumnji na nuspojave na cjepivo Vaxzevria sa 1098 prijava (27,4%) te Spikevax sa 206 prijava (7,0%). Najmanji broj prijava sumnji na nuspojave odnosi se na cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen (15; 0,5%), dok za tri prijave sumnji na nuspojave nije poznato o kojem se cjepivo radi (0,1%). Smrtni ishod prijavljen je u 34 slučaja prijave sumnji na nuspojave, što iznosi tek 4,1% od ukupnog broja ozbiljnih prijava, odnosno 1,15% od ukupnog broja svih zaprimljenih prijava. Najčešće prijavljivane reakcije na cjepiva protiv bolesti COVID-19 bile su vrućica, glavobolja i zimica.

Ključne riječi

COVID-19 bolest, cjepivo, nuspojave, HALMED, farmakovigilancija

SUMMARY

The SARS-CoV-2 virus is the cause of COVID-19 disease. The SARS-CoV-2 virus binds to ACE-2 receptors in the human lung via spike protein and causes COVID-19 disease. SARS-CoV-2 virus infection most often leads to the development of severe respiratory conditions, sore throat, and dry cough. By administering the vaccine, the human immune system recognizes the viral antigen, thereby activating immune system cells that produce neutralizing antibodies to remove the viral antigen. To combat the COVID-19 disease pandemic vaccines have been developed. Most commonly used vaccines in Europe are mRNA (messenger ribonucleic acid) vaccines and adenoviral vaccines. In this paper, suspected adverse reactions to the COVID-19 vaccine were analyzed according to patient age, sex, the severity of reporting, severity criteria, type of notifier, reported reaction, and adverse reactions according to the MedDRA classification of organ systems. Analyzed reports of suspected adverse effects were evaluated in the period from 27.12.2020. to 1.7.2021. A total of 2932 reports of suspected adverse reactions to the COVID-19 vaccine were analyzed, of which 730 were considered serious (24.9%). Out of 730 seriously evaluated reports, the largest number of reports refers to the development of other medically significant conditions, 583 of them (70.3%). The largest number of reports relates to the vaccine Comirnaty, 1610 of them (54.9%). This is followed by reports of suspected adverse reactions to Vaxzevria with 1098 reports (27.4%) and Spikevax with 206 reports (7.0%). The lowest number of suspected adverse reactions relates to Vaccine Janssen's COVID-19 vaccine (15; 0.5%), while for three suspected adverse reactions the vaccine is unknown (0.1%). 34 cases of suspected adverse reactions, which amounts to only 4.1% of the total number of serious reports, or 1.15% of the total number of all received reports. The most commonly reported reactions to COVID-19 vaccines were fever, headache, and chills.

Key words

COVID-19 disease, vaccine, adverse drug reaction, HALMED, pharmacovigilance

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Koronavirusi.....	1
1.2. SARS-CoV-2 virus i COVID-19 bolest.....	3
1.2.1. Nastanak imunološkog odgovora	5
1.3. Cijepjenje	6
1.4. mRNK cjepiva	8
1.4.1. Comirnaty cjepivo protiv bolesti COVID-19	9
1.4.2. Spikevax cjepivo protiv bolesti COVID-19	10
1.5. Adenovirusna cjepiva	10
1.5.1. Vaxzevria cjepivo protiv bolesti COVID-19	11
1.5.2. COVID-19 Vaccine Janssen	12
1.6. Farmakovigilancija i nuspojave	13
1.6.1. Nuspojave cjepiva protiv COVID-19 bolesti	15
2. SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	17
3. MATERIJALI I METODE.....	18
4. REZULTATI.....	20
4.1. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema životnoj dobi pacijenata	21
4.2. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema spolu pacijenata.....	22
4.3. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)	23
4.4. Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19...	25
4.5. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema ozbiljnosti	26
4.6. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema vrsti prijavitelja.....	28
4.7. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Comirnaty protiv bolesti COVID-19	29
4.8. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Spikevax protiv bolesti COVID-19	30
4.9. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Vaxzevria protiv bolesti COVID-19	31

4.10. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen protiv bolesti COVID-19	32
5. RASPRAVA	33
6. ZAKLJUČAK.....	37
7. LITERATURA	39

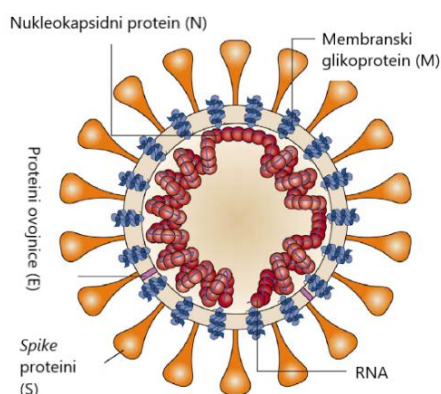
1. UVOD

1.1. Koronavirusi

Virusi su male zarazne čestice kojima je potrebna živa stanica za opstanak i razmnožavanje. Porodica virusa *Coronaviridae* obuhvaća širok spektar životinjskih i ljudskih virusa, a zajednička stavka im je osebujna morfologija. Svaka je čestica virusa okružena je rubom, takozvanom „koronom“, koji se sastoji od bulbarnih distalnih krajeva u glikoproteinskoj ovojnici virusa. [1]

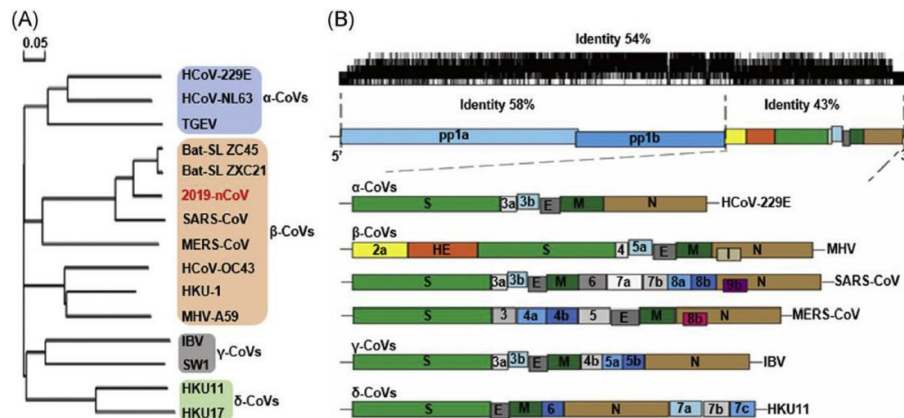
Virusna ovojnica (engl. *envelope*; E) građena je od lipidnog dvosloja na kojem se nalaze transmembranski proteini (engl. *membrain*; M) i strukturni proteini šiljka (engl. *spike*; S) koji dolaze u interakciju sa stanicama domaćina. Unutar virusne ovojnice nalazi se virusna kapsida koju gradi velik broj fosforiliranih nukleokapsidnih proteina (engl. *nucleocapside*; N). Ti su nukleokapsidni proteini vezani za jednolančanu RNA molekulu (engl. *ribonucleic acid*; ribonukleinska kiselina) pozitivnog smjera. [2]

Membranski glikoproteini nalaze se unutar lipidnog dvosloja i imaju ulogu u održavanju strukturne i unutarstanične organizacije virusa. Proteini šiljka (engl. *spike*) glavni su okidač imunskog odgovora s obzirom da potiču imunološki sustav na stvaranje neutralizirajućih protutijela. [1]



Slika 1. Model strukture viriona koronavirusa [2]

Virusna porodica *Coronaviridae* dijeli se na potporodicu *Coronavirinae* koja se dalje dijeli na četiri roda, a to su *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gamacoronavirus* i *Deltacoronavirus*. [2]

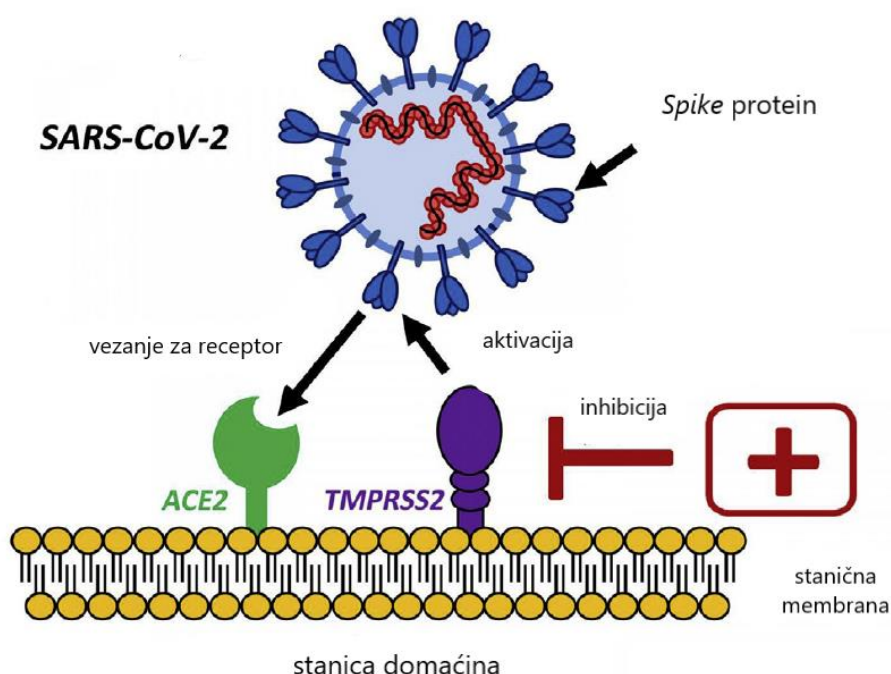


Slika 2. a) filogenetsko stablo CoV, SARS-CoV-2 virus označen je crvenom bojom; b) genomska struktura četiri roda CoV [1]

Genom koronavirusa jedan je od najvećih od svih RNA virusa. Sastoji se od 7 do 14 ORF dijelova (engl. *Open Reading Frame*) koji sudjeluju u sintezi genoma virusa. Geni za sintezu genoma virusa počinju od 5' kraja lanca RNA molekule. Na 5' dijelu nalaze se geni za sintezu proteina šiljka, nakon čega slijede geni potrebni za sintezu proteina ovojnice te za sintezu proteina membrane, a na 3' kraju nalaze se geni za sintezu proteina virusne nukleokapside.[1]

1.2. SARS-CoV-2 virus i COVID-19 bolest

SARS-CoV-2 virus (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus -2*; teški akutni respiratorni sindrom koronavirusa) uzročnik je bolesti COVID-19. SARS-CoV-2 virus se preko proteina šiljka veže na ACE-2 (engl. *angiotensin-converting enzyme-2*; enzim koji konvertira angiotenzin) receptor u stanicama čovjeka. ACE-2 receptori nalaze se najvećim dijelom u alveolarnim stanicama u plućima čovjeka, a nešto manjim brojem u stanicama srčanog mišića, bubrega, endotela i crijeva. [2] Kako bi virus u potpunosti ušao u stanicu domaćina, protein šiljka koristi TMPRSS2 (engl. *transmembrane protease serin 2*) proteazu za aktivaciju. Tada je virus spreman napasti stanice domaćina. Vežanjem proteina šiljka na ACE-2 ligand u membrani citoplazme dolazi do promjene konformacije virusa, a posljedica toga je umnažanje i prepisivanje virusnog genoma. [1]



Slika 3. Mehanizam ulaska SARS-CoV-2 virusa u stanice domaćina [1]

U posljednjih dvadesetak godina zamijećene su dvije epidemije zoonotskih koronavirusa, SARS-CoV (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*) i MERS-CoV (engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) koje se povezuju s težim oblicima upala pluća. Usporedbom SARS-CoV-2 sa SARS-CoV i MERS-CoV može se utvrditi kako virus SARS-COV-2 nije toliko patogen u usporedbi s ostalima, ali ima veću brzinu transmisije među populacijom. SARS-CoV-2 prenosi se direktnim i bliskim kontaktom ili kapljičnim putem. Kapljice koje sadrže virus moguće je prenijeti kašljanjem i kihanjem. [3]

Infekcija SARS-CoV-2 virusa najčešće dovodi do razvoja težih respiratornih stanja, rinitisa, boli u grlu, suhog kašlja, pretjeranog umora, malaksalosti te povišene tjelesne temperature. Virus također može uzrokovati proljev, mučninu, povraćanje i gastrointestinalnu bol te se ostaci virusa mogu nalaziti u fecesu. Kasnije su utvrđeni dodatni simptomi COVID-19 bolesti, primjerice gubitak osjeta okusa i mirisa.

Nadalje, prisutnost virusa u stanicama domaćina ne znači nužno i razvoj bolesti, zbog čega postoje brojni asimptomatski slučajevi zaraze. [3] Bolest uzrokovana SARS-CoV-2 virusom naziva se COVID-19 bolest, a imenovana je prema skraćenicama za pojam „koronavirus“ i „bolest“ koje dolaze iz engleskog jezika. [4]

Broj 19 u nazivu bolesti označava 2019. godinu kada su prvi slučajevi zaraze SARS-CoV-2 virusa registrirani u Wuhanu, kineskoj pokrajini Hubei, u prosincu te godine. Prvi slučajevi bolesti pokazivali su znakove upale pluća, dotad neobične kliničke slike. Budući da je bilo nekoliko novih slučajeva SARS-CoV-2 povezanih s tržnicom Huanan u Wuhanu, životinjski domaćin može se smatrati izvorom transmisije SARS-CoV-2 virusa. Uzimajući u obzir strukture virusa SARS-CoV i SARS-CoV-2, postoji mogućnost kako su šišmiši virusni progenitori.

Uz životinje na tržnici u Wuhanu, širenju zaraze virusom doprinosi i krijumčarenje potencijalno inficiranih životinja. Prvi slučajevi zaraze nisu se u početku povezivali sa SARS-CoV-2 virusom, jer su laboratorijskim nalazima isključene infekcije prouzročene virusom influence i drugih koronavirusa. [5]

1.2.1. Nastanak imunološkog odgovora

Zbog razvoja pandemije virusa SARS-CoV-2 i brzine transmisije virusa među zaraženima, ali i među asimptomatskim pojedincima, razvoj cjepiva predstavlja jedino rješenje u nadzoru širenja bolesti COVID-19. [6]

Za potpuno razumijevanje djelovanja cjepiva protiv bolesti COVID-19, potrebno je poznavati osnovne mehanizme kojima se imunološki sustav čovjeka koristi u borbi protiv infekcija. Tako je, primjerice, nakon prvog izlaganja određenom patogenu potrebno nekoliko dana kako bi imunološki sustav stvorio vlastiti odgovor na infekciju. [7]

U stvaranju imunološkog odgovora sudjeluje nekoliko vrsta stanica, a kao rezultat izlaganja stanica antigenu dolazi do stvaranja antitijela. Cilj stvaranja antitijela je neutraliziranje infekcije i eliminacija patogena.

Makrofagi su bijele krvne stanice čija je uloga probavljanje antigena virusa i bakterija. Djeluju tako što ispuštaju enzime čime se olakšava digestija antigena. Limfociti su glavne stanice imunološkog sustava, a ta se skupina dijeli na T i B limfocite. B limfociti nastaju u koštanoj srži i sudjeluju u proizvodnji neutralizirajućih antitijela. T limfociti nastaju u timusu te kao zrele stanice cirkuliraju tijelom gdje djeluju kao dio nadzornog imunološkog sustava. [8]

Nakon prvog stvaranja antitijela protiv određenog antigena, imunološki sustav pamti svojstva tog antigena, čime se ponovnim izlaganjem stvara brži imunološki odgovor. Tako je imunološki sustav sposoban čuvati određen broj T-limfocita u cirkulaciji, kako bi se skratilo vrijeme potrebno

za prepoznavanje antigena svakim idućim izlaganjem. Zbog toga se T-limfociti nazivaju i „memorijskim stanicama“. [7]

1.3. Cijepjenje

Većina cjepiva sadrži inaktiviran ili oslabljen dio virusa ili bakterije koji uzrokuje bolest, a taj se dio naziva antigenom. Razvojem novih tehnologija, umjesto dijela patogena, cjepiva mogu sadržavati upute za stvaranje imunološkog odgovora. Prilikom aplikacije cjepiva, imunološki sustav čovjeka prepoznaje antigen kao nešto strano čime se aktiviraju stanice imunološkog sustava koje zatim neutraliziraju virus ili bakteriju koja uzrokuje bolest i stvaraju protutijela protiv njih. Protutijela su posebni proteini koji pomažu u neutraliziranju virusa ili bakterije. Kasnije, ukoliko osoba dođe u kontakt sa stvarnim zaraznim virusom ili bakterijom, njezin će ih imunološki sustav „zapamtiti“. Tada će brzo proizvesti prava antitijela i aktivirati prave imunološke stanice da ubiju virus ili bakteriju, štiteći osobu od bolesti. [9]

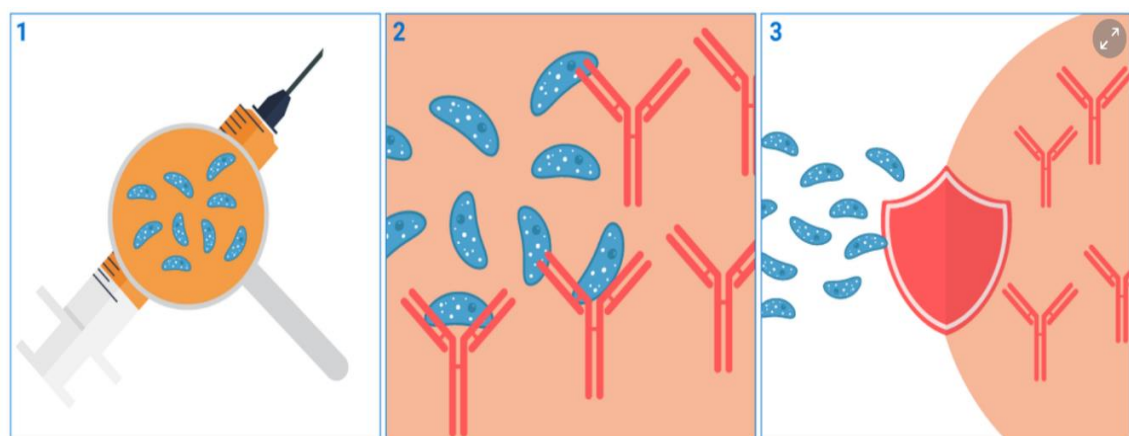
SARS-CoV-2 virusu proteina šiljka (engl. *spike protein*) omogućuje vezanje za stanice tijela te ulazak i razvoj bolesti COVID-19. Stoga je glavni cilj razvoja cjepiva poticanje imunološkog sustava čovjeka na stvaranje imunološkog odgovora uz pomoć T stanica i neutralizirajućih protutijela koji su usmjereni protiv virusnog proteina šiljka. Na taj način cjepiva pripremaju imunološki sustav čovjeka na detekciju i obranu domaćina od bolesti. [10]

Bolest COVID-19 može prouzročiti smrt ili razvoj ozbiljnijih bolesti s dosad nepoznatim dugoročnim zdravstvenim posljedicama za ljude sve životne dobi, uključujući i inače zdrave pojedince. Potrebna su sigurna i djelotvorna cjepiva kako bi se pojedinci zaštitili od bolesti COVID-19, posebice zdravstveni radnici i rizične skupine, poput starijih osoba i kroničnih bolesnika. [11]

Ukoliko cijepljena osoba dođe u kontakt s virusom SRS-CoV-2, tada imunološki sustav prepoznaje virus te je spreman za obranu i stvaranje imunološkog odgovora u smislu neutralizirajućih protutijela, čime se stvara adekvatna zaštita protiv bolesti COVID-19. [12]

Imunitet obično traje godinama, a ponekad i cijeli život. Trajanje stečenog imuniteta ovisi o bolesti i cjepivu. Takav oblik imuniteta ne štiti samo imuniziranu osobu, već štiti i necijepljene osobe u zajednici, poput djece koja su premlada za cijepljenje ili imunokompromitirane osobe kojima se ne preporuča cijepljenje. [9]

Kad se određeni broj pojedinaca u zajednici cijepi, tad patogen teško cirkulira jer je većina ljudi s kojima se susreće imuna. Dakle, što se više osoba cijepi, manja je vjerojatnost da će ljudi koji se ne mogu zaštititi cjepivima biti izloženi štetnim patogenima. To se naziva imunitetom krda. Nijedno cjepivo ne pruža stopostotnu zaštitu i imunitet krda ne pruža cjelovitu zaštitu onima kojima nije preporučeno cijepljenje. Ali, s imunitetom krda ti će pojedinci dobiti značajnu zaštitu, zahvaljujući osobama koje su cijepljene. [6]



1. Antigen, 2. Antitijela, 3. Imunološki odgovor

Slika 4. Prikaz aktivne imunizacije cijepljenjem [9]

Osim antigena, u cjepivima se mogu pronaći i druge komponente, ovisno o vrsti cjepiva. To uključuje stabilizatore, adjuvansa i pomoćne tvari. Stabilizatori održavaju stabilnost komponenta cjepiva, dok adjuvansi osiguravaju kvalitetniji imunološki odgovor na cjepivo. Primjer adjuvansa je aluminij, a on osigurava da nastali imunološki odgovor bude snažniji, brži i dugotrajniji. Pomoćne tvari osiguravaju kvalitetu i aktivnost cjepiva prilikom skladištenja ili transporta, a to su primjerice voda, soli i konzervansi. U nekim vrstama cjepiva mogu se pronaći i tragovi drugih tvari koje se koriste u proizvodnom procesu, poput ovalbumina, proteina koji se nalazi u jajima. [7]

1.4. mRNK cjepiva

mRNK cjepiva (engl. *messenger ribonucleic acid*; glasnička ribonukleinska kiselina) proizvode se i djeluju drugačije u odnosu na konvencionalna cjepiva. Tradicionalno proizvedena cjepiva uglavnom sadrže inaktivirane patogene dijelove patogena ili proteine antigena koji djeluju tako što oponašaju uzročnika bolesti. mRNK cjepiva koriste mehanizam koji se odvija u stanicama čovjeka, a koji služi za sintezu proteina. Stanice tijela koriste DNK (engl. *deoxyribonucleic acid*; deoksiribonukleinska kiselina) molekule kao predložak za izradu glasničke RNK molekule koja se zatim u ribosomima prevodi u aminokiseline koje su osnovne jedinice građe proteina. Tako RNK cjepivo sadrži mRNK lanac koji kodira antigen određene bolesti. Kad mRNK molekula uđe u stanice čovjeka, stanice prema tim uputama proizvode antigene koji se kasnije izražavaju na površinama stanica gdje ih imunološki sustav može prepoznati. [13]

Glavna prednost RNK cjepiva je ta što se RNK može proizvesti u laboratorijima iz kalupa u kojem je uzorak DNK koristeći lako dostupne materijale. Proces proizvodnje RNK cjepiva jeftiniji je i brži od konvencionalnog načina proizvodnje cjepiva, koji može zahtijevati uporabu

stanica drugih organizama. Što se tiče sigurnosti RNK cjepiva, ona nisu proizvedena od dijelova patogena stoga nisu zarazna. Također, glasnička RNK molekula se ne integrira u genom čovjeka, obzirom kako dolazi do razgradnje te molekule prilikom sinteze proteina. Dokazano je kako cjepiva proizvedena na ovaj način stvaraju zadovoljavajući imunološki odgovor te ih pacijenti uglavnom dobro podnose. Dodatna prednost mRNA cjepiva je proizvodnja u standardiziranim laboratorijima, što znači da proizvodnja cjepiva može početi čim genetski slijed patogena postane poznat. [14]

Međutim, mRNA je izuzetno krhka i ukoliko se s njom ne rukuje pravilno, može doći do razgradnje. Razgradnja mRNA molekula znači smanjenu učinkovitost cjepiva.

1.4.1. Comirnaty cjepivo protiv bolesti COVID-19

Comirnaty je cjepivo za sprječavanje bolesti COVID-19 u osoba u dobi od 12 godina i starijih. Sadrži molekulu koja se naziva glasnička RNK (mRNA) s uputama za proizvodnju proteina iz virusa SARS-CoV-2 koji uzrokuje bolest COVID-19. Comirnaty ne sadrži sam virus i ne može prouzročiti bolest COVID-19. Daje se u dvije doze injekcija, obično u mišić nadlaktice, uz vremenski razmak od tri tjedna između doza. Cjepivo Comirnaty dobilo je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u EU-u od 21. prosinca 2020. Glavnim ispitivanjem utvrđena je djelotvornost cjepiva od 95 %. [15]

1.4.2. Spikevax cjepivo protiv bolesti COVID-19

Spikevax je cjepivo za sprječavanje koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19) u osoba u dobi od 12 godina i starijih. Spikevax sadrži molekulu koja se naziva glasnička RNK (mRNK) s uputama za proizvodnju proteina iz virusa SARS-CoV-2. Spikevax ne sadrži sam virus i ne može prouzročiti COVID-19. Spikevax se daje u obliku dviju injekcija, obično u mišić nadlaktice, uz vremenski razmak od 28 dana.

Cjepivo COVID-19 Vaccine Moderna dobilo je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u EU-u od 6. siječnja 2021. Naziv cjepiva izmijenjen je u Spikevax 22. lipnja 2021.

Cjepivo Spikevax nudi visoku razinu zaštite od bolesti COVID-19, što je od iznimne važnosti u trenutnoj pandemiji. U glavnom ispitivanju utvrđeno je da u odraslih osoba cjepivo ima djelotvornost od 94,1 %. [16]

1.5. Adenovirusna cjepiva

Adenovirusi su virusi koji u svom genetskom materijalu sadrže dvolančanu DNA molekulu. Smatraju se izvrsnim vektorima za dostavu ciljnih antigena do stanica domaćina zbog njihove sposobnosti poticanja urođenih i stečenih imunoloških odgovora.

Oni općenito uzrokuju blage infekcije dišnog i gastrointestinalnog trakta. Međutim, infekcije uzrokovane adenovirusom mogu biti opasne po život kod imunokompromitiranih osoba ili kod osoba s već postojećim respiratornim ili srčanim problemima. [17]

Cjepiva temeljena na adenovirusnim vektorima proizvode se umetanjem transgenske kazete u adenovirusnu okosnicu izravnim kloniranjem ili

homolognom rekombinacijom. Transgenska kazeta eksprimira ciljani antigen pod kontrolom snažnog promotora koji je sposoban održati snažnu i održivu ekspresiju transgena. [17]

Tako vektor ulazi u stanice čovjeka gdje se pomoću staničnog mehanizma proizvodi dio virusa koji uzrokuje bolest. Kao rezultat toga stanica na svojoj površini ispoljava proteine virusa koje imunološki sustav prepoznaje kao nešto „strano“ čime se potiče stvaranje neutralizirajućih protutijela koja sudjeluju u borbi s infekcijom. Na taj način tijelo pamti antigen s kojim se susrelo te se stvara zaštita za buduća izlaganja virusu. [17]

Brojne su prednosti korištenja adenovirusnih vektora za prijenos virusnih antigena u stanice domaćina kako bi se potaknuli željeni imunološki odgovori. Na primjer, zbog relativno velikih i dobro karakteriziranih genoma, adenovirusima je relativno jednostavno genetski manipulirati. Budući da adenovirusi uzrokuju blage infekcije kod ljudi i da se njihova replikacija virusa može inhibirati genetskim promjenama, cjepiva temeljena na vektorima adenovirusa uglavnom su sigurna. Ostale prednosti cjepiva na bazi adenovirusa uključuju veću termostabilnost, sposobnost rasta do visokih titra i jednostavnu primjenu. [17]

1.5.1. Vaxzevria cjepivo protiv bolesti COVID-19

Vaxzevria je cjepivo za sprječavanje bolesti COVID-19u osoba u dobi od 18 godina i starijih. Cjepivo Vaxzevria proizvodi se od drugog virusa (iz porodice adenovirusa), koji je modificiran na način da sadrži gen za stvaranje proteina iz virusa SARS-CoV-2. Vaxzevria ne sadrži sam virus i ne može prouzročiti COVID-19. Cjepivo Vaxzevria daje se u obliku dviju injekcija, obično u mišić nadlaktice. Druga doza treba se dati 4 tjedna do 12 tjedana nakon prve doze. Glavnim ispitivanjima utvrđena je djelotvornost cjepiva od oko 60 %.

Za cjepivo COVID-19 Vaccine AstraZeneca izdano je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u EU-u od 29. siječnja 2021. Naziv lijeka izmijenjen je u Vaxzevria 25. ožujka 2021. [18]

1.5.2. COVID-19 Vaccine Janssen

COVID-19 Vaccine Janssen je cjepivo za sprječavanje koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19) u osoba u dobi od 18 godina i starijih. Cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen sastoji se od drugog virusa (iz porodice adenovirusa), koji je modificiran na način da sadržava gen za stvaranje proteina prisutnog u virusu SARS-CoV-2. COVID-19 Vaccine Janssen ne sadržava sam virus SARS-CoV-2 i ne može prouzročiti bolest COVID-19.

Cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen daje se jednom injekcijom, obično u mišić nadlaktice.

Cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen dobilo je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u EU-u od 11. ožujka 2021.

Ispitivanjem je utvrđeno smanjenje broja simptomatskih slučajeva bolesti COVID-19 za 67 % nakon dva tjedna u osoba koje su primile cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen, što znači da je cjepivo imalo djelotvornost od 67 %. [19]

1.6. Farmakovigilancija i nuspojave

Farmakovigilancija se definira kao skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova. [20]

Prema Zakonu o lijekovima, nuspojava se definira kao svaka štetna i neželjena reakcija lijek. [21]

Osim toga, nuspojavom se smatraju i štetni i neželjeni učinci koji su posljedica medikacijskih pogrešaka, uključujući i zlouporabu lijeka. [22] Sve zaprimljene prijave sumnji na nuspojave unose se u bazu VigiFlow i šalju u bazu pojedinačnih sigurnosnih prijava (*eng. individual case safety reports, ICSRs*) svjetske zdravstvene organizacije (*eng. World health organisation, WHO*) i Eudravigilance (bazu nuspojava Europske unije). Prilikom unošenja u VigiFlow nuspojave se kodiraju prema odgovarajućim pojmovima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (*MedDRA*). [23]

Nuspojave se prema ozbiljnosti dijele na ozbiljne i ne-ozbiljne. Ozbiljnom nuspojavom smatraju se one nuspojave koje su dovele do:

- smrti osobe,
- po život opasnog stanja,
- potrebe korištenja bolničkog liječenja, ili produljenja istog,
- trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti,
- razvoja prirođene anomalije ili mane od rođenja,
- ostalih medicinski značajnih stanja [22]

Nuspojave koje ne ispunjavaju navedene kriterije ne smatraju se ozbiljnima.

Kriterij koji obuhvaća medicinski značajna stanja sadrži ozbiljne nuspojave koje se kodiraju prema MedDRA-i te su navedene na popisu naziva „*Important medical events*“ (IME) koji se može pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Nuspojave se prema svom ishodu mogu podijeliti na očekivane i neočekivane. [22] Sve očekivane nuspojave su one nuspojave koje su uvrštene u sažetku opisa svojstava lijeka. Neočekivanim se nuspojavama smatraju one čija priroda, težina ili ishod nisu navedeni u sažetku opisa svojstava lijeka ili u uputi za ispitivača za lijekove koji podliježu kliničkim ispitivanjima. [24]

Ishodi nuspojava definiraju se prema ICH smjernici E2B(R2). Prema tome, ishod nuspojava može se definirati kao oporavak bez posljedica, oporavak uz posljedicu, oporavak u tijeku, nuspojava u tijeku, smrt ili nuspojava nepoznatog ishoda. Ukoliko nuspojava dovede do smrtnog ishoda reakcije, tada mora postojati povezanost između nuspojava i smrtnog ishoda. Nadalje, ICH smjernica navodi kako se u istu kategoriju uvrštavaju slučajevi gdje je „smrt uzrokovana nuspojavom“ i gdje je „nuspojava doprinijela smrtnom ishodu“. [25]

Medicinski rječnik za regulatorne poslove (MedDRA) sastoji se od 27 organskih sustava (engl. *System Organ Class, SOC*). Svaka se nuspojava svrstava u jedan od sustava, a kategorije unutar određene klasifikacije moguće je proučiti na internetskim stranicama HALMED-a. [26] Klasifikacija nuspojava prema organskim sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove koristi se prilikom izrade Upute o lijeku, Sažetka opisa svojstava lijeka, kao i prilikom izrade Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka koji izdaje HALMED. Nuspojave koje su ocijene ozbiljnima nužno je obraditi u roku od 15 dana, dok je rok za obradu neozbiljnih 90 dana te poslati u europsku i svjetsku bazu nuspojava. [24]

1.6.1. Nuspojave cjepiva protiv COVID-19 bolesti

Aktivnom imunizacijom osoba protiv bolesti COVID-19 potiče se stvaranje imunološkog odgovora uz pomoć T stanica i stvaranjem neutralizirajućih protutijela. Aplikacijom cjepiva razvijaju se reakcije u tijelu koje se stvaraju kao odgovor na antigen, s ciljem stvaranja imunosti. Reakcije nastale nakon primjene mRNA i adenovirusnih cjepiva uglavnom su slične što se tiče najčešće prijavljenih nuspojava u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, dok su one rijetko prijavljene nuspojave nešto drugačije. Sva se cjepiva trebaju primjenjivati pod strogim nadzorom uz dostupnost odgovarajuće medicinske skrbi.

Za cjepivo protiv bolesti COVID-19 Comirnaty najčešće očekivane nuspojave su bol i oticanje na mjestu primjene injekcije, umor, glavobolja, bol u mišićima i zglobovima i vrućica. Te su nuspojave blage ili umjerene i uglavnom prolaze u razdoblju od nekoliko dana. Također postoje i neke manje česte nuspojave primjerice malaksalosti i crvenila na mjestu primjene cjepiva. Rijetku nuspojavu koju je moguće povezati s primjenom cjepiva Comirnaty je primjerice akutna periferna paraliza ličnog živca. Također, moguće su i alergijske reakcije. [15]

Nakon primjene cjepiva Spikevax mogu se očekivati blaže ili umjerene nuspojave slične kao kod cjepiva Comirnaty, a to su bol i oticanje na mjestu primjene injekcije, umor, zimica, vrućica, otečeni ili na dodir osjetljivi limfni čvorovi ispod pazuha, glavobolja, bol u mišićima i zglobovima, mučnina i povraćanje. Neke od rijetkih pojava koje se mogu očekivati nakon primjene cjepiva Spikevax su akutna periferna paraliza ličnog živca, miokarditis i perikarditis. Također su moguće alergijske reakcije. [16]

Najčešće nuspojave cjepiva Vaxzevria su bile blage ili umjerene te su oslabile u roku od nekoliko dana nakon cijepjenja. To su najčešće bol na

mjestu primjene, glavobolja, umor, bol u mišićima, vrućica i mučnina. Nešto rjeđe nuspojave koje se mogu očekivati nakon primjene cjepiva Vaxzevria su trombocitopenija, povraćanje, proljev, a rijetke nuspojave koje je moguće razviti su tromboza praćena trombocitopenijom i angioedem. Moguć je razvoj alergijske reakcije na cjepivo Vaxzevria. [18]

Najčešće nuspojave nakon primjene cjepiva COVID-19 Vaccine Janssen su bol na mjestu primjene injekcije, glavobolja, umor, bol u mišićima i mučnina. Mogu se razviti i nevoljko drhtanje, kašljanje i slabost. Rijetke nuspojave koje se mogu razviti nakon primjene cjepiva COVID-19 Vaccine Janssen su preosjetljivost, tromboza s trombocitopenijom i Guillain-Barréov sindrom (neurološki poremećaj pri kojem imunosni sustav tijela oštećuje živčane stanice). Moguć je nastanak alergijske reakcije na cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen. [19]

2. SVRHA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Svrha istraživanja primijenjenog u diplomskom radu je analiza prijava sumnji na nuspojave cjepiva koja se koriste za prevenciju bolesti COVID-19 prijavljenu HALMED-u. U analizu potrebnu za izradu diplomskog rada uključeni svi podaci o prijavama na nuspojave na cjepiva protiv bolesti COVID-19 zaprimljeni i ocijenjeni u Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju od 27.12.2020. do 1.7.2021.

Ciljevi diplomskog istraživanja su:

1. Analizirati nuspojave s obzirom na:
 - dob pacijenta
 - spol pacijenta

2. Odrediti nuspojave prema:
 - ozbiljnosti
 - kriteriju ozbiljnosti

3. Analizirati nuspojave prema vrsti prijavitelja
4. Analizirati nuspojave prema prijavljenoj reakciji
5. Odrediti pripadnost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA)

3. MATERIJALI I METODE

U ovom radu analizirane su sve prijave sumnji na nuspojave cjepiva koja se koriste za prevenciju bolesti COVID-19 zaprimljene i ocijenjene u Odsjek za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju od 27.12.2020. do 1.7.2021. Podaci prikupljeni iz zaprimljenih prijava bili su anonimni i nisu sadržavali osobne podatke pacijenata/korisnika lijeka.

U ovome su radu prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv COVID-19 analizirane prema životnoj dobi pacijenta, spolu pacijenta, ozbiljnosti prijave, kriteriju ozbiljnosti, vrsti prijavitelja, prijavljenoj reakciji te pripadnosti nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA).

Sumnje na nuspojave lijekova trebaju se u prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, a u slučaju cjepiva i Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, prema uputama koje su opisane u Zakonu o lijekovima [24] i Pravilniku o farmakovigilanciji. [22] Ukoliko prijavu sumnje na nuspojavu lijeka podnosi pacijent, o svim je sumnjama na nuspojave lijekova i cjepiva dužan obavijestiti svog liječnika, ljekarnika ili drugog zdravstvenog radnika. Također, pacijent može izravno obavijestiti Agenciju za lijekove i medicinske proizvode. [27]

Na nacionalnoj razini, nuspojave cjepiva prati Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), u suradnji s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo. Sve zaprimljene prijave smatraju se sumnjama na nuspojavu

lijeka i služe u daljnjoj procjeni sigurnosnog profila lijeka, odnosno omjera koristi i rizika, s ciljem održavanja tog omjera pozitivnim. [28]

Program korišten za obradu prikupljenih podataka, *Microsoft Excel*, sastavni je dio računalnog paketa *Microsoft Office* i služi za rješavanje problema iz područja matematike i osnovne statistike. *Microsoft Excel* program može se koristiti za obradu jednostavnijih baza podataka, a sastoji se od redova i stupaca ćelija u koje se unose matematičke formule te se kao rezultat izračuna mogu dobiti tablični i grafički prikazi. [29]

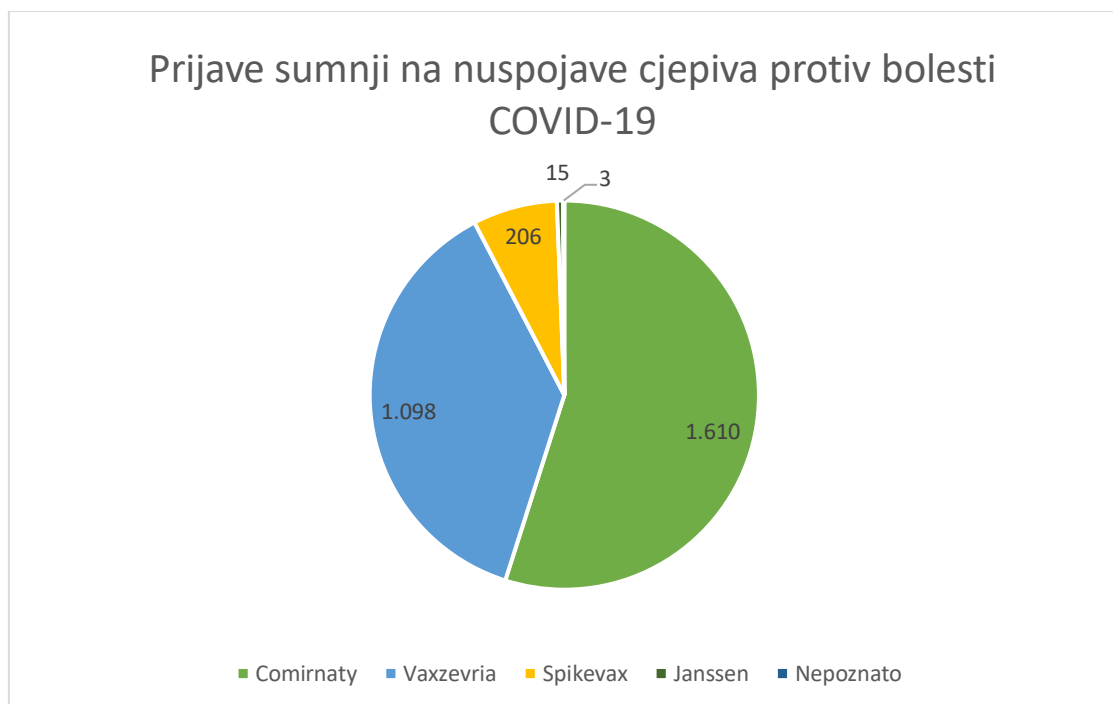
Za ocjenu stupnja povezanosti primijenjenog lijeka i nastale nuspojave koristi se metoda Svjetske zdravstvene organizacije za procjenu uzročno-posljedične povezanosti (engl. *World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre*, WHO-UMC). Korištenjem standardne metode dobivaju se rezultati međusobne povezanosti lijeka i reakcije.

Nuspojave se, prema mehanizmu nastanka, mogu podijeliti u šest kategorija koje označavamo slovima od A do F. [30]

Temeljom farmakološkom klasifikacijom nuspojave dijelimo u dvije skupine, A i B. Skupinu A (engl. *augumented*) čine nuspojave koje ovise o primijenjenoj dozi, dok skupinu B (engl. *bizzare*) čine one nuspojave koje ne ovise o primijenjenoj dozi. [31] Skupinu C (engl. *chronic*) karakteriziraju nuspojave koje ovise o primijenjenoj dozi i vremenu primjene, dok skupinu D (engl. *delayed*) koja označava odgođenu reakciju. [30] Skupina E (engl. *end of use*) odnosi se na prestanak konzumacije lijeka, te posljednja skupina F (engl. *failure*) označava izostanak terapijskog učinka. [31]

4. REZULTATI

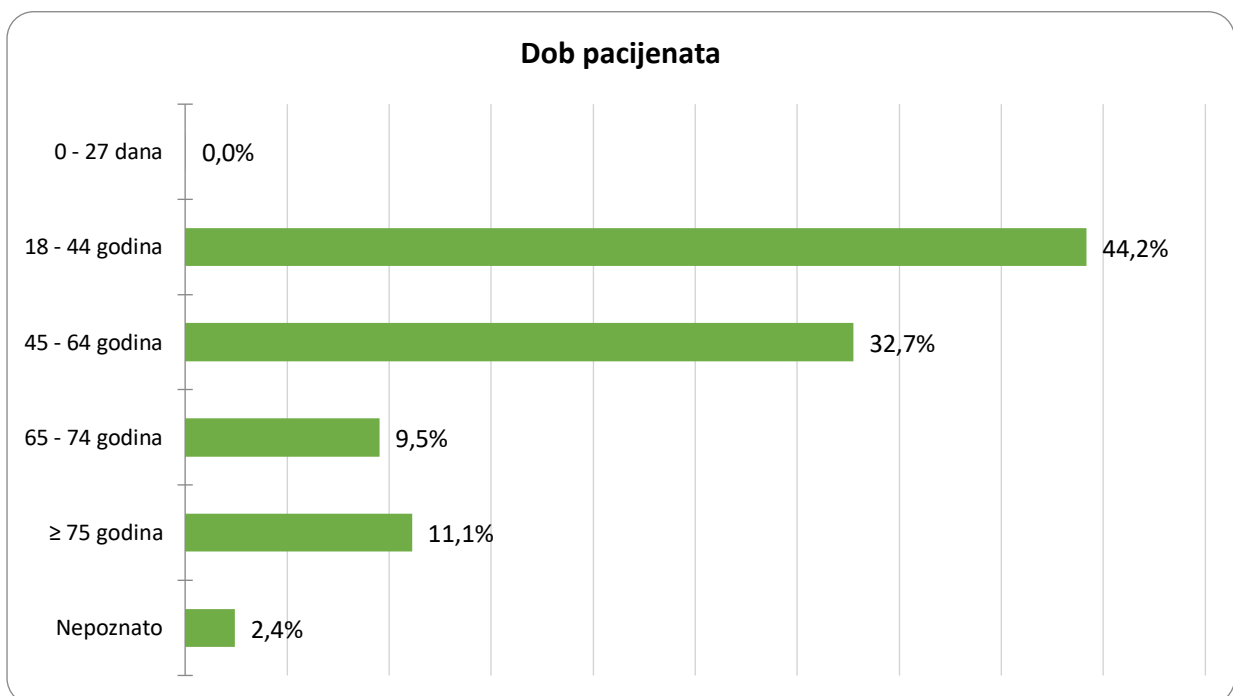
U Republici Hrvatskoj u razdoblju od 27. 12. 2020. do 1.7.2021. godine HALMED je zabilježio ukupno 2932 spontane prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19. Najveći broj prijava odnosi se na cjepivo Comirnaty, njih 1610 (54,9%). Zatim slijede prijave sumnji na nuspojave na cjepivo Vaxzevria sa 1098 prijava (27,4%) te Spikevax sa 206 prijava (7,0%). Najmanji broj prijava sumnji na nuspojave odnosi se na cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen (15; 0,5%), dok za tri prijave sumnji na nuspojave nije poznato o kojem se cjepivo radi (0,1%).



Graf 1. Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19

4.1. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema životnoj dobi pacijenata

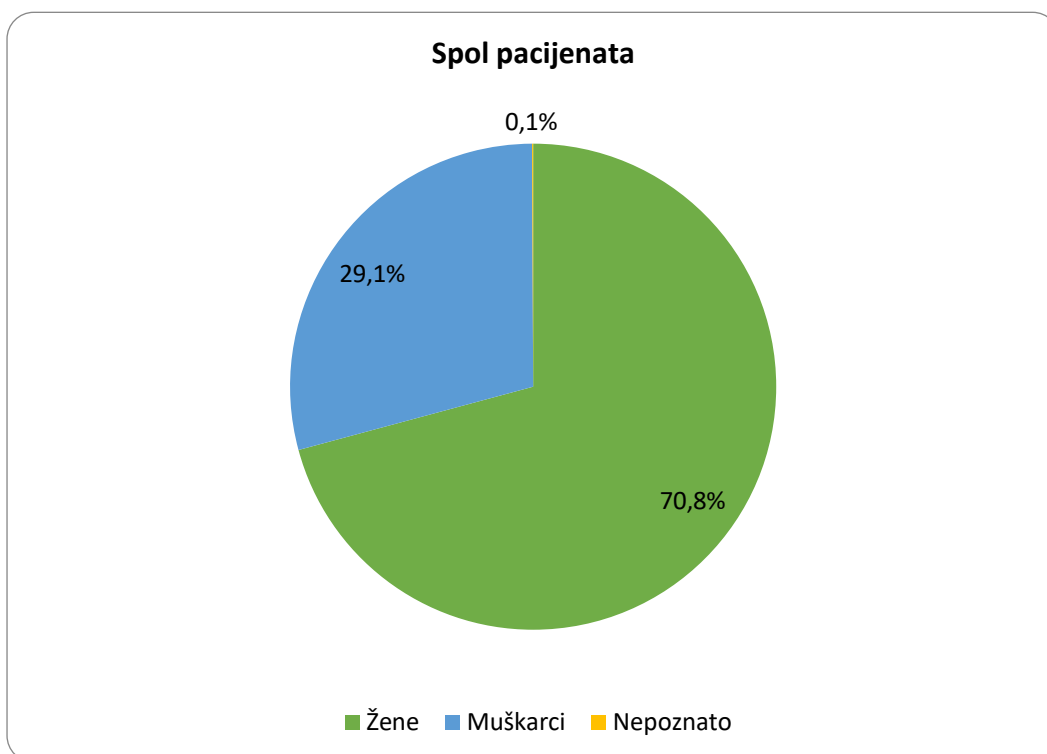
U Tablici 2. prikazan je broj sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 s obzirom na životnu dob pacijenata. Na slici X. podaci su prikazani grafički. Najveći broj prijava zabilježen je za odrasle osobe starosti od 18 do 44 godina (1295; 44,2%). Zatim slijede nuspojave za osobe starosti od 45 do 64 godine (960; 32,7%), od 65 do 74 godina (279; 9,5%) te za osobe starosti 75 ili više godina (326; 11,1%). Najmanji broj prijava na nuspojave odnosi se na osobe čija je dob nepoznata (71; 2,4%), dok je za dob pacijenata do 27 dana starosti zabilježena samo jedna prijava (0,0%).



Graf 2. Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema životnoj dobi pacijenta

4.2. Prijave sumnji na nuspojave cjeviva protiv bolesti COVID-19 prema spolu pacijenata

Tablica 3. prikazuje broj prijavljenih slučajeva sumnji na nuspojave cjeviva protiv bolesti COVID-19 prema spolu pacijenata. Na slici X. podaci su prikazani grafički. Veći broj prijave sumnji na nuspojave zabilježen je za pacijente ženskog spola (2076; 70,8%), dok je za pacijente muškog spola zabilježen manji broj slučajeva (854; 29,1%). U dvije analizirane prijave na nuspojave spol pacijenta nije poznat (2; 0,1%).

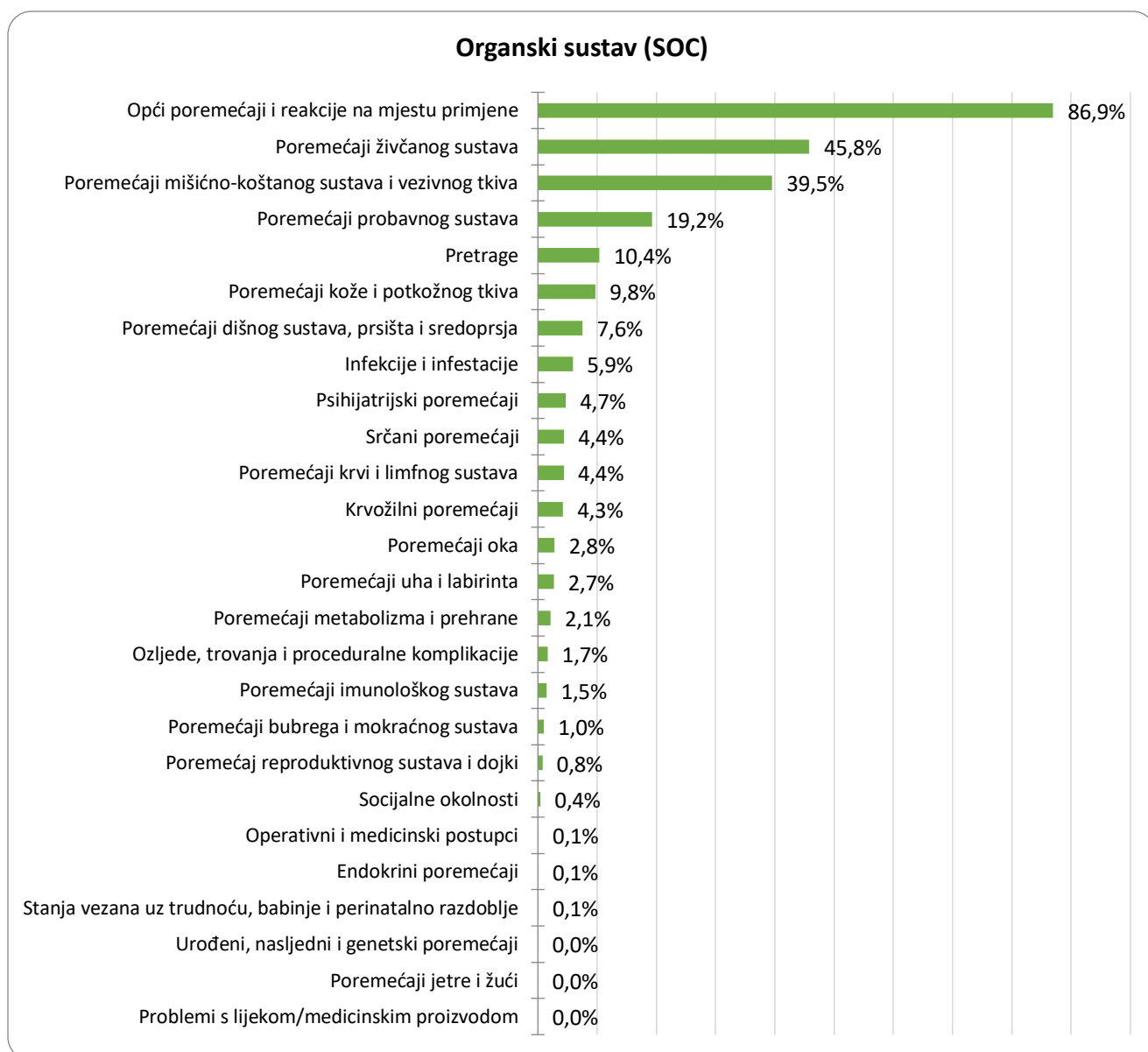


Graf 3. Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave cjeviva protiv bolesti COVID-19 prema dobi pacijenta

4.3. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Tablica 4. prikazuje broj prijavljenih slučajeva sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema klasifikaciji s obzirom na organske sustave (SOC klasifikacija). Na slici X. podaci su prikazani grafički.

Najviše nuspojava cjepiva protiv bolesti COVID-19 pripada organskom sustavu Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (2549; 86,9%), a zatim za organske sustave Poremećaji živčanog sustava (1343; 45,8%), Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (1159; 39,5%), Poremećaji probavnog sustava (564; 19,2%), Pretrage (304; 10,4%), Poremećaji kože i potkožnog tkiva (286; 9,8%), Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (222; 7,6%), Infekcije i infestacije (173; 5,9%), Psihijatrijski poremećaji (138; 4,7%), Srčani poremećaji (129; 4,4%), Poremećaji krvi i limfnog sustava (128; 4,4%), Krvožilni poremećaji (125; 4,3%), Poremećaji oka (83; 2,8%), Poremećaji uha i labirinta (97; 2,7%), Poremećaji metabolizma i prehrane (63; 2,1%), Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije (49; 1,7%), Poremećaji imunološkog sustava (44; 1,5%), Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava (30; 1,0%), Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki (23; 0,8%), Socijalne okolnosti (13; 0,4%), Operativni i medicinski postupci (3; 0,1%), Endokrini poremećaji (2; 0,1%), Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje (0,1%). Najmanji broj nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 pripada organskim sustavima Urođeni, nasljedni i genetski poremećaji, Poremećaji jetre i žući te Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom, s po jednom prijavom, odnosno 0,1%.

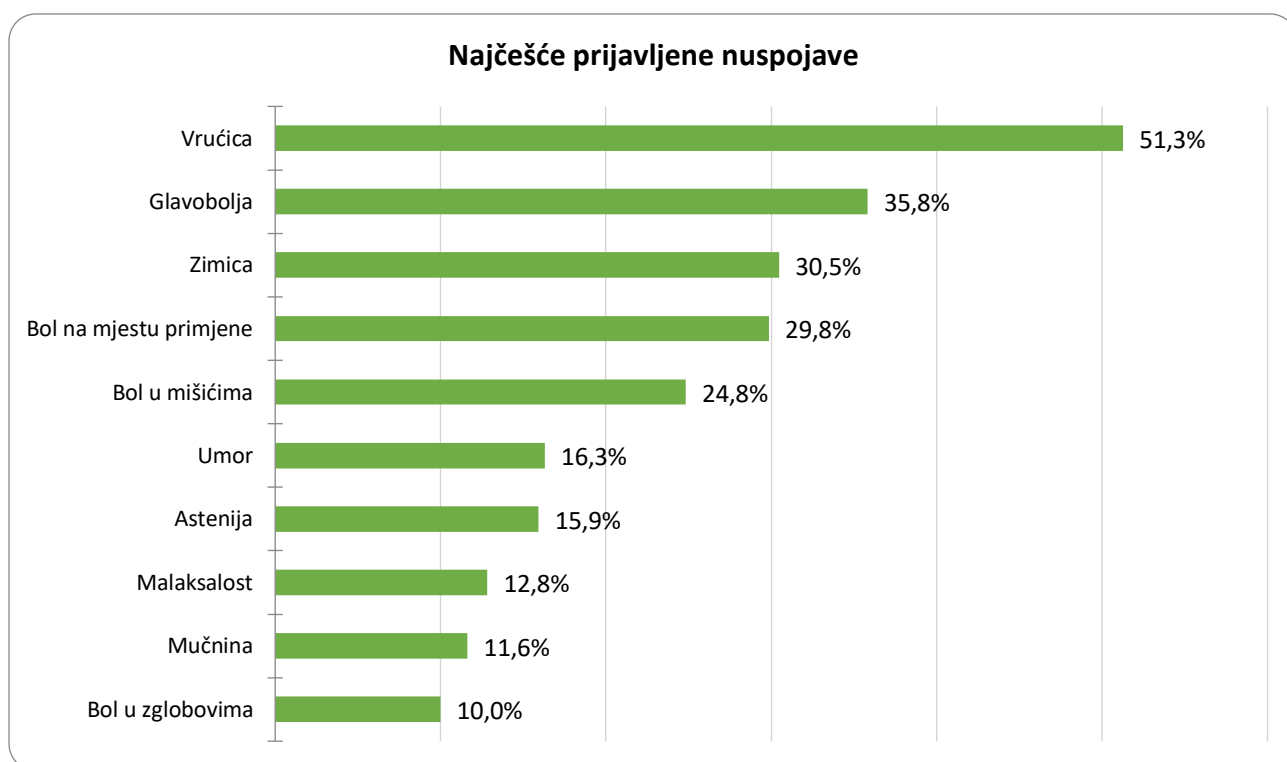


Graf 4. Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave cjevica protiv bolesti COVID-19 prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

4.4. Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19

U kategoriju najčešće prijavljenih nuspojava ulaze one nuspojave koje su prijavljene u više od 10% svih prijava sumnji nuspojave na cjepiva protiv bolesti COVID-19.

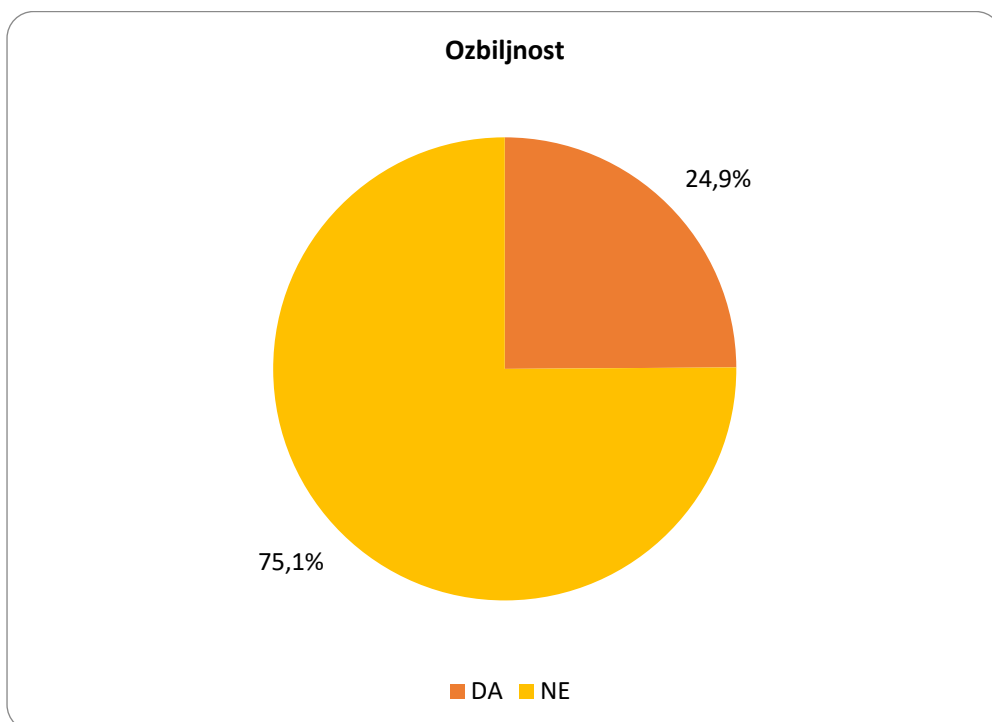
Deset najčešće zabilježenih nuspojava su vrućica, s ukupno 1503 prijave (51,3%). Zatim slijede glavobolja (1050; 35,8%), zimica (893; 30,5%), bol na mjestu primjene (875; 29,8%), bol u mišićima (728; 24,8%), umor (478; 16,3%), astenija (467; 15,9%), malaksalost (376; 12,8%), mučnina (341; 11,6%) te bol u zglobovima (293; 10,0%).



Graf 5. Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19

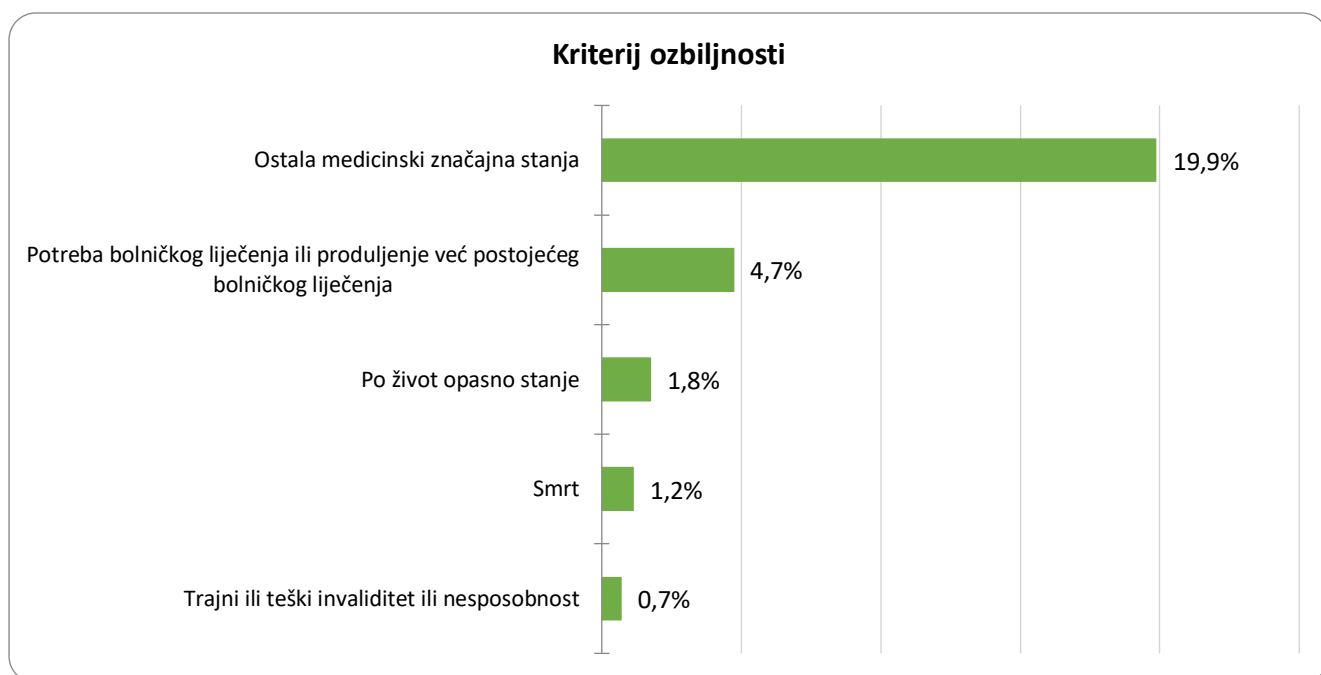
4.5. Prijave sumnji na nuspojave cjeviva protiv bolesti COVID-19 prema ozbiljnosti

Od ukupno 2932 analizirane prijave sumnji na nuspojave cjeviva protiv bolesti COVID-19, njih 730 (24,9%) ispunjava kriterije prema kojima se svrstavaju u kategoriju ozbiljnih prijava. Ostale 2202 prijave (75,1%) ne smatraju se ozbiljnima.



Graf 6. Prijave sumnji na nuspojave cjeviva protiv bolesti COVID-19 prema ozbiljnosti

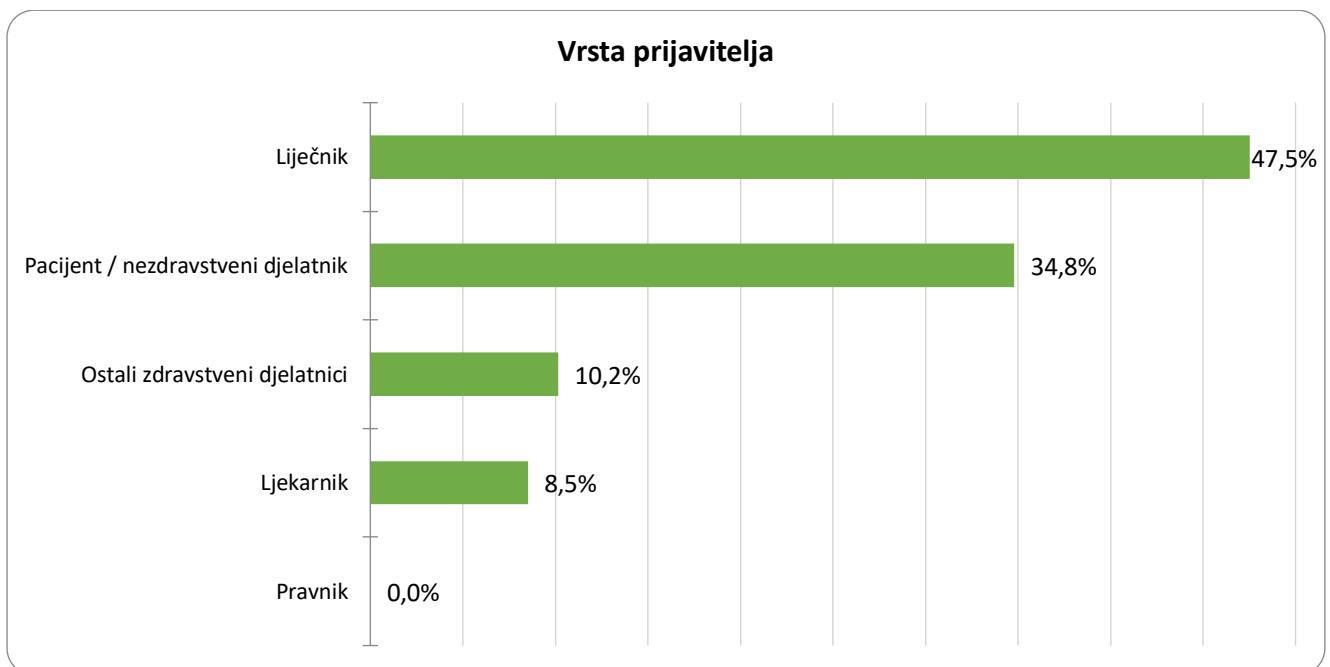
Postoje kriteriji prema kojima se određuje ozbiljnost svake prijave. U 583 slučaja (19,9%) nuspojava je dovela do razvoja ostalih medicinski značajnih stanja. U 139 slučaja (4,7%) nuspojava je dovela do potrebe za bolničkim liječenjem ili do produljenja već postojećeg. 52 nuspojave (1,8%) dovele su do po život opasnog stanja, dok je njih 34 (1,2%) dovelo do smrtnog ishoda. Najmanji je broj ozbiljnih prijava (21; 0,7%) koje su dovele do trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti.



Graf 7. Prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema kriterijima ozbiljnosti

4.6. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema vrsti prijavitelja

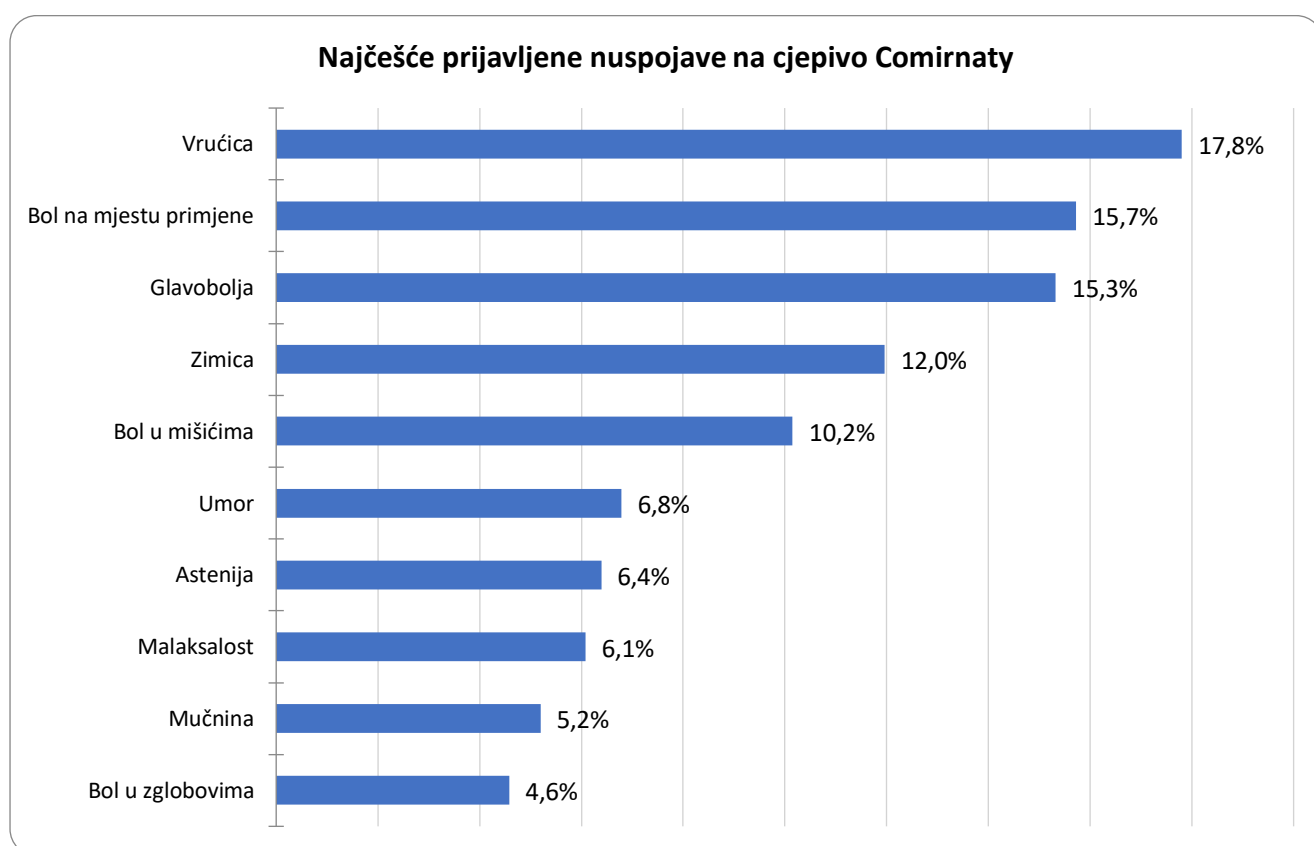
Od analizirane ukupno 2932 prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19, najveći broj prijava prijavljen je od strane liječnika (1393; 47,5%). Zatim slijede prijave prijavljene od pacijenata ili nezdravstvenih djelatnika (1020; 34,8%), ostalih zdravstvenih djelatnika (298; 10,2%) i ljekarnika (250; 8,5%). Jedna je prijava zaprimljena od pravnika (0,0%).



Graf 8. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema vrsti prijavitelja

4.7. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Comirnaty protiv bolesti COVID-19

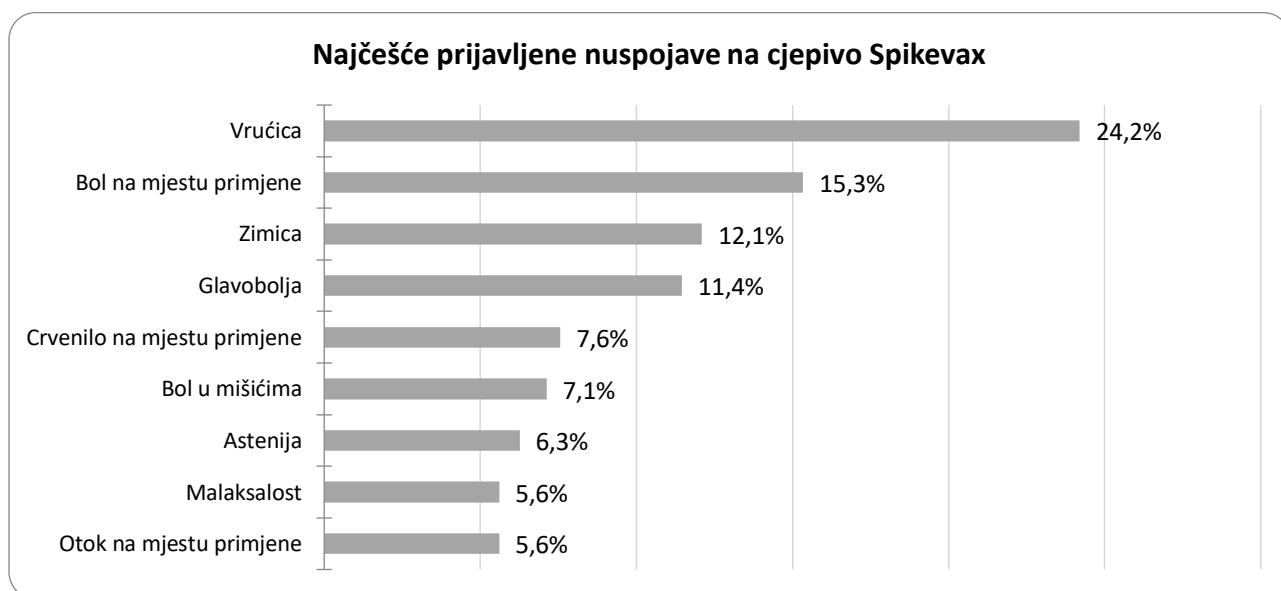
Od ukupno 3270 prijavljenih nuspojava na cjepivo Comirnaty protiv bolesti COVID-19, najveći broj odnosi se na vrućicu, njih čak 582 (17,8%). Zatim slijede bol na mjestu primjene (514; 15,7%), glavobolja (501; 15,3%), zimica (391; 12,0%), bol u mišićima (332; 10,2%), umor (222; 6,8%), astenija (209; 6,4%), malaksalost (199; 6,1%) i mučnina (170; 5,2%). Najmanji broj prijavljenih nuspojava odnosi se na bol u zglobovima (150; 4,6%).



Graf 9. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Comirnaty protiv bolesti COVID-19

4.8. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Spikevax protiv bolesti COVID-19

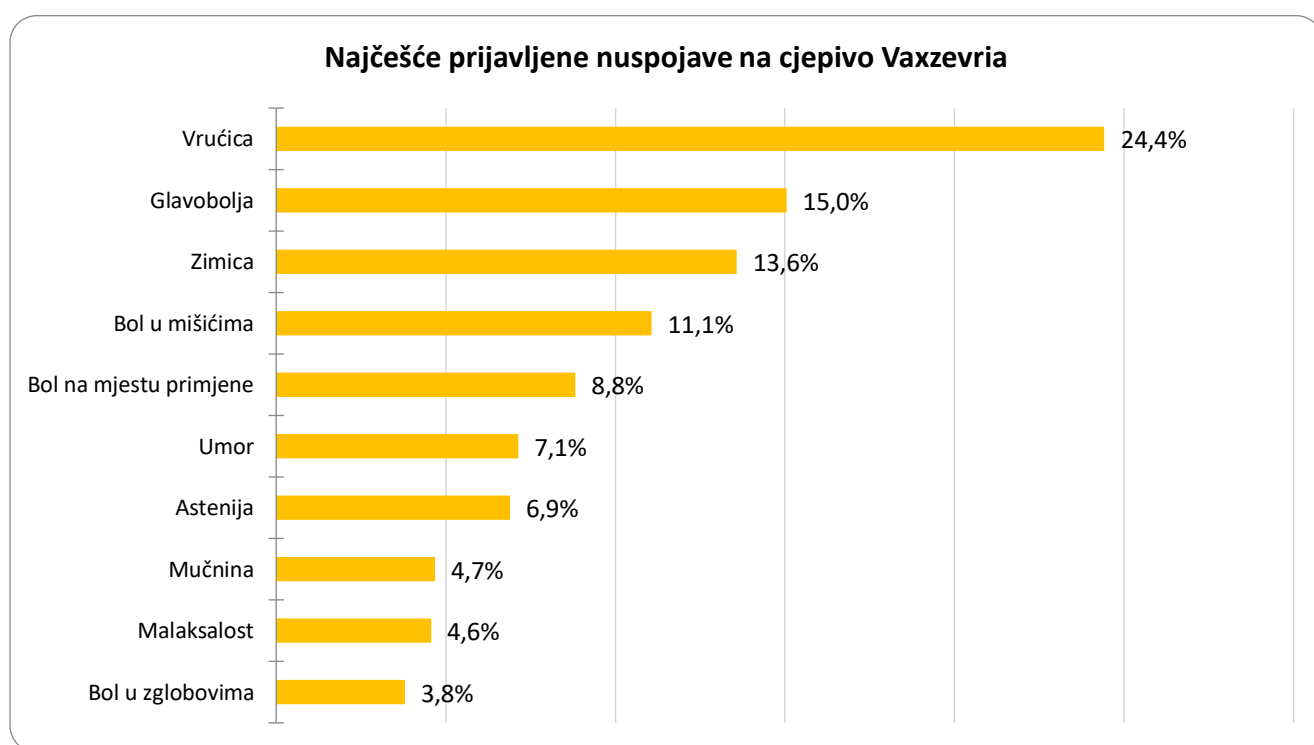
Od ukupno 463 prijavljenih nuspojava na cjepivo Spikevax protiv bolesti COVID-19, najveći broj odnosi se na vrućicu (112; 24,2%). Zatim slijede bol na mjestu primjene (71; 15,3%), zimica (56; 12,1%), glavobolja (53; 11,4%), crvenilo na mjestu primjene (35; 7,6%), bol u mišićima (33; 7,1%), astenija (29; 6,3%) te malaksalost i otok na mjestu primjene s po 26 prijave (5,6%). Najmanji broj prijavljenih nuspojava odnosi se na umor (22; 4,8%).



Graf 10. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Spikevax protiv bolesti COVID-19

4.9. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Vaxzevria protiv bolesti COVID-19

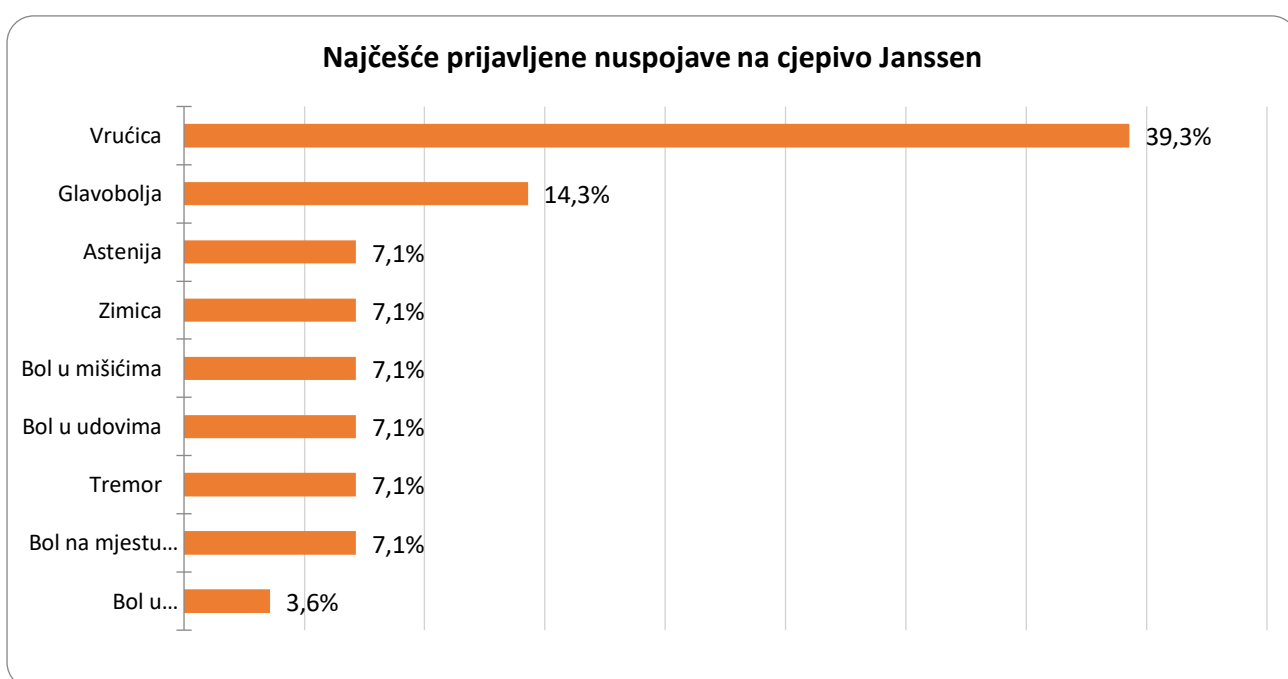
Od ukupno 3264 prijavljenih nuspojava na cjepivo Vaxzevria protiv bolesti COVID-19, najveći broj odnosi se na vrućicu (797; 24,4%). Zatim slijede glavobolja (491; 15,0%), zimica (443; 13,6%), bol u mišićima (361; 11,1%), bol na mjestu primjene (288; 8,8%), umor (233; 7,1%), astenija (225; 6,9%), mučnina (153; 4,7%) te malaksalost (149; 4,6%). Najmanji broj nuspojava odnosi se na bol u zglobovima (124; 3,8%).



Graf 11. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Vaxzevria protiv bolesti COVID-19

4.10. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen protiv bolesti COVID-19

Od 28 prijavljenih nuspojava na cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen, uvjerljivo najveći broj odnosi se na vrućicu, njih čak 11 (39,3%), a zatim slijedi glavobolja (4; 14,3%). Po dvije prijave (7,1%) imaju reakcije astenije, zimice, boli u mišićima, boli u udovima, tremora i boli na mjestu primjene. Reakcija boli u zglobovima prijavljena je samo jednom (3,6%).



Graf 12. Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Janssen protiv bolesti COVID-19

5. RASPRAVA

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) svakodnevno zaprima prijave sumnji na nuspojave lijekova te je u razdoblju od 27.12.2020. do 1.7.2021. zaprimio sveukupno 5144 prijave u tom razdoblju. 4211 zaprimljena prijava odnosi se na nuspojave svih cjepiva, dok se 933 zaprimljene prijave odnose na lijekove. Od sveukupno zaprimljenih 5144 prijave sumnji na nuspojave, njih 4115 odnosi se na prijave sumnji za cjepiva protiv bolesti COVID-19 (80%), od čega je obrađeno 2932 prijave (71,3%).

4115 je zaprimljenih prijave nuspojava na COVID-19 cjepiva; 2185 za cjepivo Comirnaty, 410 za cjepivo Spikevax, 1479 za cjepivo Vaxzevria, 37 za Covid-19 Vaccine Janssen i 4 prijave na cjepiva protiv bolesti COVID-19 za koje nije zaprimljena informacija o proizvođaču.

Nadalje, od ukupno utrošenih 2 633 195 doza cjepiva u razdoblju 27.12.2020. do 1.7.2021., HALMED je zaprimio 4115 prijave sumnji na nuspojave, što iznosi 0,15% od ukupnog broja utrošenih doza. [32] To znači da se nuspojave mogu, ali ne moraju razviti prilikom primjene lijekova ili cjepiva.

Obzirom kako se radi o novonastaloj pandemiji bolesti, broj zaprimljenih prijave u razdoblju od 27.12.2020. do 1.7.2021. nije moguće usporediti s brojem prijave zaprimljenih prethodnih godina.

Sva cjepiva za sprječavanje bolesti COVID-19 koja se koriste na području Europske unije dobila su uvjetno odobrenje, što znači da su odobreni uz prilaganje manje opsežnih rezultata istraživanja. Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*; EMA) može dati uvjetno odobrenje lijekovima i cjepivima za stavljanje u promet ukoliko je namjena tih lijekova sprječavanje, liječenje ili dijagnosticiranje ozbiljnih ili po život opasnih bolesti. Također, uvjetno odobrenje mogu dobiti lijekovi čija je svrha primjerice kontrola pandemije. Takvi lijekovi mogu se staviti u promet

temeljem manje opsežnih nekliničkih i kliničkih podataka, pri čemu korist lijeka svakako nadmašuje rizik svojstven činjenici da neki podaci još nisu priloženi.

Nositelji odobrenja cjepiva protiv bolesti COVID-19 koji su stavljeni u promet uz uvjetno odobrenje dužni su dostavljati rezultate glavnog ispitivanja koje će, prema procjenama, trajati još otprilike dvije godine. Za vrijeme trajanja tog ispitivanja, kao i dodatnih ispitivanja, prikupit će se informacije o trajanju zaštite, koliko se uspješno cijepljenjem sprječava razvoj težih oblika bolesti COVID-19, smiju li se cjepiva protiv bolesti COVID-19 primjenjivati kod imunokompromitiranih osoba i trudnica te sprječava li se razvoj asimptomatskih slučajeva. [33]

Kod cjepiva koja se primjenjuju u više doza, postoji mogućnost razvoja izraženije reakcije nakon ponovne primjene, obzirom kako se svakom prethodnom dozom potaknuo imunološki odgovor na odgovarajuć antigen.

Prema Pravilniku o farmakovigilaciji, čak i sumnja na moguću povezanost nastale nuspojave s primjenom određenog lijeka dovoljno je dobar razlog za prijavljivanje slučaja nadležnoj Agenciji. Također, bitno je istaknuti kako za svaku nastalu nuspojavu ili drugi medicinski događaj nije uvijek moguće odrediti uzročno-posljedičnu povezanost s primjenom lijeka.

Ukupno je obrađenih 2932 prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19, od kojih je njih 730 ocijenjeno ozbiljnima (24,9%). Pri interpretaciji rezultata treba imati na umu kako su rokovi za ozbiljne nuspojave kraći te da je veći broj ozbiljnih nuspojava obrađen. Rok u kojem je potrebno obraditi prijave ozbiljnih nuspojava iznosi 15 dana, dok je rok za obradu prijave neozbiljnih nuspojava 90 dana. Od 730 ozbiljno ocijenjenih prijave, najveći broj prijave odnosi se na razvoj ostalih medicinski značajnih stanja, njih 583 (79,9%). Smrtni ishod prijavljen je u 34 slučaja prijave sumnji na nuspojave, što iznosi tek 4,7% od ukupnog

broja ozbiljnih prijava, odnosno 1,15% od ukupnog broja svih zaprimljenih prijava. Za ocjenu povezanosti smrtnog ishoda s primjenom cjepiva potrebno je dostaviti odgovarajuću dokumentaciju.

Popis ozbiljnih nuspojava koje se svrstavaju u kategoriju Ostalih medicinski značajnih stanja moguće je pronaći na stranicama Europske medicinske agencije. To su nuspojave koje se klasificiraju kao ozbiljne, ali postoji nekoliko kriterija prema kojima se svrstavaju u tu kategoriju.

Od ukupno zaprimljenih 2932 prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19, njih čak 54,9% odnosi se na cjepivo Comirnaty. Razlog tomu može biti što je cjepivo Comirnaty ranije dobilo uvjetno odobrenje u odnosu na ostala cjepiva registrirana u Europskoj Uniji zbog čega su ranije počele pristizati prijave sumnji na nuspojave. Velika većina prijava sumnji na nuspojave cjepiva Comirnaty smatra se ne-ozbiljnima (75,1%), dok je 24,9% obrađenih prijava ocijenjeno ozbiljnima, od čega samo 1,1% obrađenih prijava rezultira smrtnim ishodom.

Cjepivo Vaxzevria, prijašnjeg naziva COVID-19 Vaccine AstraZeneca drugo je po broju zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave. Razlog tomu može biti velika medijska izloženost u ožujku 2021. godine kada su otkrivene moguće nove, rijetke nuspojave, primjerice tromboze s trombocitopenijom. Samim time, više je pacijenata i liječnika bilo na oprezu čime je zamijećen veći broj nuspojava. Od ukupno 1098 prijava sumnji na nuspojave cjepiva Vaxzevria, njih 836 (76,1%) smatra se ne-ozbiljnima. Tako je od preostalih 23,9% prijava koje su ocijenjene ozbiljnima, samo njih 16, odnosno 1,5% rezultiralo smrću.

Spikevax cjepivo protiv bolesti COVID-19, ranijeg naziva COVID-19 Vaccine Moderna, od ukupno obrađenih 206 prijava njih se 63 (30,6%) smatra ozbiljnima, što znači da je 69,4% obrađenih prijava sumnji na nuspojave ocijenjeno ne-ozbiljnima. Od 63 ozbiljno ocijenjene prijave, samo je jedna

prijava rezultirala smrtnim ishodom, što iznosi 0,5% od ukupnog broja ozbiljno ocijenjenih prijava.

Za cjepivo protiv bolesti COVID-19 pod nazivom COVID-19 Vaccine Janssen obrađeno je 15 prijava sumnji na nuspojave. Razlog tome može biti što je to cjepivo uvjetno odobrenje ostvarilo relativno kasno u odnosu na druga uvjetno odobrena cjepiva, tek 11. ožujka 2021. godine. Također, obzirom kako se ovo cjepivo primjenjuje samo u jednoj dozi, ne postoji mogućnost izraženijih reakcija prilikom ponovne primjene, kao što je to slučaj za preostala tri odobrena cjepiva koja se koriste u EU. Od ukupno obrađenih 15 prijava sumnji na nuspojave cjepiva COVID-19 Vaccine Janssen, njih 3 (20%) ocijenjeno je ozbiljnima. Od 3 ozbiljno ocijenjene prijave, nijedna nije za rezultat imala smrtni ishod.

Najveći broj nuspojava na cjepiva protiv bolesti COVID-19 prijavili su liječnici (47,5%), a zatim pacijenti i drugi nezdravstveni djelatnici (34,8%), iz čega je moguće zaključiti kako i pacijenti imaju ulogu u praćenju sigurnosti primjene cjepiva. Nadalje, uvjerljivo najveći broj prijavljenih reakcija na cjepiva protiv bolesti COVID-19, njih čak 86,9% od ukupnog broja prijavljenih reakcija, pripada MedDRA-inom Organskom susatvu Općih poremećaja i reakcija na mjestu primjenete je velik broj prijavljen i obrađenih nuspojava očekivan i naveden u Sažetku opisa svojstava lijeka svakog pojedinog cjepiva. Najčešće prijavljivane reakcije na cjepiva protiv bolesti COVID-19 bile su vrućica, glavobolja i zimica. Te su reakcije također navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za sva četiri uvjetno odobrena cjepiva te pripadaju kategoriji čestih ili vrlo čestih nuspojava. Česte nuspojave su one koje se događaju rjeđe od 1:10 slučajeva, ali češće od 1:100 slučajeva, dok u kategoriju vrlo čestih nuspojava ulaze one nuspojave koje se događaju češće od 1:10 slučajeva.

6. ZAKLJUČAK

SARS-CoV-2 virus (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus -2*; teški akutni respiratorni sindrom koronavirusa) uzročnik je bolesti COVID-19. SARS-CoV-2 prenosi se direktnim i bliskim kontaktom ili kapljičnim putem. Infekcija SARS-CoV-2 virusa najčešće dovodi do razvoja težih respiratornih stanja, rinitisa, boli u grlu, suhog kašlja, pretjeranog umora, malaksalosti te povišene tjelesne temperature.

Glavni je cilj razvoja cjepiva poticanje imunološkog sustava čovjeka na stvaranje imunološkog odgovora uz pomoć T stanica i neutralizirajućih protutijela koji su usmjereni protiv virusnog proteina šiljka.

Sva cjepiva za sprječavanje bolesti COVID-19 koja se koriste na području Europske unije dobila su uvjetno odobrenje, što znači da su odobreni uz uvjet da se rezultati dugoročnog praćenja posebno učinkovitosti budu dostavljeni kada postanu dostupni.

U ovom su istraživanju analizirane 2932 prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 zaprimljene i ocjenjene u Hrvatsku agenciju za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju od 27.12.2020. do 1.7.2021. godine. U tom je razdoblju zaprimljeno ukupno 5144 prijave sumnji na nuspojave lijekova, od čega se 4115 zaprimljenih prijave odnosi na prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 (80%).

Od zaprimljenih 4115 prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19, njih je 2932 obrađeno u tom periodu. Najveći broj obrađenih prijave sumnji na nuspojave odnosi se na cjepivo Comirnaty, dok je najčešće prijavljivana dobna skupina pacijenata starosti između 18 i 44 godine. S obzirom na spol, žene su češće doživjele nuspojave od muškaraca. Najveći broj prijavljenih nuspojava na cjepiva protiv bolesti COVID-19 pripada SOC kategoriji Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene. Prijave sumnji na nuspojave najčešće su prijavljivali liječnici, a

najčešće prijavljivane reakcije su vrućica, glavobolja, zimica i bol na mjestu primjene.

7. LITERATURA

- [1] L. Mousavizadeh and S. Ghasemi, "Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis," *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, vol. 54, no. 2, pp. 159–163, 2020, doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.022.
- [2] M. Eastern, "Coronaviruses," pp. 437–446, 2003, doi: 10.1016/B978-0-12-375156-0.00031-X.
- [3] W. H. Sheng, W. C. Ko, Y. C. Huang, and P. R. Hsueh, "SARS-CoV-2 and COVID-19," *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, vol. 53, no. 3, pp. 363–364, 2020, doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.033.
- [4] "Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it." [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed Aug. 16, 2021).
- [5] H. Amawi, G. I. Abu Deiab, A. A. A Aljabali, K. Dua, and M. M. Tambuwala, "COVID-19 pandemic: An overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics," *Ther. Deliv.*, vol. 11, no. 4, pp. 245–268, 2020, doi: 10.4155/tde-2020-0035.
- [6] N. C. Kyriakidis, A. López-Cortés, E. V. González, A. B. Grimaldos, and E. O. Prado, "SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates," *npj Vaccines*, vol. 6, no. 1, 2021, doi: 10.1038/s41541-021-00292-w.
- [7] "Understanding How COVID-19 Vaccines Work | CDC," May 27, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html> (accessed Aug. 16, 2021).
- [8] "MSD medicinski priručnik za pacijente: Sastavnice imunološkog sustava." <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/poremecaji-imunoloskog-sustava/biologija-imunoloskog-sustava/sastavnice-imunoloskog-sustava> (accessed Aug. 16, 2021).
- [9] "How vaccines work." <https://vaccination-info.eu/en/vaccine-facts/how-vaccines-work> (accessed Aug. 16, 2021).
- [10] "Kako cjepiva protiv bolesti COVID-19 djeluju? | Odgovori na najčešća pitanja | COVID-19 .: HALMED." <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcesca-pitanja/Kako-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19-djeluju/> (accessed Aug. 16, 2021).
- [11] "Zašto su cjepiva protiv bolesti COVID-19 potrebna i kada se odobravaju? | Odgovori na najčešća pitanja | COVID-19 .: HALMED." <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcesca-pitanja/Zasto-su-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19-potrebna-i-kada-ce-bit-dostupna/>

- (accessed Aug. 16, 2021).
- [12] W. H. Chen, U. Strych, P. J. Hotez, and M. E. Bottazzi, "The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview," *Curr. Trop. Med. Reports*, vol. 7, no. 2, pp. 61–64, 2020, doi: 10.1007/s40475-020-00201-6.
- [13] N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, and D. Weissman, "mRNA vaccines—a new era in vaccinology," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 17, no. 4, pp. 261–279, 2018, doi: 10.1038/nrd.2017.243.
- [14] R. Weiss, S. Scheiblhofer, and J. Thalhamer, "Generation and evaluation of prophylactic mRNA vaccines against allergy," *Methods Mol. Biol.*, vol. 1499, pp. 123–139, 2017, doi: 10.1007/978-1-4939-6481-9_7.
- [15] "Comirnaty | European Medicines Agency."
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty> (accessed Aug. 16, 2021).
- [16] "Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) | European Medicines Agency."
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna> (accessed Aug. 16, 2021).
- [17] N. Tatsis and H. C. J. Ertl, "Adenoviruses as vaccine vectors," *Mol. Ther.*, vol. 10, no. 4, pp. 616–629, 2004, doi: 10.1016/j.ymthe.2004.07.013.
- [18] "Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) | European Medicines Agency."
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca> (accessed Aug. 16, 2021).
- [19] "COVID-19 Vaccine Janssen | European Medicines Agency."
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen> (accessed Aug. 16, 2021).
- [20] "Pojmovi - Što je farmakovigilancija? | Farmakovigilancija .: HALMED."
<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/> (accessed Aug. 16, 2021).
- [21] "Zakon o lijekovima." https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html (accessed Aug. 16, 2021).
- [22] "Pravilnik o farmakovigilanciji." <https://narodne->

- novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html (accessed Aug. 16, 2021).
- [23] "UMC | VigiBase." <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/> (accessed Aug. 16, 2021).
- [24] "Zakon o lijekovima - Zakon.hr." <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima> (accessed Aug. 16, 2021).
- [25] J. Abraham, "International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use," *Handb. Transnatl. Econ. Gov. Regimes*, pp. 1041–1054, Oct. 2009, doi: 10.1163/EJ.9789004163300.I-1081.897.
- [26] "Preporuke o načinu navođenja nuspojava prema učestalosti (CIOMS III) i klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima (MedDRA-i) - Novosti | Novosti i edukacije .: HALMED." <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27> (accessed Aug. 16, 2021).
- [27] "Postupak - Kako prijaviti nuspojavu | Farmakovigilancija .: HALMED." <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojavu/Postupak> (accessed Aug. 16, 2021).
- [28] "Kako se cjepiva prate nakon stavljanja u promet? - Kako se cjepiva prati nakon stavljanja u promet? | Odgovori na najčešća pitanja | COVID-19 .: HALMED." <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcesca-pitanja/Kako-se-cjepiva-prati-nakon-stavljanja-u-promet/Kako-se-cjepiva-prate-nakon-stavljanja-u-promet/> (accessed Aug. 16, 2021).
- [29] "Excel Definition - What is Microsoft Excel? Overivew, Definition." <https://corporatefinanceinstitute.com/resources/excel/study/excel-definition-overview/> (accessed Aug. 16, 2021).
- [30] I. R. Edwards and J. K. Aronson, "Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management," *Lancet*, vol. 356, no. 9237, pp. 1255–1259, Oct. 2000, doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.
- [31] C. F. George, "Textbook of Adverse Drug Reactions. Fourth Edition: Edited by D. M. Davies Published 1991 Oxford University Press, Oxford 879 pages ISBN 0 19 262045 2 £95.00," *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 44, no. 3, pp. 282–282, Mar. 1992, doi: 10.1111/J.2042-7158.1992.TB03605.X.
- [32] "Cijepljeno je više od milijun i pol osoba! | Hrvatski zavod za javno zdravstvo."

<https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/cijepljeno-je-vise-od-milijun-i-pol-osoba/> (accessed Aug. 26, 2021).

[33] “Conditional marketing authorisation | European Medicines Agency.”

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> (accessed Aug. 16, 2021).