

## קורונה 1

### תרכיבים נגד נגיף קורונה החדש Coronavirus (COVID-19) vaccines

ההנחיות שבפרק גובשו על סמך המידע שהגיע למשרד הבריאות מהיצרנים והנחיות ביניים ממדינות מערב כגון, אנגליה וארצות הברית. ההנחיות תתעדכנה כאשר יקבל משרד הבריאות מידע נוסף.

הכרת המגפה בנגיף קורונה החדש כפנדמיה האיצה את הפיתוח של מספר תרכיבים בשיטות ביוטכנולוגיות שונות, כאלה שנחקרו במצבי חירום בעבר כגון SARS ואבולה. שיטות חיסון כוללות: תרכיבי חומצה גרעינית, תרכיבים מומתים, תרכיבים חיים מוחלשים, תרכיבים חלבונים (protein or peptide subunit), תרכיבי נגיף נשא (viral-vector).

רוב התרכיבים מתמקדים בחסינות נגד חלבון הדרבן (spike [S] protein), היעד העיקרי ליצירת נוגדנים מנטרלים. נוגדנים מנטרלים החוסמים את כניסת הנגיף לתאי המארח על ידי מניעת האינטראקציה בין חלבון הדרבן לבין קולטן 2 (ACE2) angiotensin converting enzyme של תא המארח צפויים להקנות הגנה.

#### 1. התרכיב ומרכיביו

מספר חיסונים המתמקדים בחלבון S צפויים להיות זמינים בישראל בסוף 2020 ובמהלך 2021. בשלב זה, כלול מידע רק על התרכיב תוצרת Pfizer BioNTech.

1.1 תרכיב נגד COVID-19 (BNT162b2, תוצרת Pfizer BioNTech)  
1.1.1 שם התרכיב ומרכיביו

COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 concentrate for solution

הבקבוקון הינו רב-מנתי ויש לדלל את החומר לפני השימוש. בקבוקון אחד (0.45 מ"ל) מכיל 5 מנות של 30 מק"ג BNT162b2 RNA, בתוך lipid nanoparticles.

חומרים נוספים

INGREDIENT	AMOUNT PER DOSE
(4-HYDROXYBUTYL) AZANEDIYL)BIS (HEXANE-6, 1-DIYL)BIS(2-HEXYLDECONATE)	0.43 mg
2-[(POLYETHYLENE GLYCOL)-2000]-N,N-DITETRADECYLACETAMIDE	0.05 mg
1,2-DISTEAROYL-SN-GLYCERO-3-PHOSPHOCHOLINE	0.09 mg
CHOLESTEROL	0.2 mg
POTASSIUM CHLORIDE	0.01 mg
POTASSIUM DIHYDROGEN PHOSPHATE	0.01 mg
SODIUM CHLORIDE	0.36 mg
DISODIUM HYDROGEN PHOSPHATE DEHYDRATE	0.07 mg
SUCROSE	6 mg
WATER FOR INJECTIONS	Quantity sufficient

## קורונה 2

### 1.1.2 תיאור התרכיב

התרכיב הינו חיסון בשיטת nucleoside-modified messenger RNA vaccine (mRNA). תרכיבי חומצה גרעינית משתמשים בקוד הגנטי של המחולל כחיסון; החיסון משתמש בתאי המארח לתרגום הגן ולייצור חלבון דרבן. החלבון פועל כאנטיגן בתוך התא כדי לגרום לתגובה חיסונית. החומצה הגרעינית מתפרקת תוך ימים ספורים. התרכיב מהונדס במעבדה ומוכנס לתוך חלקיקי שומן הנספגים על ידי תאי המארח. החיסון נבדק במבוגרים בריאים בני 18-55 ובני 65-85 שנים בניסויי פזה 1. התרכיב במינון 30 מק"ג נבדק בפזות 2 ו-3. התרכיב אינו מכיל חומר משמר.

### 2. יעילות התרכיב

#### 2.1 תרכיב BNT162b2, תוצרת Pfizer BioNTech

שתי מנות של התרכיב שניתנו ל-Rhesus macaques גרמו ליצירת נוגדנים מנטרלים בכייל גבוה, ולתגובה של לימפוציטים מסוג T, והגנו עליהם בפני הדבקה בנגיף SARS-CoV-2 שניתן לתוך האף וקנה הנשימה. בניסויים בבני אדם פזות 1/2, אחרי שתי מנות חיסון כייל נוגדנים מנטרלים היה דומה או גבוה יותר לכייל בקרב מחלימים מהמחלה. הכייל היה גבוה יותר בבני 18-55 יחסית לבני 65-85, אך שניהם היו דומים לכייל במחלימים. ניסוי קליני פזה 3 הדגים יעילות חיסונית של 95%, שנמצאה דומה בין קבוצות גיל, מין, ואתניות. בבני 65 ומעלה, היעילות הנצפית הייתה 94%.

### 3. אחסון התרכיב

#### 3.1 תרכיב BNT162b2, תוצרת Pfizer BioNTech

התרכיב דורש אחסון ב-מינוס 70 ( $-70 \pm 10^\circ \text{C}$ ) מעלות צלזיוס. חיי המדף שלו הינם 6 חודשים. אחרי ההפשרה ולפני המיהול, ניתן לאחסן את התרכיב עד 5 ימים ב-2-8 מעלות צלזיוס. אחרי המיהול, ניתן להשתמש בתרכיב תוך 6 שעות בטמפרטורת החדר או ב-2-8 מעלות צלזיוס.

### 4. פרזנטציה

#### 4.1 תרכיב BNT162b2, תוצרת Pfizer BioNTech

כל מגש מכיל 195 בקבוקונים עם 5 מנות לכל בקבוקון (975 מנות למגש). התרכיב מסופק ללא מדלל. הבקבוקון הרב-מנתי מאוחסן בהקפאה ומחייב הפשרה לפני המיהול. אחרי ההפשרה, יש למהול את התרכיב בבקבוקון המקורי עם 1.8 מ"ל של 0.9% NaCl תמיסה להזרקה, בטכניקה אספטית. אין להשתמש במי מלח בריכוז אחר. יש להפוך את התמיסה המהולה 10 פעמים אך אין לנער אותה. התרכיב המהול נראה בצבע OFF-WHITE ללא חלקיקים. אם יש חלקיקים או שינויי צבע, אין להשתמש בבקבוקון. אחרי המיהול, התרכיב מכיל 5 מנות של 0.3 מ"ל. יש להשתמש בתרכיב המהול תוך 6 שעות.

### קורונה 3

#### 4.2 משטר מינון

##### 4.2.1 תרכיב BNT162b2, תוצרת Pfizer BioNTech

המינון של תרכיב זה הינו 30 מק"ג ב-0.3 מ"ל של תרכיב מהול. יש לתת את התרכיב בשתי מנות, במרווח של **21 ימים**. בדיעבד, מנה שנייה שניתנה לפחות 17 ימים אחרי המנה הראשונה נחשבת תקפה.

4.2.2 אם חלף פרק זמן ארוך יותר מהמומלץ בין המנות, יש לתת את המנה השנייה. אין צורך להתחיל את הסדרה מההתחלה. אם התרכיב הניתן במנה הראשונה אינו זמין או אינו ידוע, יש לפעול על פי המפורט בסעיף 6.

##### 4.3 מקום ההזרקה

יש לחטא את המקום לפני ההזרקה ולחכות לייבוש העור.

##### 4.3.1 תרכיב BNT162b2, תוצרת Pfizer BioNTech

ניתן לתוך שריר הדלטואיד בלבד. אין לתת את התרכיב לתוך הווריד, לתוך העור או מתחת לעור. יסופק מזרק 1.0 מ"ל או 2.0 מ"ל עם מחט 23g ו-25 מ"מ למתן התרכיב.

##### 4.4 הפרעות דימום

ניתן לחסן מטופלים הסובלים מהפרעות דימום במתן התרכיב לתוך השריר, אם לדעת הרופא המטפל המכיר את הסיכון לדימום, ניתן לתת חיסונים או הזרקות בנפח קטן לתוך השריר. אם המטופל מקבל טיפול להפחתת דימום, כגון טיפול להמופיליה, ניתן להזריק תוך זמן קצר אחרי הטיפול. מטופלים המאוזנים תחת טיפול נגד קרישה יכולים לקבל חיסון דרך השריר. יש להשתמש במחט דקה (23g או 25g), וללחוץ בחוזקה על אזור ההזרקה למשך 2 דקות לאתר הזריקה בלי לעסות. יש ליידע את המטופל ו/או המטפלים שלו על הסיכון להמטומה מקומית מההזרקה.

##### 4.5 פסולת רפואית

כל הציוד, כולל בקבוקונים, אמפולות ומזרקים משומשים ייזרקו למיכל עמיד לדקירות המיועד לכך על פי ההנחיות לטיפול בפסולת רפואית.

### 5. התוויות לתרכיב

#### 5.1 עובדי בריאות

מטרת מתן התרכיב לעובדי בריאות הינה להגן על עובדים בסיכון גבוה לחשיפה, להגן על מטופלים ועובדים אחרים מחשיפה לעובדים מאומתים לנגיף קורונה החדש, ולשמור על רצף מתן הטיפול למטופלים פגיעים.

##### 5.1.1 צוות המטפלים במטופלים ישירות

צוות הבא במגע פנים אל פנים עם מטופלים לעתים קרובות בקהילה או בבתי חולים: לרבות רופאים, רופאי שיניים, אחיות ומיילדות, פרמדיקים ונהגי אמבולנס, רוקחים, אופטומטריסטים, דיאטנים, מרפאים בעיסוק, פיזיותרפיסטים, קלינאי תקשורת, עובדים סוציאליים, צוות רנטגן, כוח עזר וסניטרים. כמו כן, יש לחסן תלמידים במקצועות אלה ומתנדבים שעובדים עם מטופלים.

## קורונה 4

### 5.1.2 צוות לא-קליני בקהילה ובבתי חולים

כולל צוות שבא במגע עם מטופלים, אך אינו מעניק טיפול רפואי, כגון עובדים מנהליים, סניטרים, וצוות ניקיון.

### 5.1.3 צוות מעבדה ופתולוגיה

כולל צוות מעבדה, פתולוגיה, העוסקים בקבורה שבאים במגע עם חומר מזוהם ב-SARS-CoV-2, כולל דגימות ו/או הפרשות מדרכי הנשימה, ממערכת העיכול, או דם. כמו כן, כולל צוות במעבדות במוסדות אקדמיים או מסחריים המטפלים בדגימות קליניות או דגימות אחרות העלולות להיות מזוהמות.

### 5.2 בעלי גורמי סיכון לתחלואה חמורה בנגיף קורונה החדש

5.3 התרכיב מותווה לבני 16 שנים ומעלה בהתאם להנחיות לתעדוף שתפורסמה בנפרד.

### 5.4 חיסון מחלימים

בשלב זה, אנשים שהחלימו מנגיף קורונה החדש כולל אנשים עם סרולוגיה חיובית ל-SARS-CoV-2, אינם כלולים בקבוצות התעדוף לקבלת התרכיב. לכן אין לחסנם בשלב זה. אין חובה לערוך בדיקה סרולוגית לפני מתן התרכיב.

## 6. השלמת תרכיבים וחליפיות

אם יש הפסקה או איחור במתן המנה השנייה, יש להשלים עם אותו תרכיב. אין צורך לחזור על המנה הראשונה. אין מידע על חליפיות (interchangeability) בין התרכיבים. לכן, יש לעשות כל מאמץ לברר איזה תרכיב ניתן למנה הראשונה ולהשלים עם אותו תרכיב. למטופלים שקיבלו מנה אחת בתרכיב מסוים שאינו זמין במועד מתן המנה השנייה, או אם אין אפשרות לדעת איזה תרכיב ניתן במנה הראשונה אך עברו 28 ימים לפחות ממתן מנה זו, יש לתת מנה אחת של התרכיב הזמין. יש להעדיף חלופה זו אם המטופל נמצא בסיכון גבוה מידי או קיים ספק אם יגיע לתור חוזר. בנסיבות אלה, סביר להניח שהמנה השנייה תגביר את התגובה למנה הראשונה. מסיבה זו, ועד שיתקבל מידע נוסף, אין צורך במנות נוספות.

## 7. מנת דחף

על פי המידע הקיים היום, אין המלצה לתת מנת דחף של תרכיבים נגד נגיף קורונה החדש.

## קורונה 5

### 8. מתן התרכיב יחד עם תרכיבים אחרים

אין מידע על מתן התרכיבים בו-זמנית עם תרכיבים אחרים. בשלב זה, אין לקבוע תור למתן תרכיבים נגד נגיף קורונה החדש בו זמנית עם תרכיבים אחרים. מומלץ לתת תרכיבים אחרים לפחות 14 ימים לפני מתן התרכיב או אחריו כדי למנוע ייחוס מוטעה של אירועים חריגים בסמיכות למתן התרכיב. אך ניתן לשקול מתן חיסונים מומלצים אחרים כאשר יש התוויה מקצועית לכך. יש ליידע את המטופל על העיתוי הצפוי של אירועים חריגים פוטנציאליים בסמיכות לקבלת החיסון עבור כל תרכיב.

### 9. בני 0-15

ניסויים קליניים על מתן התרכיבים לילדים התחילו לאחרונה, ויש מידע מוגבל מאוד על בטיחות ואימונוגניות בקבוצה זו. ולכן בשלב זה, אין לתת תרכיבים נגד נגיף קורונה החדש לילדים או מתבגרים לפני גיל 16 שנים.

המלצות על מתן התרכיב לילדים עם מחלות רקע אחרות תופצנה כאשר משרד הבריאות יקבל מידע נוסף.

### 10. הריון והנקה

אין סיכון ידוע על מתן תרכיב מומת, רקומביננטי, או טוקסואיד בעת הריון או הנקה. מכיון שחיסונים מומתים אינם מתרבים, הם אינם מסוגלים לגרום לזיהום באם, בעובר או בתינוק. טרם בוצעו ניסויים קליניים על חיסונים בטכנולוגיות mRNA בקרב נשים הרות או נשים מניקות.

10.1 אשה הרה

אין מניעה לחסן אשה הרה בתרכיב נגד קורונה אם היא מעוניינת בכך, במיוחד אם קיימים גורמי סיכון לחשיפה לנגיף או לתחלואה קשה.

10.2 אשה המתכננת הריון

אין עדויות לכך שמתן התרכיב לאשה לפני הכניסה להריון יכול להשפיע על העובר. לכן אין המלצה על פרק זמן של המתנה עד הכניסה להריון אחרי קבלת התרכיב.

**אין להמליץ על הפסקת הריון לאשה הרה שחוסנה בהיותה בהריון או בכל פרק זמן לפניו.**

10.3 אשה מניקה

אין כל מניעה לחסן נשים מניקות.

## קורונה 6

### 11. דיכוי חיסוני ונשאי HIV

#### 11.1 סוגי דיכוי חיסוני

11.1.1 מטופלים אשר סובלים מדיכוי חיסוני מכל סיבה שהיא, לרבות לאחר טיפול אונקולוגי או המטולוגי; כתוצאה מתרופות כגון טיפול בסטרואידים או azathioprine, antimetabolites (כגון methotrexate או 6-mercaptopurine) או טיפול ביולוגי (biologic response modifiers – BRM); לאחר השתלת אברים, מוח עצם או תאי גזע, מצויים בסיכון גבוה יותר לסיבוכים ותמותה מנגיף קורונה החדש, ולכן ניתן לחסנם.

11.1.2 ניתן לחסן מטופלים עם ליקוי ראשוני במערכת החיסון, כולל מטופלים עם הפרעות במערכת המשלים (complement), הפרעות בפגוציטים, הפרעות בייצור או תגובת ציטוקינים או בהפעלת תאי חיסון, חוסר בכמות או בתפקוד נוגדנים או הפרעות משולבות במערכת החיסון.

11.1.3 ניתן לחסן נשאי HIV וחולי AIDS.

11.1.4 ניתן לחסן אנשים עם ליקוי אנטומי או תפקודי בטחול (functional or anatomic asplenia)

11.1.5 מטופלים ב-checkpoint inhibitors, rituximab וטיפול דומה המכיל נוגדנים נגד CD20, antithymocyte globulin (ATG): טיפולים אלה עלולים למנוע היווצרות נוגדנים אחרי קבלת החיסון. יש לחסן רק לאחר דיון עם הרופא המטפל.

#### 11.2 מועד מתן התרכיב

ייקבע על ידי הרופא המטפל בתזמון בהתאם לטיפול הצפוי, לתקופה בה צפוי דיכוי חיסוני מינימלי (למשל שבועיים לפחות לפני השתלה מתוכננת). מומלץ לחכות לפחות 4 שבועות אחרי השתלת אבר סולידי למתן חיסונים. מומלץ שמושלת מח עצם או תאי גזע ימתינו לפחות 12 שבועות אחרי ההשתלה לקבלת התרכיב.

#### 11.3 בטיחות התרכיב

מכיוון שתרכיבים נגד קורונה אינם מכילים נגיף חי מוחלש, וכרוכים בחשיפה קצרה יחסית לחלבון ה-spike עקב פירוק מהיר של mRNA, לא צפויות בעיות בטיחות בקרב מדוכאי חיסון בהשוואה ליתר האוכלוסייה.

#### 11.4 יעילות התרכיב

יעילות התרכיב יכולה להיות נמוכה יותר בקרב מדוכאי חיסון בהשוואה למטופלים ללא הפרעה במערכת החיסון. בכל מקרה, מתן החיסון עשוי להקנות הגנה חלקית.

11.5 מומלץ לחסן גם את בני ביתם כדי לספק "הגנה היקפית" מרבית.

### 12. הוריות נגד

אין לתת את התרכיב למטופלים שהגיבו באנפילקסיס למנה קודמת של תרכיב נגד נגיף הקורונה או לכל אחד ממרכיביו, כולל polyethylene glycol (PEG). כמו כן, אין לתת את התרכיב למטופלים הסובלים מתגובה למספר תרופות מוזרקות (multiple injection drug allergy), אנפילקסיס אידיופטי (idiopathic anaphylaxis) או תסמונת שפעול תאי פיטום (mast cell activation syndrome).

## קורונה 7

### 13. אזהרות

13.1 מטופלים שסבלו מתגובה קשה (אנפילקטית) לתרופה מוזרקת בודדת, ניתן לחסן לפי שיקול דעת של הרופא המטפל, ובמידת הצורך בהתייעצות עם רופא מומחה באלרגיה לתרופות.

13.2 אין מניעה לחסן מטופלים שהגיבו בעבר בתגובה אלרגית בכל דרגה מאלרגן ספציפי ידוע, אם אינו ממרכיבי התרכיב: כגון מזון, תרופות בבליעה, חומר ניגוד רנטגני, עקיצות חרקים, אלרגנים נשאפים, לטקס, וכיוצא בזה. במקרים של אנפילקסיס לאחד מהאלרגנים הללו או שהמטופל הונחה על ידי גורם רפואי לשאת מזרק אפינפריין (אפיפן), מומלצת השגחה למשך **30 דקות** לאחר מתן התרכיב.

13.3 אין מניעה לחסן מטופלים הסובלים מחוסר מ-G6PD בהיעדר הוריית נגד אחרת.

13.4 ניתן לחסן מטופלים עם מחלות קלות ללא חום (נמוך מ-38 מעלות צלזיוס). במקרה של מחלה חדה, יש לדחות את מתן התרכיב עד ההחלמה, כדי להימנע מבלבול בין המחלה (כולל COVID-19) לאירועים חריגים בסמיכות לקבלת התרכיב.

### 14. אירועים חריגים בסמיכות לקבלת התרכיב

14.1 תרכיב BNT162b2, תוצרת Pfizer BioNTech

תגובות מקומיות הינן שכיחות יחסית, במיוחד כאב באזור ההזרקה, ובדרך כלל ללא אודם או נפיחות. אירועים סיסטמיים ברובם המכריע הינם קלים וקצרים. בניתוח בטיחות של 8,000 משתתפים בני 18 שנים ומעלה, האירועים השכיחים שסווגו כמשמעותיים היו עייפות (4%) וכאב ראש (2%). ככלל, מבוגרים יותר דיווחו על פחות אירועים חריגים בסמיכות לקבלת התרכיב.

למידע נוסף על אירועים חריגים פוטנציאליים בסמיכות לקבלת התרכיב, יש לעיין בעלון היצרן.

*אירועים חריגים המדווחים על ידי היצרן*

תרכיב	תופעה	מערכת
PFIZER-BIONTECH, BNT162B2		
מעל 1/1,000 ופחות מ-1/100	לימפאדנופתיה	דם ומערכת הלימפה
מעל 1/10	כאב ראש	מערכת העצבים
מעל 1/10	כאב מפרק או שריר	שריר, שלד ורקמה מחברת
מעל 1/10	כאב באזור ההזרקה, עייפות, צמרמורת, חום	הפרעות כלליות
מעל 1/100 ופחות מ-1/10	אודם באזור ההזרקה	
מעל 1/1,000 ופחות מ-1/100	חולשה	מערכת העיכול
מעל 1/100 ופחות מ-1/10	בחילה	

## קורונה 8

### 15. שימוש בתרכיב אחרי חשיפה ובהתפרצויות

אין המלצות על שימוש בתרכיב כטיפול מונע אחרי חשיפה ולבלימת העברה בעת התפרצות. משרד הבריאות יפרסם מידע על כך ככל שיהיה זמין.

### 16. מעקב, דיווח ורישום

ראה פרק 'כללי', עמודים 6-7.

הדיווח על אירועים בסמיכות לקבלת החיסון נגד קורונה יתבצע על ידי הצוות המחסן ו/או הצוות הרפואי המטפל ויכלול את המידע המפורט בטופס הדיווח הייעודי לחיסונים נגד קורונה של האגף לאפידמיולוגיה, שירותי בריאות הציבור. הדיווח הינו פרטני ללא פרטים מזהים, אך על המדווח לשמור את הפרטים המזהים לצורך השלמת מידע רפואי במידת הצורך. לטופס הוספו מספר אבחנות להמשך מעקב ודיווח בהתאם להמלצת ה-FDA בארצות הברית.

את טופס הדיווח המצ"ב יש להעביר לאגף לאפידמיולוגיה באמצעות מייל: [epidemdiv@moh.gov.il](mailto:epidemdiv@moh.gov.il).

למקבלי המנה השנייה של התרכיב, תיתן תעודה על קבלתו ("הפנקס הירוק"), שתיכנס לתוקף כעבור 7 יום (לא כולל יום מתן התרכיב).