

Uputa/priprema za cijepljenje protiv COVID-19

Zagreb, 22. prosinca 2020.
Verzija 3

Nabava i količine cjepiva. Hrvatska sudjeluje u zajedničkoj nabavi cjepiva protiv COVID-19, koju provodi Europska komisija i cjepivo će biti dostupno u Hrvatskoj u isto vrijeme kad i u drugim zemljama Europske unije.

Nabava se ugovara s više proizvođača i postupci još traju.

Ugovori s četiri proizvođača su već zaključeni.

Prema tim ugovorima očekujemo ukupno 5.600.000 doza cjepiva do kraja 2021. godine.

Naručena su cjepiva sljedećih proizvođača:

- AstraZeneca/Oxford (adenovirusno vektorsko cjepivo) – 2.700.000 doza
- Johnson&Johnson/Janssen (adenovirusno vektorsko cjepivo) – 900.000 doza
- Pfizer/BioNTech (mRNA cjepivo) – 1.000.000 doza
- Moderna (mRNA cjepivo) – 1.000.000 doza

U tijeku su dogovori oko sklapanja ugovora s CureVac-om (mRNA cjepivo), predloženo je tražiti 500.000 doza.

Postoji neobvezujuća mogućnost nabave Sanofi/GSK cjepiva (adjuvantirano proteinsko).

S obzirom da se sva* cjepiva primjenjuju u dvije doze s različitim razmacima, do sada ugovorena količina je dostatna za cijepljenje 2.800.000 stanovnika Republike Hrvatske.

* osim Janssenovog cjepiva za koje postoji mogućnost primjene 1 doze

Organizacija cijepljenja. Cijepljenje je predviđeno provoditi prema Planu cijepljenja.

Prvo je planirano cijepiti djelatnike i korisnike domova za starije osobe (i drugih ustanova za pružanje usluge smještaja u sustavu socijalne skrbi) i zdravstvene djelatnike, zatim (uvjetno rečeno, **druga faza cijepljenja**) sve osobe starije od 65 godina i sve osobe s kroničnim bolestima, te na kraju (uvjetno rečeno, **treća faza**) cjelokupno stanovništvo.

Zavodi za javno zdravstvo će organizirati distribuciju/preuzimanje cjepiva na svom terenu, po potrebi i uz pomoć stožera civilne zaštite (CZ).

Cjepiva se razlikuju po načinu skladištenja, načinu čuvanja u hladnjacima na mjestu cijepljenja i načinu upotrebe samog cjepiva.

Prvo cjepivo koje će biti registrirano i odmah potom distribuirano u države članice EU je Pfizer/BioNTech cjepivo (zaštićeni naziv *Comirnaty*), za koje je Europska agencija za lijekove 21.12.2020. dala pozitivno mišljenje o puštanju u promet.

Prva faza cijepljenja. S obzirom da je Pfizerovo cjepivo najzahtjevnije u smislu logistike, potrebno je ubrzano i temeljito pripremiti se za početak cijepljenja kako bi se u što većoj mjeri iskoristile pristigle količine. Naime, ovo cjepivo se skladišti na temperaturi -70 stupnjeva Celzijusa i nakon



otapanja može se čuvati na temperaturi hladnjaka najdulje pet dana. Pakirano je u bočicama od pet doza i treba se rekonstituirati/razrijediti fiziološkom otopinom prije primjene. Rekonstituirano cjepivo se smije koristiti najdulje šest sati ako se čuva u hladnjaku, a maksimalno dva sata ako se čuva na sobnoj temperaturi.

Pfizerovo cjepivo će biti u Hrvatsku isporučivano u tjednim isporukama, počevši 26. prosinca 2020. Prva „ceremonijalna“ isporuka od 9750 doza cjepiva (10 kutija) očekuje se 26. prosinca i početak cijepjenja 27. prosinca, a zatim su predviđene tjedne isporuke cjepiva prema planu isporuke koji je dostavio proizvođač.

Prema tom planu, u tjednu između Božića i Nove godine proizvođač će isporučiti još 8 kutija (7.800 doza), a potom će tijekom siječnja i veljače isporučivati 18 kutija tjedno (17.550 doza). Tijekom ožujka postupno će se povećavati broj tjednih doza.

Osam kutija koje dolaze pred Novu godinu iz logističkih razloga bit će distribuirano izravno u zavode za javno zdravstvo (ZZJZ) koji imaju zamrzivače na -70°C .

Za slijedeće „tjedne isporuke od 18 kutija s kojima se započinje odmah iza Nove godine i koje će se distribuirati u sve ZZJZ, izradit će se plan distribucije i poslati svim ZZJZ.

S obzirom da je potrebno u roku od pet dana cjepivo distribuirati iz ZZJZ do mjesta primjene te cijepiti, nužno je unaprijed imati definiran plan distribucije cjepiva kako bi se pri objavi datuma početka cijepjenja znalo točno tko koga gdje i kada cijepi (za druge vrste cjepiva planiranje neće biti tako zahtjevno i kompleksno, jer se mogu dulje čuvati na temperaturi hladnjaka, pa će distribucija i provedba cijepjenja biti fleksibilnija).

Pri preuzimanju cjepiva nije potrebno stavljati na stranu polovicu količine radi čuvanja za drugu dozu, jer prema dostavljenom planu isporuke, na vrijeme će biti isporučena dovoljna količina cjepiva za primjenu druge doze u svrhu završetka započetog cijepjenja. Međutim, potrebno je planirati da se od količine koja će doći tri tjedna kasnije, mora namiriti potreba za drugom dozom u svih osoba u kojih je već započeto cijepjenje, prije nego što se krene cijepiti nove cijepjenike.

Kad se procijepi svi zdravstveni djelatnici, korisnici i djelatnici domova za starije osobe, sa slijedećim dozama koje će stizati, počinju se cijepiti starije osobe koje nisu u domovima za starije te svi kronični bolesnici (stariji od 16 godina), u okviru indikacija koje će biti registrirane putem Europske agencije za lijekove.

Procjena prioriteta za cijepjenje. Ovdje je navedeno nekoliko podataka koje treba uzeti u obzir pri donošenju procjene prioriteta i planiranju cijepjenja:

- Pod zdravstvenim djelatnicima koji se cijepi u prvoj fazi podrazumijevaju se svi u sustavu zdravstva koji dolaze u izravan kontakt s pacijentima, uključujući ljekarnike i nezdravstvene djelatnike u zdravstvenim ustanovama.
- Cijepjenje zdravstvenih djelatnika predviđeno je na radnom mjestu, putem povjerenstava za hospitalne infekcije, djelatnika zdravstvenih ustanova i po potrebi pomoći izvana (epidemiolozi, liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ)), a dodatno Hrvatsko društvo za medicinu rada ponudilo je sudjelovati u cijepljenju radnih kolektiva za koje su nadležni.
- Cijepjenje korisnika i djelatnika domova za starije osobe (i drugih ustanova u sustavu socijalne skrbi) predviđeno je u Domovima, a cijepjenje će provodi prvenstveno domski liječnici i medicinske sestre/tehničari, a prema iskazanim potrebama za pomoć izvana preporučujemo da se putem županijskog stožera CZ pravovremeno definira dodatno zdravstveno osoblje iz bolnica, domova zdravlja i ZZJZ koje će u tih par dana cijepjenja pomoći da se procijepi svi u domovima.
- Cijepjenje osoba starijih od 65 godina i bolesnika s kroničnim bolestima putem obiteljske medicine može se organizirati na način da svaki liječnik cijepi pacijente koje ima u svojoj



skrbi. Druga je opcija organizirati ambulante, tzv. punktove za cijepljenje u domovima zdravlja, ako tako više organizacijski odgovara liječnicima doma zdravlja. Organiziranje punktova za cijepljenje u nadležnosti je teritorijalnog Doma zdravlja i lokalnog stožera CZ. O tome više u Planu cijepljenja. U to vrijeme će već biti dostupno i cjepivo Moderne koje je logistički puno praktičnije i manje zahtjevno, pa preporučujemo da se liječnicima obiteljske medicine uopće ne distribuiraju Pfizerovo cjepivo za potrebe cijepljenja u ambulanti. Naime, bolje je u PZZ dati Moderna cjepivo koje se može čuvati u hladnjaku 30 dana i koje nije potrebno rekonstituirati prije primjene, a Pfizerovo cjepivo koristiti za cijepljenje kolektiva u prvoj i u trećoj fazi cijepljenja.

- U trećoj fazi, kad će se cijepljenje ponuditi svima zainteresiranim, cijepljenje će se nuditi u radnim organizacijama putem nadležnih specijalista medicine rada, ZZJZ i u PZZ. Organizacija i provedba cijepljenja u PZZ (na punktovima za cijepljenje ili u ordinacijama liječnika obiteljske medicine) u nadležnosti je Doma zdravlja. Također, ako se uspije dogovoriti s ljekarničkom komorom, cijepljenje će biti omogućeno i putem ljekarni, kao što je bilo omogućeno cijepljenje protiv gripe ove sezone.

Informacije o Pfizer/BioNTech COVID-19 cjepivu, koje će prvo biti distribuirano i zbog čijih osobina je potrebno ovako temeljito planiranje:

- **Indikacije i kontraindikacije**
- Cjepivo je registrirano za primjenu kod osoba od 16 godina starosti nadalje.
- Kontraindikacije za cijepljenje su akutna bolest i preosjetljivost na sastojke cjepiva*. S obzirom na to da dovršene studije utjecaja cjepiva na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, plodnost i postnatalni razvoj na životinjskim modelima nisu ukazale na štetno djelovanje cjepiva, trudnoća se ne smatra kontraindikacijom za cijepljenje, već dolazi u obzir ako potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik od cijepljenja, tj. dolazi u obzir ako trudnica ima čimbenike koji ju svrstavaju u vulnerabilnu skupinu za teške oblike COVID-19.
- Ženama fertile dobi više se NE savjetuje odgoda začeća do dva mjeseca nakon primjene druge doze.
- Preboljenje COVID-19 nije kontraindikacija za cijepljenje i osoba se može cijepiti čim ozdravi (prestane joj izolacija). S imunološkog aspekta, bolji je imunološki odgovor ako se cjepivo primijeni četiri tjedna nakon početka bolesti, nego ako se primijeni ranije.
- Nema potrebe osobe testirati niti serološki niti raditi bris prije cijepljenja.
- Osobe koje su u karanteni kao bliski kontakti oboljelih mogu se cijepiti ako nemaju simptome bolesti, ali nije preporučljivo ih pozivati na cijepljenje radi izbjegavanja stvaranja bliskih kontakata, da ne bi nekoga zarazile. U organiziranom smještaju, npr. u domovima za starije i nemoćne osobe, gdje cjepitelji dolaze sa zaštitnom opremom u sobu osobe koja je u karanteni, može ih se cijepiti.
- Podaci iz kliničkih ispitivanja o cijepljenju imunokompromitiranih osoba i osoba s autoimunim bolestima su oskudni, ali s obzirom da su to osobe s povećanim rizikom od komplikacija COVID-19 preporučuje se cijepiti ih ako nemaju kontraindikaciju za cijepljenje. Međutim, potrebno im je napomenuti da je moguće da će u njih učinkovitost cjepiva biti niža nego u imunokompetentnih cijepljenika.



- **Čuvanje i priprema za primjenu**
- Cjepitelji cjepivo preuzimaju (dobivaju) od nadležnog zavoda za javno zdravstvo u transportnim hladnjacima sa zaleđenim pingvinima.
- Po primitku zamrznutog cjepiva koje se ne sprema u ledenicu na -70°C i/ili po vađenju cjepiva iz ledenice, treba napisati na kutiju datum vađenja cjepiva iz dubokog smrzavanja. Jednom odmrznuto cjepivo ne smije se ponovo zamrzavati.
- Uz cjepivo se nalaze i šprice i igle za rekonstituciju, šprice i igle za primjenu te fiziološka otopina (10 ml).
- Fiziološka otopina čuva se na sobnoj temperaturi.
- Cjepitelji imaju pet dana za upotrijebiti odmrznuto cjepivo, jer se ne može dulje od pet dana čuvati na temperaturi hladnjaka.
- Cjepivo dolazi pakirano u petdozne bočice i potrebno je sadržaj svake bočice rekonstituirati tj. razrijediti fiziološkom otopinom prije upotrebe. Za svaku bočicu treba koristiti novu špricu i iglu za razrjeđivanje.
- Bočica koja sadrži pet doza cjepiva rekonstituira se s 1,8 ml fiziološke otopine. Nakon instiliranja fiziološke otopine preporučljivo je u špricu, prije vađenja igle iz bočice, navući 1,8 ml zraka iz bočice radi izjednačavanja pritiska.
- Nakon razrjeđivanja cjepiva, treba na bočicu napisati vrijeme (sat i minute) razrjeđivanja. Bočica s cjepivom se nakon instiliranja fiziološke otopine preokrene nježno desetak puta. Ne tresti jer se protresanjem zapjeni.
- Jednom razrjeđeno cjepivo (petdozna bočica) mora se upotrijebiti u roku od 6 sati uz čuvanje u hladnjaku. Izvan hladnjaka, na sobnoj temperaturi, bočica s razrjeđenim cjepivom može se čuvati najdulje dva sata.
- Neiskorištene doze treba baciti nakon šest sati od razrjeđivanja. Sve neiskorištene doze koje su razrijedene na kraju radnog dana moraju se baciti neovisno o tome koliko je vremena prošlo od razrjeđivanja (da se spriječi pogreška primjene slijedećeg dana).
- Jednom otvorena ampulica fiziološke otopine može se upotrijebiti za razrjeđivanje više bočica cjepiva u istom aktu (npr. ako očekujete 20 ljudi na cijepljenju u slijedećih šest sati, odmah razrijediti četiri bočice cjepiva). Međutim, ne može se rekonstituirati jedna bočica cjepiva pa otvorena ampulica fiziološke otopine spremati za kasnije i nakon dva sata opet upotrijebiti za razrjeđivanje slijedećih bočica cjepiva (jer ampulica nema čep i kontaminirat će se stajanjem).
- **Primjena cjepiva i evidencija cijepljenja**
- Nakon rekonstituiranja svaka doza (0,3 ml) navuče se zasebnom iglom i špricom neposredno pred primjenu, a ne pet odjednom pa da cjepivo stoji u šprici na stolu ili u hladnjaku.
- Istom iglom i špricom koja je se koristi za navlačenje cjepiva iz bočice, cjepivo se i primijeni (ne treba mijenjati iglu).



- Iz HALMED-a imamo informacije da ako nakon navlačenja pet doza iz jedne bočice cjepiva ostane dovoljno cjepiva za šestu dozu (to ovisi o vrsti šprica koje se koriste, tj. o mrtvom prostoru u špicama), može se i šesta doza cjepiva primijeniti iz iste bočice.
- Treba osigurati evidentiranje cijepljenja (do kraja tjedna bi trebala bi profunkcionirati platforma e-cijepih. To znači da se cijepljene osobe mogu upisivati izravno u e-cijepih ili u bolničke BIS-ove i ambulantne informatičke sustave, pa putem web servisa povlačiti u e-cijepih). Uz osobne podatke o cijepjeniku, nužno je evidentirati datum cijepljenja, naziv cjepiva i broj serije (lot).
- Sve osobe cijepljene u prvom valu trebaju se docijepiti istim cjepivom drugom dozom za tri tjedna. Nije nikakav problem ako se zbog neplaniranih okolnosti druga doza primijeni nakon više od tri tjedna, ali treba težiti razmaku od tri tjedna koliko god je moguće.
- **Zaštitna oprema pri cijepjenju**
- Cjepitelji trebaju koristiti masku (kiruršku ili FFP2) i vizir ili zaštitne naočale, a osoba koja se cijepi treba nositi zaštitnu masku (najbolje kiruršku).
- Rukavice nisu nužne ako je koža cjepitelja neoštećena, ali je nakon svakog cijepljenja nužno dezinficirati ili oprati ruke. Ako se koriste rukavice pri cijepjenju, potrebno je nakon svakog cijepljenja dezinficirati rukavice.

Djelotvornost cjepiva. Djelotvornost cjepiva, ispitivana na oko 40.000 dobrovoljaca u trećoj fazi kliničkih ispitivanja, procijenjena je na oko 95%. Nije bilo razlike u djelotvornosti među dobnim skupinama, te prisutnost kroničnih bolesti nije negativno utjecala na djelotvornost.

Reaktogenost cjepiva. Tijekom praćenja ispitanika u trećoj fazi kliničkih ispitivanja zabilježena je bol na mjestu primjene u > 80%, umor u > 60%, glavobolja u > 50%, bolovi u mišićima u > 30%, zimica u > 30%, bolovi u zglobovima u > 20% i povišena tjelesna temperatura u > 10% ispitanika koji su primili cjepivo. Navedeni su simptomi bili uglavnom blagog ili umjerenog intenziteta i spontano prošli u roku od nekoliko dana. Mučnina se javila u manje od 10%, a limfadenopatija u manje od 1% ispitanika koji su primili cjepivo.

Na temelju dosadašnjeg iskustva s terapijskim mRNA cjepivima i kandidatima za profilaktičko mRNA cjepivo (gripa, bjesnoća, chikungunya, zika) poznato je da mRNA ne ulazi u stanične jezgre cijepljene osobe i ne integrira se u genom stanica domaćina. Glasnička RNA ulazi u citoplazmu stanica (prvenstveno antigen predočnim stanicama – makrofazima i dendritičkim stanicama) gdje se proizvodi površinski protein SARS-CoV-2 i na površini stanice se prikazuje imunokompetentnim stanicama.

Nekoliko pojava ozbiljnih alergijskih reakcija nakon primjene cjepiva u Ujedinjenom Kraljevstvu i SAD-u nisu bile razlog Europskoj agenciji za lijekove da anamnezu anafilaktičke reakcije navede kao kontraindikaciju za primjenu cjepiva (osim, naravno, ako je anafilaktička reakcija bila na sastojke cjepiva i ne prethodnu primjenu tog cjepiva). Međutim, u mjere opreza su naveli da je nužno imati pri ruci odgovarajuću terapiju za slučaj pojave anafilaktičke reakcije i opservirati cijepljene osobe najmanje 15 minuta.

Za sada, u nedostatku dodatnih informacija preporučujemo da se s osobama koje imaju u anamnezi ozbiljne alergijske reakcije, postupaju prema smjernicama američkog CDC-a: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>



To znači da se ne preporučuje cijepljenje osoba koje su imale teške alergijske reakcije na neku parenteralnu terapiju ili parenteralno primijenjeno cjepivo u anamnezi. Osobe koje su imale blage alergijske reakcije na parenteralnu primjenu lijeka ili cjepiva u anamnezi (lokalizirana urtikarija bez znakova anafilaksije) mogu se cijepiti. Osobe koje imaju alergiju na hranu, okolišne alergene, otrov insekata, na oralne lijekove, mogu se cijepiti.

***Sastojci cjepiva.** Kopirano iz Comirnaty Product Information as approved by the CHMP on 21 December 2020, pending endorsement by the European Commission
((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate) (ALC-0315)
2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)
1,2-Distearoyl-sn-glycero-3 -phosphocholine (DSPC)
Cholesterol
Potassium chloride
Potassium dihydrogen phosphate
Sodium chloride
Disodium phosphate dihydrate
Sucrose
Water for injections

Informacije o cjepivu Moderna (mRNA cjepivo). Polovicom siječnja očekuje se odobrenje za stavljanje u promet cjepiva proizvođača Moderna, koje je također mRNA cjepivo. Rukovanje ovim cjepivom bit će jednostavnije jer nije potrebno rekonstituiranje, dugotrajno se čuva na -20°C, a na temperaturi hladnjaka može se čuvati do 30 dana. Cjepivo je pakirano u 10-dozne bočice. Uz ovo cjepivo će također biti distribuiran i odgovarajući broj šprica i igala za primjenu. Za sada još nemamo konkretne podatke o datumima, dinamici i količinama isporuke.

Radi planiranja čuvanja Moderninog cjepiva, ovdje prikazujemo volumene pakiranja:

Pack	H: 60mm L: 51mm W: 126mm	10 bočica (Vials) 100 doza	Volumen=386 ml
Shipping Case	H: 135mm L: 267mm W: 169mm	12 pakiranja 120 bočica 1,200 doza	
Pallet	H: 960mm L: 1,200mm W: 800mm	96 Shipping Caseova 1,152 pakiranja 11,520 bočica 115,200 doza	

Cjepiva se čuvaju u zamrzivačima i hladnjacima u sekundarnim pakiranjima (Pack), što znači da za pohranu 100 doza treba 386 ml prostora u zamrzivaču ili hladnjaku. Drugim riječima, zauzimaju vrlo malo prostora (sto doza ovog cjepiva zauzima volumen kao npr. dvije doze MPR cjepiva koje je pojedinačno pakirano s otapalom u šprici)