

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

KLARA SABATI<sup>1</sup>, BARBARA KOVAČIĆ<sup>2</sup>, MORANA PAVIČIĆ<sup>2</sup>,  
IVA KULIŠ<sup>2</sup>, NIKICA MIROŠEVIĆ SKVRCE<sup>2</sup>, SINIŠA TOMIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju Istraživanje i razvoj lijekova,  
Odjel za biotehnologiju, Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup>Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4,  
10000 Zagreb, Hrvatska

## Uvod

Virusi su male zarazne čestice kojima je potrebna živa stanica za opstanak i razmnožavanje. Porodica virusa *Coronaviridae* obuhvaća širok spektar virusa, a zajednička stavka im je osebujna morfologija. Svaka je čestica virusa okružena rubom, takozvanom „kronom“, koji se sastoji od bulbarnih distalnih dijelova u glikoproteinskoj ovojnici virusa (1). Virusna ovojnica građena je od lipidnog dvosloja na kojem se nalaze transmembranski proteini 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. Ti su nukleokapsidni proteini vezani za jednolančanu RNA molekulu pozitivnog smjera (2). Proteini šiljka (engl. *spike*) glavni su okidač imunskog odgovora s obzirom da potiču imunološki sustav na stvaranje neutralizirajućih protutijela (1). U posljednjih dvadesetak godina zamijećene su dvije epidemije zoonotskih koronavirusa, SARS-CoV (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*) 2002. i MERS-CoV (engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) 2012. koje se povezuju s težim oblicima upala pluća u čovjeka. Do transmisije virusa može doći putem zoonotskog prijenosa, odnosno prelaska virusa sa životinja na čovjeka, ili putem humanog prijenosa gdje virus prelazi s čovjeka na čovjeka. Primarnim izvorom zaraze virusa SARS-CoV smatraju se cibetke, sisavci iz porodice mačkolikih zvijeri, dok se virus smatra huma-

nim patogenom radi sposobnosti humanog prijenosa. Virus MERS-CoV ima ograničenu sposobnost humane transmisije, odnosno osoba mora biti u bliskom kontaktu kako bi prijenos virusa bio učinkovit. Primarnim izvorom zaraze virusa MERS-CoV smatraju se jednogrbne deve (3). 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 receptore koji se najvećim dijelom nalaze u alveolarnim stanicama u plućima čovjeka, a nešto manjim brojem u stanicama srčanog mišića, bubrega, i endotela crijeva (2). Kako bi virus u potpunosti ušao u stanicu domaćina, protein šiljka koristi TMPRSS2 (engl. *transmembrane-protease-serin-2*) proteazu za aktivaciju (1). SARS-CoV-2 virus uzima čovjeka kao ciljni organizam, a prenosi se direktnim i bliskim kontaktom ili kapljičnim putem. Mikroapljice koje sadrže virus moguće je prenijeti kašljanjem i kihanjem, ili udisanjem virusa kroz koncentrirani aerosol (4). Mikrokapljicama se smatraju čestice promjera do 10 mikrona, koje se, ukoliko su udahnute, većinom zadržavaju u gornjim dišnim putevima (5). Čestice aerosola manje su i lakše od mikrokapljica stoga često ostaju lebdjeti u zraku, pogotovo u neprozračenim prostorijama. Čestice aerosola imaju sposobnost ulaska u pluća, sve do alveola (6). Najučinkovitijom zaštitom od mikrokapljica smatra se medicinska maska, dok se od čestica u aerosolu učinkovitijom zaštitom od maski pokazalo redovito prozračivanje prostorija (7). Zbog razvoja pandemije virusa SARS-CoV-2 i brzine prijenosa virusa među zaraženima, ali i među asimptomatskim pojedincima, razvoj cjepiva i aktivna imunizacija predstavljaju jedino rješenje u nadzoru širenja bolesti COVID-19 (8). Za potpuno razumijevanje djelovanja cjepiva protiv bolesti COVID-19, potrebno je poznavati osnovne mehanizme imunološkog sustava u borbi protiv infekcija. Tako je, primjerice, nakon prvog izlaganja prirodnim putem određenom patogenu potrebno nekoliko dana kako bi imunološki sustav stvorio vlastiti odgovor na infekciju (9). U stvaranju imunološkog odgovora sudjeluje nekoliko vrsta stanica, a kao rezultat izlaganja stanica antigenima dolazi do stvaranja protutijela. Cilj stvaranja protutijela je neutraliziranje infekcije i uklanjanje patogena (10). Prilikom primjene 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, bakterije ili mikrobnih toksina (11). Ukoliko cijepljena osoba dođe u kontakt s virusom SARS-CoV-2, tada imunološki sustav prepoznaje virus te je spreman za obranu i stvaranje neutralizirajućih protutijela, imunoglobulina IgG i IgM, čime se stvara adekvatna zaštita protiv bolesti

COVID-19 (12). Trajanje stečenog imuniteta ovisi o bolesti i cjepivu. Takav oblik imuniteta ne štiti samo cijepljenu osobu, već štiti i necijepljene osobe u zajednici, što se naziva „imunitetom krda“. Ukoliko se određeni broj pojedinaca u zajednici cijepi, patogen tada teško cirkulira jer je većina ljudi s kojima se susreće imuna (8). U svrhu suzbijanja pandemije bolesti COVID-19 u Europskoj uniji odobrenje za stavljanje u promet imaju cjepiva Comirnaty i Spikevax koja koriste mRNK tehnologiju te adenovirusna cjepiva Vaxzevria i COVID-19 Vaccine Janssen. mRNK (engl. *messenger ribonucleic acid*; glasnička ribonukleinska kiselina) cjepiva koriste mehanizam koji se odvija u stanicama čovjeka, a koji služi za sintezu proteina. Stanice koriste DNK (engl. *deoxyribonucleic acid*; deoksiribonukleinska kiselina) molekule kao predložak za izradu glasničke RNK molekule koja se zatim u ribosomima u citoplazmi prevodi u aminokiseline koje su osnovne jedinice građe proteina. 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, 14). Adenovirusi u svom genetskom materijalu sadrže dvolančanu DNA molekulu. Smatraju se izvrsnim vektorima za dostavu ciljnih antigena do stanica domaćina zbog njihove sposobnosti poticanja imunoloških odgovora. 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. 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“ (15). Aplikacijom cjepiva razvijaju se reakcije u tijelu koje se stvaraju kao odgovor na antigen, s ciljem stvaranja imunosti. Reakcije nastale nakon primjene mRNK 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. Neke od najčešće prijavljivanih nuspojava cjepiva protiv bolesti COVID-19 su primjerice vrućica, glavobolja, zimica, bol na mjestu primjene i astenija.

## Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja je analizirati prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prijavljene Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u razdoblju od 27. prosinca 2020. godine do 1. srpnja 2021. godine.

## Metode

U ovome su istraživanju prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv COVID-19 analizirane prema životnoj dobi osoba koje su primile cjepivo protiv bolesti COVID-19, spolu osoba koje su primile cjepivo protiv bolesti COVID-19, ozbiljnosti prijave, kriteriju ozbiljnosti, vrsti prijavitelja, prijavljenoj reakciji te pripadnosti nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). Podaci prikupljeni iz zaprimljenih prijava bili su anonimni i nisu sadržavali osobne podatke osoba koja su primile cjepivo protiv bolesti COVID-19. Podaci su obrađeni korištenjem programa MS Excel. Prijave su zaprimljene ispunjavanjem on-line aplikacije na službenim stranicama HALMED-a, putem telefona, mobilne aplikacije i elektroničke pošte.

## Rezultati

U Republici Hrvatskoj u razdoblju od 27. prosinca. 2020. do 1. srpnja 2021. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila je i ocijenila ukupno 2932 spontane prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19. Najveći broj prijava odnosi se na cjepivo Comirnaty, njih 1610. Zatim slijede prijave sumnji na nuspojave na cjepivo Vaxzevria sa 1098 prijava te Spikevax sa 206 prijava. Najmanji broj prijava sumnji na nuspojave odnosi se na cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen, njih 15, dok za tri prijave sumnji na nuspojave nije poznato o kojem se cjepivo radi.

**Tablica 1.** ▶ Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19

Cjepivo protiv bolesti COVID-19	Broj prijava	Udio (%) prijava
Comirnaty	1610	54,9
Vaxzevria	1098	37,4
Spikevax	206	7,0
COVID-19 Vaccine Janssen	15	0,5
Nepoznato	3	0,1
<b>UKUPNO</b>	<b>2932</b>	<b>100</b>

### Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 s obzirom na životnu dob osobe koja je primila cjepivo protiv bolesti COVID-19

Najveći broj prijava zabilježen je za odrasle osobe starosti od 18 do 44 godine (1295; 44,2 %). Zatim slijede nuspojave za osobe starosti od 45 do 64 godine (960; 32,7 %), od 65 do 74 godine (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 osoba do 27 dana starosti zabilježena samo jedna prijava (0,0 %).

**Tablica 2.** ► Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema životnoj dobi osoba koja su primile cjepivo protiv bolesti COVID-19 u razdoblju od 27.12.2020. do 1.7.2021. godine

Dob	Broj prijava	Udio (%) prijava
0 – 27 dana	1	0,0
18 – 44 god	1295	44,2
45 – 64 god	960	32,7
≥ 75 god	326	11,1
65 – 74 god	279	9,5
Nepoznato	71	2,4
<b>UKUPNO</b>	<b>2932</b>	<b>100</b>

### Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 s obzirom na spol osobe koja je primila cjepivo protiv bolesti COVID-19

Veći broj prijava sumnji na nuspojave zabilježen je za osobe ženskog spola (2076; 70,8 %), dok je za osobe muškog spola zabilježen manji broj slučajeva (854; 29,1 %). U dvije analizirane prijave na nuspojave spol osoba nije poznat (2; 0,1 %).

**Tablica 3.** ► Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema spolu osoba koje su primile cjepivo protiv bolesti COVID-19 u razdoblju od 27.12.2020. do 1.7.2021. godine

Spol osoba	Broj prijava	Udio (%) prijava
Žene	2076	70,8
Muškarci	854	29,1
Nepoznato	2	0,1
<b>UKUPNO</b>	<b>2932</b>	<b>100</b>

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

Najviše nuspojave 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 %),

**Tablica 4.** ► Nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema klasifikaciji organskih sustava (SOC)

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava	Udio (%) nuspojava
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	2549	86,9
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	79	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	2	0,1
Urođeni, nasljedni i genetski poremećaji	1	0,0
Poremećaji jetre i žuči	1	0,0
Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	1	0,0

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 nuspojava cjepiva protiv bolesti COVID-19 pripada organskim sustavima Urođeni, nasljedni i genetski poremećaji, Poremećaji jetre i žuči te Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom, s po jednom prijavom, odnosno 0,1 %.

### 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 nuspojava 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 %).

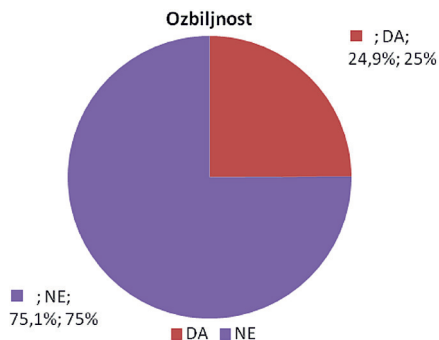
**Tablica 5.** ► Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19

Najčešće prijavljene nuspojave	Broj nuspojava	Udio (%) prijava
Vrućica	1503	51,3
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
Bol u zglobovima	293	10,0

### Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema ozbiljnosti

Od ukupno 2932 analizirane prijave sumnji na nuspojave cjepiva 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.

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.



**Slika 1.** ► Prikaz analize prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema ozbiljnosti

**Tablica 6.** ► Prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema kriterijima ozbiljnosti

Kriterij ozbiljnosti	Broj prijava	Udio (%) prijava
Ostala medicinski značajna stanja	583	19,9
Potreba bolničkog liječenja ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja	139	4,7
Po život opasno stanje	52	1,8
Smrt	34	1,2
Trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost	21	0,7

### 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 osoba koje su primile cjepivo protiv bolesti COVID-19 ili nezdravstvenih djelatnika (1020; 34,8 %), ostalih zdravstvenih djelatnika (298; 10,2 %) i ljekarnika (250; 8,5 %). Jedna je prijava zaprimljena od pravnik (0,0 %).

**Tablica 7.** ► Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema vrsti prijavitelja

Vrsta prijavitelja	Broj prijava	Udio (%) prijava
Liječnik	1393	47,5
Pacijent / nezdravstveni djelatnik	1020	34,8
Ostali zdravstveni djelatnici	298	10,2
Ljekarnik	250	8,5
Pravnik	1	0,0



## 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 %).

**Tablica 8.** ► Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Comirnaty protiv bolesti COVID-19

Najčešće prijavljene nuspojave	Broj prijava	Udio (%) prijava
Vrućica	582	17,8
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
Mučnina	170	5,2
Bol u zglobovima	150	4,6
<b>UKUPNO</b>	<b>3270</b>	<b>100</b>

## 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 prijava (5,6 %). Najmanji broj prijavljenih nuspojava odnosi se na umor (22; 4,8 %).

**Tablica 9.** ► Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Spikevax protiv bolesti COVID-19

Najčešće prijavljene nuspojave	Broj nuspojava	Udio (%) prijava
Vrućica	112	24,2
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
Malaksalost	26	5,6
Otok na mjestu primjene	26	5,6
Umor	22	4,8
<b>UKUPNO</b>	<b>463</b>	<b>100</b>

### 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 %).

**Tablica 10.** ► Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo Spikevax protiv bolesti COVID-19

Najčešće prijavljene nuspojave	Broj nuspojava	Udio (%) prijava
Vrućica	797	24,4
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
Malaksalost	149	4,6
Bol u zglobovima	124	3,8
<b>UKUPNO</b>	<b>3264</b>	<b>100</b>

## 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 %).

**Tablica 11.** ► Najčešće prijavljene nuspojave na cjepivo COVID-19 Vaccine Janssen

Najčešće prijavljene nuspojave	Broj nuspojava	Udio (%) prijava
Vrućica	11	39,3
Glavobolja	4	14,3
Astenija	2	7,1
Zimica	2	7,1
Bol u mišićima	2	7,1
Bol u udovima	2	7,1
Tremor	2	7,1
Bol na mjestu primjene	2	7,1
Bol u zglobovima	1	3,6
<b>UKUPNO</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

## 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. 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 prijava u razdoblju od 27.12.2020. do 1.7.2021. nije moguće usporediti s brojem prijava 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. 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.

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

Prema Pravilniku o farmakovigilanciji (16), 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 prijava neozbiljnih nuspojava 90 dana.

Od 730 ozbiljno ocijenjenih prijava, najveći broj prijava odnosi se na razvoj ostalih medicinski značajnih stanja, njih 583 (70,3 %). 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, što čini 0,01 ‰ od ukupnog broja utrošenih doza u tom razdoblju. Za ocjenu povezanosti smrtnog ishoda s primjenom cjepiva potrebno je dostaviti odgovarajuću dokumentaciju.

Najveći broj nuspojava na cjepiva protiv bolesti COVID-19 prijavili su liječnici (47,5 %), a zatim osobe koje su primile cjepivo protiv bolesti COVID-19 i drugi nezdravstveni djelatnici (34,8 %), iz čega je moguće zaključiti kako i osobe koje su primile cjepivo 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 sustavu Općih poremećaja i reakcija na mjestu primjene te 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.

## Zaključak

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 koji je usmjeren 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. prosinca 2020. godine do 1. srpnja 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 osoba koje su primile cjepivo protiv bolesti COVID-19 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.

## 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 mRНК 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 osoba koje su primile cjepivo protiv bolesti COVID-19, spolu osoba koje su primile cjepivo protiv bolesti COVID-19, ozbiljnosti prijave, kriteriju ozbiljnosti, vrsti prijavitelja, prijavljenoj reakciji te pripadnosti nuspojave 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 cjepivu 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.

1-2  
2022

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

K. Sabati, B. Kovačić, M. Pavičić, I. Kuliš, N. Mirošević Skvrce, S. Tomić

**Abstract** 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.

1. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 54(2):159–163. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022
2. Eastern M. Coronaviruses. Published online 2003: 437–446. doi:10.1016/B978-0-12-375156-0.00031-X
3. Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(3):365–367. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.001
4. Sheng WH, Ko WC, Huang YC, Hsueh PR. SARS-CoV-2 and COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(3):363–364. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.033
5. Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(9):914–924. doi:10.1016/S2213-2600(20)30323-4

6. Zuo YY, Uspal WE, Wei T. Airborne Transmission of COVID-19: Aerosol Dispersion, Lung Deposition, and Virus-Receptor Interactions. *ACS Nano*. 2020;14(12):16502–16524. doi:10.1021/acsnano.0c08484
7. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69–79. doi:10.7326/M20-5008
8. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines*. 2021; 6(1). doi:10.1038/s41541-021-00292-w
9. Understanding How COVID-19 Vaccines Work | CDC. Published May 27, 2021. Accessed August 16, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html>
10. MSD medicinski priručnik za pacijente: Sastavnice imunološkog sustava. Accessed August 16, 2021. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/poremecaji-imunoloskog-sustava/biologija-imunoloskog-sustava/sastavnice-imunoloskog-sustava>
11. How vaccines work. Accessed August 16, 2021. <https://vaccination-info.eu/en/vaccine-facts/how-vaccines-work>
12. Chen WH, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Curr Trop Med Reports*. 2020; 7(2):61–64. doi:10.1007/s40475-020-00201-6
13. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018; 17(4):261–279. doi:10.1038/nrd.2017.243
14. Weiss R, Scheibelhofer S, Thalhamer J. Generation and evaluation of prophylactic mRNA vaccines against allergy. *Methods Mol Biol*. 2017; 1499:123–139. doi:10.1007/978-1-4939-6481-9\_7
15. Tatsis N, Ertl HCJ. Adenoviruses as vaccine vectors. *Mol Ther*. 2004; 10(4):616–629. doi:10.1016/j.ymthe.2004.07.013
16. Pravilnik o farmakovigilanciji. Accessed August 16, 2021. [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html)

*Primljeno 12. listopada 2021.*