

UA/18593/01/04/16
big 22.02.2021

Annexure - 2

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

COVISHIELD™

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One dose (0.5 ml) contains:

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) 5×10^{10} viral particles (vp)
*Recombinant, replication-deficient chimpanzee adenovirus vector encoding the SARS-CoV-2 Spike (S) glycoprotein. Produced in genetically modified human embryonic kidney (HEK) 293 cells.

This product contains genetically modified organisms (GMOs).

For the full list of excipients, see section 6.1.

Both **COVISHIELD™** (manufactured by Serum Institute of India Pvt Ltd) and COVID-19 Vaccine AstraZeneca (manufactured by AstraZeneca) are ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccines (Recombinant).

3 PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

The solution is colourless to slightly brown, clear to slightly opaque and particle free with a pH of 6.6.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

COVISHIELD™ is indicated for active immunisation of individuals ≥ 18 years old for the prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19).

4.2 Posology and method of administration

Posology

COVISHIELD™ vaccination course consists of two separate doses of 0.5 ml each. The second dose should be administered between 4 to 6 weeks after the first dose. However, there is data available for administration of the second dose up to 12 weeks after the first dose from the overseas studies (see section 5.1).

It is recommended that individuals who receive a first dose of **COVISHIELD™** complete the vaccination course with **COVISHIELD™** (see section 4.4).

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

Special populations

Elderly population

Efficacy and safety data are currently limited in individuals ≥ 65 years of age (see sections 4.8 and 5.1). No dosage adjustment is required in elderly individuals ≥ 65 years of age.

Paediatric population

The safety and efficacy of COVISHIELD™ in children and adolescents (aged <18 years old) have not yet been established. No data are available.

Method of administration

COVISHIELD™ is for intramuscular (IM) injection only, preferably in the deltoid muscle.

For instructions on administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and special precautions for use

Hypersensitivity

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of an anaphylactic event following the administration of the vaccine.

Concurrent illness

As with other vaccines, administration of COVISHIELD™ should be postponed in individuals suffering from an acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as cold, and/or low-grade fever should not delay vaccination.

Thrombocytopenia and coagulation disorders

As with other intramuscular injections, COVISHIELD™ should be given with caution to individuals with thrombocytopenia, any coagulation disorder or to persons on anticoagulation therapy, because bleeding or bruising may occur following an intramuscular administration in these individuals.

Immunocompromised individuals

It is not known whether individuals with impaired immune responsiveness, including individuals receiving immunosuppressant therapy, will elicit the same response as immunocompetent individuals to the vaccine regimen. Immunocompromised individuals may have relatively weaker immune response to the vaccine regimen.

197

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

Duration and level of protection

The duration of protection has not yet been established.

As with any vaccine, vaccination with **COVISHIELD™** may not protect all vaccine recipients (See section 5.1).

Interchangeability

No data are available on the use of ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) in persons that have previously received partial vaccine series with another COVID-19 vaccine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Concomitant administration of **COVISHIELD™** with other vaccines has not been studied (see section 5.1)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Fertility

Preliminary animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility.

Pregnancy

There is a limited experience with the use of ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) in pregnant women.

Preliminary animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryofetal development, parturition or postnatal development; definitive animal studies have not been completed yet. The full relevance of animal studies to human risk with vaccines for COVID-19 remains to be established.

Administration of **COVISHIELD™** in pregnancy should only be considered when the potential benefits outweigh any potential risks for the mother and fetus.

Breastfeeding

It is unknown whether **COVISHIELD™** is excreted in human milk.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, some of the adverse reactions mentioned under section 4.8 may temporarily affect the ability to drive or use machines.

128

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

4.8 Undesirable effects

Overall summary of the safety profile from the Overseas studies:

The overall safety of COVID-19 Vaccine AstraZeneca [ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)] is based on an interim analysis of pooled data from four clinical trials conducted in the United Kingdom, Brazil, and South Africa. At the time of analysis, 23,745 participants ≥ 18 years old had been randomised and received either COVID-19 Vaccine AstraZeneca or control. Out of these, 12,021 received at least one dose of COVID-19 Vaccine AstraZeneca. The median duration of follow-up in the COVID-19 Vaccine AstraZeneca group was 105 days post dose 1, and 62 days post dose 2.

Demographic characteristics were generally similar among participants who received COVID-19 Vaccine AstraZeneca and those who received control. Overall, among the participants who received COVID-19 Vaccine AstraZeneca, 90.3% were aged 18 to 64 years and 9.7% were 65 years of age or older. The majority of recipients were White (75.5%), 10.1% were Black and 3.5% were Asian; 55.8% were female and 44.2% male.

The most frequently reported adverse reactions were injection site tenderness ($>60\%$); injection site pain, headache, fatigue ($>50\%$); myalgia, malaise ($>40\%$); pyrexia, chills ($>30\%$); and arthralgia, nausea ($>20\%$). The majority of adverse reactions were mild to moderate in severity and usually resolved within a few days of vaccination. By day 7 the incidence of subjects with at least one local or systemic reaction was 4% and 13%, respectively. When compared with the first dose, adverse reactions reported after the second dose were milder and reported less frequently.

Adverse reactions were generally milder and reported less frequently in older adults (≥ 65 years old).

If required, analgesic and/or anti-pyretic medicinal products (e.g. paracetamol-containing products) may be used to provide symptomatic relief from post-vaccination adverse reactions.

Adverse drug reactions

Adverse drug reactions (ADRs) are organised by MedDRA System Organ Class (SOC). Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from available data).

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

Table I – Adverse drug reactions

MedDRA SOC	Frequency	Adverse reactions
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Lymphadenopathy ^a
Metabolism and nutrition disorders	Uncommon	Decreased appetite ^a
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Uncommon	Dizziness ^a
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Common	Vomiting
	Uncommon	Abdominal pain ^a
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Hyperhidrosisa, pruritisa, rash ^a
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Myalgia, arthralgia
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site tenderness, injection site pain, injection site warmth, injection site erythema, injection site pruritus, injection site swelling, injection site bruising ^b , fatigue, malaise, pyrexia ^c , chills
	Common	Injection site induration, influenza like illness ^a

^a Unsolicited adverse reaction

^b Injection site bruising includes injection site haematoma (uncommon, unsolicited adverse reaction)

^c Pyrexia includes feverishness (very common) and fever ≥38°C (common)

Very rare events of neuroinflammatory disorders have been reported following vaccination with COVID 19 Vaccine AstraZeneca. A causal relationship has not been established.

Overall summary of the safety profile from the Indian study:

COVISHIELD™ was also safe and well tolerated in the phase II/III clinical trial in India. An interim analysis included data of all 1600 participants who received first dose [1200 in COVISHIELD™ group, 100 in Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 vaccine group and 300 in Placebo group]. This interim analysis includes data collected until 14 Dec 2020 of all 1600 participants who received first dose and 1577 participants who received second dose.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

Demographic characteristics were generally similar among participants across the three groups. Overall, among the participants who received COVISHIELD, 87.33% were aged 18 to 59 years and 12.67% were 60 years of age or older.

Overall, the incidence of solicited reactions (injection site reactions such as pain, tenderness, redness, warmth, itch, swelling and induration; and systemic reactions include fever, chills, fatigue, malaise, headache, arthralgia and myalgia), unsolicited adverse events and serious adverse events (SAEs) was comparable in the study and control groups. No causally related SAE was caused by the study vaccine.

4.9 Overdose

Experience of overdose is limited.

There is no specific treatment for an overdose with ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant). In the event of an overdose, the individual should be monitored and provided with symptomatic treatment as appropriate.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Mechanism of action

COVISHIELD™ is a monovalent vaccine composed of a single recombinant, replication-deficient chimpanzee adenovirus (ChAdOx1) vector encoding the S glycoprotein of SARS-CoV-2. Following administration, the S glycoprotein of SARS-CoV-2 is expressed locally stimulating neutralizing antibody and cellular immune responses.

Efficacy and immunogenicity data from the Overseas studies:

Clinical efficacy

Interim analysis of pooled data from COV001, COV002, COV003, and COV005

COVID-19 Vaccine AstraZeneca [ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)] has been evaluated based on an interim analysis of pooled data from four on-going randomised, blinded, controlled trials: a Phase I/II Study, COV001 (NCT04324606), in healthy adults 18 to 55 years of age in the UK; a Phase II/III Study, COV002 (NCT04400838), in adults ≥18 years of age (including the elderly) in the UK; a Phase III Study, COV003 (ISRCTN89951424), in adults ≥18 years of age (including the elderly) in Brazil; and a Phase I/II study, COV005 (NCT04444674), in adults aged 18 to 65 years of age in South Africa. The studies excluded participants with history of anaphylaxis or angioedema; severe and/or uncontrolled cardiovascular, gastrointestinal, liver, renal, endocrine/metabolic disease, and neurological illnesses; as well as those with immunosuppression. In

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

studies COV001 and COV002, licensed seasonal influenza and pneumococcal vaccinations were permitted (at least 7 days before or after their study vaccine). All participants are planned to be followed for up to 12 months, for assessments of safety and efficacy against COVID-19 disease.

Based on the pre-defined criteria for interim efficacy analysis, COV002 and COV003 exceeded the threshold of ≥ 5 virologically confirmed COVID-19 cases per study and therefore contributed to the efficacy analysis; COV001 and COV005 were excluded.

In the pooled analysis for efficacy (COV002 and COV003), participants ≥ 18 years of age received two doses of COVID-19 Vaccine AstraZeneca (N=5,807) or control (meningococcal vaccine or saline) (N=5,829). Because of logistical constraints, the interval between dose 1 and dose 2 ranged from 4 to 26 weeks.

Baseline demographics were well balanced across COVID-19 Vaccine AstraZeneca and control treatment groups. Overall, among the participants who received COVID-19 Vaccine AstraZeneca, 94.1% of participants were 18 to 64 years old (with 5.9% aged 65 or older); 60.7% of subjects were female; 82.8% were White, 4.6% were Asian, and 4.4% were Black. A total of 2,070 (35.6%) participants had at least one pre-existing comorbidity (defined as a BMI ≥ 30 kg/m², cardiovascular disorder, respiratory disease or diabetes). At the time of interim analysis the median follow up time post-dose 1 and post-dose 2 was 132 days and 63 days, respectively.

Final determination of COVID-19 cases were made by an adjudication committee, who also assigned disease severity according to the WHO clinical progression scale. A total of 131 participants had SARS-CoV-2 virologically confirmed (by nucleic acid amplification tests) COVID-19 occurring ≥ 15 days post second dose with at least one COVID-19 symptom (objective fever (defined as $\geq 37.8^\circ\text{C}$), cough, shortness of breath, anosmia, or ageusia) and were without evidence of previous SARS-CoV-2 infection. COVID-19 Vaccine AstraZeneca significantly decreased the incidence of COVID-19 compared to control (see Table 2a).

Table 2a – COVID-19 Vaccine AstraZeneca efficacy against COVID-19*

Population	COVID-19 Vaccine AstraZeneca		Control		Vaccine efficacy % (95.84% CI)
	N	Number of COVID-19 cases ^b , n (%)	N	Number of COVID-19 cases ^b , n (%)	
<i>Primary (see above)</i>	5807		5829		
COVID-19 cases		30 (0.52)		101 (1.73)	$\frac{70.42}{(58.84, 80.63)^a}$

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

Hospitalisations ^b		0		5 (0.09)	
Severe disease ^c		0		1 (0.02)	-
Any dose	10,014		10,000		
COVID-19 cases after dose 1		108 (1.08)		227 (2.27)	52.69 (40.52, 62.37) ^d
Hospitalisations after dose 1 ^b		2 (0.02) ^c		16 (0.16)	
Severe disease after dose 1 ^c		0		2 (0.02)	

N = Number of subjects included in each group; n = Number of subjects having a confirmed event; CI = Confidence Interval; * This is a pooled data of LDS + SDS regimen with second dose given at dose intervals ranging from 4 to 12 weeks. LD – Low Dose, SD – Standard Dose.

^a95.84% CI; ^b WHO severity grading ≥4; ^c WHO severity grading ≥6; ^d95% CI; ^e Two cases of hospitalisation occurred on Days 1 and 10 post vaccination.

Table 2b – COVID-19 Vaccine AstraZeneca efficacy against COVID-19

Population	COVID-19 Vaccine AstraZeneca		Control		Vaccine efficacy % (95.84% CI)
	N	Number of COVID-19 cases, n (%)	N	Number of COVID-19 cases, n (%)	
Primary analysis population					
Overall (SDSD + LDS)	5807	30 (0.52)	5829	101 (1.73)	70.42 (58.84, 80.63)
Licensing regimen					
SDSD	4440	27 (0.61)	4455	71 (1.59)	62.10 (39.96, 76.08)
Exploratory analysis					
LDS	1367	3 (0.22)	1374	30 (2.18)	90.05 (65.84, 97.10)

N = Number of subjects included in each group; n = Number of subjects having a confirmed event; CI = Confidence Interval; LD = Low dose; SD = Standard dose

183

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

Table 2c - COVID-19 Vaccine AstraZeneca efficacy against COVID-19 by Dose Interval (SDSD)

Dose interval	Participants with events, n (%)		Vaccine efficacy %	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
< 6 weeks	9 / 1702 (0.53)	19 / 1698 (1.12)	53.28	(-3.21, 8.86)	0.060
6-8 weeks	5 / 562 (0.88)	9 / 521 (1.73)	51.08	(-45.57, 3.56)	0.199
9-11 weeks	9 / 1056 (0.85)	24 / 1110 (2.16)	60.55	(15.23, 81.64)	0.017
≥12 weeks	4 / 1120 (0.36)	19 / 1126 (1.69)	78.79	(37.63, 92.79)	0.005

The level of protection gained from single dose of COVID-19 Vaccine AstraZeneca was assessed in an exploratory analysis that included participants who had received one dose. Participants were censored from the analysis at the earliest time point of when they received a second dose or at 12 weeks post-dose I. In this population, vaccine efficacy from 22 days post dose I was 73.00% (95% CI: 48.79; 85.76 [COVID-19 Vaccine AstraZeneca 12/7,998 vs control 44/7,982]).

Exploratory analyses showed that increased immunogenicity was associated with a longer dose interval (see *Immunogenicity* Table 3). Efficacy is currently demonstrated with more certainty for dose intervals from 8 to 12 weeks, and a similar trend for efficacy. Data for intervals longer than 12 weeks are limited.

Participants who had one or more comorbidities had a vaccine efficacy of 73.43% [95% CI: 48.49; 86.29]; 11 (0.53%) vs 43 (2.02%) for COVID 19 Vaccine AstraZeneca (N=2,070) and control (N=2,113), respectively; which was similar to the vaccine efficacy observed in the overall population.

The number of COVID-19 cases (2) in 660 participants ≥ 65 years old were too few to draw conclusions on efficacy. However, in this subpopulation, immunogenicity data are available, see below.

Immunogenicity

Following vaccination with COVID-19 Vaccine AstraZeneca, in participants who were seronegative at baseline, seroconversion (as measured by a ≥4 fold increase from baseline in S-binding antibodies) was demonstrated in ≥98% of participants at 28 days after the first dose and >99% at 28 days after the second. Higher S-binding antibodies were observed with increasing dose interval (Table 3).

Generally similar trends were observed between analyses of neutralising antibodies and S-binding antibodies. An immunological correlate of protection has not been established; therefore, the level of immune response that provides protection against COVID-19 is unknown.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

Table 3 – SARS CoV-2 S-binding antibody response to COVID-19 Vaccine AstraZeneca^{a,b}

Population	Baseline	28 days after dose 1	28 days after dose 2
	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)
Overall	(N=882) 57.18 (52.8, 62.0)	(N=817) 8386.46 (7758.6, 9065.1)	(N=819) 29034.74 (27118.2, 31086.7)
Dose Interval			
<6 weeks	(N=481) 60.51 (54.1, 67.7)	(N=479) 8734.08 (7883.1, 9676.9)	(N=443) 22222.73 (20360.50, 24255.3)
6-8 weeks	(N=137) 58.02 (46.3, 72.6)	(N=99) 7295.54 (5857.4, 9086.7)	(N=116) 24363.10 (20088.5, 29547.3)
9-11 weeks	(N=110) 48.79 (39.6, 60.1)	(N=87) 7492.98 (5885.1, 9540.2)	(N=106) 34754.10 (30287.2, 39879.8)
≥12 weeks	(N=154) 52.98 (44.4, 63.2)	(N=152) 8618.17 (7195.4, 10322.3)	(N=154) 63181.59 (55180.1, 72343.4)

N = Number of subjects included in each group; GMT = Geometric mean titre; CI = Confidence interval; S = Spike

^a Immune response evaluated using a multiplex immunoassay. ^b in individuals who received two recommended doses of vaccine.

The immune response observed in participants with one or more comorbidities was consistent with the overall population.

High seroconversion rates were observed in older adults (≥65 years) after the first (97.8% [N=136, 95% CI: 93.7; 99.5]) and the second recommended dose (100.0% [N=111, 95% CI: 96.7; NE]). The increase in S-binding antibodies was numerically lower for participants ≥65 years old (28 days after second dose: GMT=20,727.02 [N=116, 95% CI: 17,646.6; 24,345.2]) when compared to participants aged 18-64 years (28 days after second dose: GMT=30,695.30 [N=703, 95% CI: 28,496.2; 33,064.1]). The majority of participants ≥65 years old had a dose interval of <6 weeks, which may have contributed to the numerically lower titres observed.

In participants with serological evidence of prior SARS-CoV-2 infection at baseline (GMT=13,137.97 [N=29; 95% CI: 7,441.8; 23,194.1]), S-antibody titres peaked 28 days after dose 1 (GMT=175,120.84 [N=28; 95% CI: 120,096.9; 255,354.8]).

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

Spike-specific T cell responses as measured by IFN- γ enzyme-linked immunospot (ELISpot) assay are induced after a first dose of COVID-19 Vaccine AstraZeneca. These do not rise further after a second dose.

Immunogenicity data from the Indian study:

GMTs of IgG antibodies against spike (S) protein were comparable between the groups at baseline – Day 1. GMTs increased significantly after each dose of vaccine in both the groups and were comparable. There was 100% seroconversion in both the groups on Day 57. The immunogenicity data indicates that COVISHIELD is comparable in terms of anti-S IgG antibody titers and seroconversion rates to Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (see Tables 4 and 5).

Table 4 Summary of Anti-S IgG antibodies

Timepoint	Statistic	COVISHIELD (N=291) n (%)	Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 (N=97) n (%)
Baseline	N	291	97
	GMT	95.4	80.7
	95% CI	(77.8, 117.0)	(59.0, 110.4)
Visit 3 – Day 29 (+14)	N	289	97
	GMT	9988.1	6738.5
	95% CI	(8395.0, 11883.7)	(4880.4, 9304.1)
Visit 4 – Day 57 (+14)	n	140	46
	GMT	33331.6	33263.6
	95% CI	(27756.0, 40027.2)	(24383.1, 45378.3)

Table 5 Summary of Proportion of Participants with Serocouversion for Anti-S IgG Antibodies

Timepoint	COVISHIELD (N=291) n (%) 95(%) CI	Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 (N=97) n (%) 95(%) CI
Visit 3 – Day 29 (+14)	279 (96.5) (93.7, 98.3)	89 (91.8) (84.4, 96.4)
Visit 4 – Day 57 (+14)	140 (100.0) (97.4, 100.0)	46 (100.0) (92.3, 100.0)

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

5.3 Preclinical safety data

Toxicity and local tolerance studies

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on a conventional study of repeat dose toxicity. Animal studies into potential toxicity to reproduction and development have not yet been completed.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-Histidine
L-Histidine hydrochloride monohydrate
Magnesium chloride hexahydrate
Polysorbate 80
Ethanol
Sucrose
Sodium chloride
Disodium edetate dihydrate (EDTA)
Water for injection

(The names of inactive ingredients may vary according to geographical region)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this vaccine must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf-life

The expiry date of vaccine is indicated on the label and packaging.

Once opened, multi-dose vials should be used as soon as practically possible and within 6 hours when kept between +2°C and +25°C. All opened multidose vials of COVISHIELD™ should be discarded at the end of immunization session or within six hours whichever comes first.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (+2°C to +8°C).

Do not freeze. Protect from light.

Opened multidose vial

For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

COVISHIELD™ is supplied as ready for use liquid in rubber-stoppered multidose vial and single dose vial in below listed presentations

18/1

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ChAdOxI nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

COVISHIELD™

- 1 dose – 0.5 mL per vial
- 2 dose – 1.0 mL per vial
- 5 dose – 2.5 mL per vial
- 10 dose – 5.0 mL per vial
- 20 dose – 10 mL per vial

6.6 Instructions for use, handling and disposal

Administration

COVISHIELD™ is a colourless to slightly brown, clear to slightly opaque solution. The vaccine should be inspected visually prior to administration and discarded if particulate matter or differences in the described appearance are observed.

Do not shake the vial.

Each vaccine dose of 0.5 ml is withdrawn into a syringe for injection to be administered intramuscularly. Use a separate sterile needle and syringe for each individual. It is normal for liquid to remain in the vial after withdrawing the final dose.

The vaccine does not contain any preservative. Aseptic technique should be used for withdrawing the dose for administration.

Once opened, multi-dose vials should be used as soon as practically possible and within 6 hours when kept between +2°C and +25°C. Discard any unused vaccine.

To facilitate the traceability of the vaccine, the name and the batch number of the administered product must be recorded for each recipient.

Disposal

COVISHIELD™ contains genetically modified organisms (GMOs). Any unused vaccine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. Spills should be disinfected with an appropriate antiviral disinfectant (e.g. Hydrogen peroxide based disinfectants).

7 MARKETING AUTHORIZATION

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
212/2, Hadapsar, Pune 411028, India.

Marketed by:

SERUM INSTITUTE LIFE SCIENCES PVT. LTD.
401, Sarosh Bhavan, 16-B/1, Dr. Ambedkar Road, Pune - 411 001, INDIA

**Corporate Plant
Format**

Title	Artwork Format		
Format No.	2002-0001-F0003-000		
Effective Date	09/11/2020	Page No.	1 of 2

ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)
COVISHIELD

(Detailed text and tables for the left column, including product information and specifications)

Vaccin ChAdOx1 nCoV-19 contre le Coronavirus (Recombinant)
COVISHIELD

(Detailed text and tables for the middle column, including product information and specifications)

(Detailed text and tables for the right column, including product information and specifications)

Reason for issue: New		Specification: Printed on bible paper 40 gsm.	
Customer: WHO/PAHO		English/French/Spanish/Portuguese	
Product: COVISHIELD		Colour: Pantone 072 C and Pantone 355 C	
Item Code number: 200XXXXX/0		Specification No.:	Artwork made to: 100%
Supersedes Item Code:		Dimensions: 471 x 630 mm (Complete printed pack insert dimensions)	
PACKAGING DEVELOPMENT	QUALITY CONTROL	REGULATORY AFFAIRS	MEDICAL DEPARTMENT
QUALITY ASSURANCE			

Корпоративний завод
Формат

Заголовок	Формат ілюстрації		
Формат №	2002-0001-F0003-000		
Дата набрання чинності	09/11/2020	Сторінка №	1 з 2

Для використання лише зареєстрованим лікарем, лікарнею чи лабораторією

**Вакцина ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus (рекомбіантна), КОВІШЕЛД /
ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant), COVISHIELD**

1 НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

Вакцина ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus (рекомбіантна), КОВІШЕЛД

2 ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Одна доза (0,5 мл) містить:

Вакцина ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus (рекомбіантна) 5×10^{10} частинок вірусу (vp)

*Рекомбіантний аденовірус шимпанзе, кодує спайковий глікопротеїн (ChAdOx1-S) SARS-CoV-2 (частки аденовірусу, виражені в COVID-19 спайк-білках). Вироблено у 293 клітинах генетично модифікованих нирок ембріону людини (HEK).

Цей продукт містить генетично модифіковані організми (ГМО).

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

Як вакцина КОВІШЕЛД/COVISHIELD (виробляється компанією Серум Інстітют оф Індія Пвт. Лтд., / Serum Institute of India Pvt. Ltd.), так і вакцина COVID-19 AstraZeneca/КОВІД-19 Астразенека (виробляється компанією AstraZeneca/Астразенека) – це вакцини проти коронавірусу ChAdOx1 nCoV-19 (рекомбіантні).

3 ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Розчин для ін'єкцій.

Розчин має від безбарвного до злегка коричневого кольору, прозорий до злегка непрозорого, не містить дисперсних частинок, має рН 6,6.

4 КЛІНІЧНІ ДАНІ

4.1 Показання до застосування

КОВІШЕЛД/COVISHIELD призначений для активної імунізації осіб ≥ 18 років для профілактики коронавірусної хвороби 2019 р. (COVID-19).

4.2 Дозування та спосіб введення

Дозування

Курс вакцинації КОВІШЕЛД/COVISHIELD складається з двох окремих доз по 0,5 мл кожна. Другу дозу слід вводити через 4-12 тижнів після першої дози (див. розділ 5.1).

Особам, які отримують першу дозу КОВІШЕЛД/COVISHIELD, рекомендується завершити курс вакцинації за допомогою препарату КОВІШЕЛД/COVISHIELD (див. розділ 4.4).

Особливі групи населення

Пацієнти старших вікових груп

Наразі дані щодо ефективності та безпеки обмежені для осіб віком ≥ 65 років (див. розділи 4.8 та 5.1). Для осіб похилого віку ≥ 65 років немає необхідності у коригуванні дози.

Пацієнти дитячого віку

Безпека та ефективність препарату КОВІШЕЛД/COVISHIELD у дітей та підлітків (віком до 18 років) наразі ще не встановлені. Дані відсутні.

Спосіб введення

КОВІШЕЛД/COVISHIELD призначений лише для внутрішньом'язових ін'єкцій, бажано в дельтоподібний м'яз.

Інструкції щодо введення див. у розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, нерелічених у розділі 6.1.

4.4 Особливі попередження та особливі заходи щодо використання

Підвищена чутливість

Як і у випадку з усіма ін'єкційними вакцинами, завжди має бути доступне відповідне медичне лікування та нагляд у разі виникнення анафілактичного ускладнення після введення вакцини.

Супутні захворювання

Як і у випадку з іншими вакцинами, введення КОВІШЕЛД/COVISHIELD слід відкласти особам, які страждають на тяжку форму лихоманки. Однак наявність незначної інфекції, наприклад, застуди та/або субфебрильної температури, не повинно спричиняти відкладення вакцинації.

Тромбоцитопенія та порушення згортання крові

Як і у випадку з іншими внутрішньом'язовими ін'єкціями, КОВІШЕЛД/COVISHIELD слід з обережністю призначати особам з тромбоцитопенією, будь-яким порушенням згортання крові або особам, які перебувають на антикоагуляційній терапії, оскільки після внутрішньом'язового введення цим особам у них можуть виникати кровотечі або синці.

Особи з ослабленим імунітетом

Невідомо, чи будуть люди з порушеннями імунної реакції, включаючи осіб, які отримують імунодепресивні засоби, мати таку ж реакцію на курс вакцинації, як імунокомпетентні особи.

Люди з ослабленим імунітетом можуть мати відносно слабшу імунну відповідь на курс вакцинації.

Тривалість та рівень захисту

Тривалість захисту наразі ще не встановлена.

Як і будь-яка інша вакцина, вакцинація препаратом КОВІШЕЛД/COVISHIELD може захистити не всіх реципієнтів вакцини (див. розділ 5.1).

Взаємозамінність

Немає даних про використання вакцини проти коронавірусу ChAdOx1 nCoV-19 (рекомбінантна) у осіб, які раніше отримували частковий курс вакцинацій за допомогою іншої вакцини проти COVID-19.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Не проводилось жодних досліджень щодо взаємодії з іншими засобами.

Одочасне введення КОВІШЕЛД/COVISHIELD з іншими вакцинами не вивчалось (див. розділ 5.1).

4.6 Фертильність, вагітність та лактація



Фертильність

Попередні дослідження на тваринах не вказують на прямі або непрямі шкідливі наслідки щодо репродуктивної функції.

Вагітність

Існує обмежений досвід використання вакцини проти коронавірусу ChAdOx1 nCoV-19 (рекомбінантної) у вагітних.

Попередні дослідження на тваринах не вказують на прямі або непрямі шкідливі наслідки щодо вагітності, ембріонального і фетального розвитку, пологів або постнатального розвитку; остаточні дослідження на тваринах ще не завершені. Ще належить встановити повну відповідність досліджень на тваринах ризику для людини вакцини проти COVID-19.

Введення COVISHIELD під час вагітності слід розглядати лише тоді, коли потенційна користь перевищує потенційні ризики для матері та плоду.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи виділяється КОВІШЕЛД/COVISHIELD у грудне молоко.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Вакцина проти коронавірусу ChAdOx1 nCoV-19 (рекомбінантна) не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Однак деякі побічні реакції, згадані в розділі 4.8, можуть тимчасово впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

4.8 Побічні реакції

Загальний огляд результатів закордонних досліджень безпеки препарату:

Загальна безпека вакцини COVID-19 AstraZeneca [вакцина проти коронавірусу ChAdOx1 nCoV-19 (рекомбінантна)] базується на проміжному аналізі зведених даних чотирьох клінічних випробувань, проведених у Великобританії, Бразилії та Південній Африці. На момент аналізу 23 745 учасників віком ≥ 18 років були рандомізовані та отримували або вакцину COVID-19 AstraZeneca, або контрольний препарат. З них 12 021 отримали принаймні одну дозу вакцини COVID-19 AstraZeneca. Середня тривалість спостереження у групі вакцини COVID-19 AstraZeneca становила 105 днів після дози 1 та 62 дні після дози 2.

Демографічні характеристики, як правило, були подібними серед учасників, які отримували вакцину COVID-19 AstraZeneca, та тих, хто отримував контрольний препарат. Загалом серед учасників, які отримували вакцину COVID-19 AstraZeneca, 90,3% були у віці від 18 до 64 років та 9,7% - у віці 65 років і старше. Більшість реципієнтів були білими (75,5%), 10,1% - чорношкірими та 3,5% - азіатами; 55,8% були жінками та 44,2% - чоловіками.

Найчастіше повідомлялося про побічні реакції – чутливість у місці ін'єкції (> 60%); біль у місці ін'єкції, головний біль, втома (> 50%); міалгія, нездужання (> 40%); підвищена температура, озноб (> 30%); та артралгія, нудота (>20%). Більшість побічних реакцій були легкого та середнього ступеня тяжкості та зазвичай зникали протягом декількох днів після вакцинації. На 7-й день частка пацієнтів із принаймні однією місцевою або системною реакцією становила 4% та 13% відповідно. У порівнянні з першою дозою побічні реакції, про які повідомлялось після введення другої дози, були легкого ступеню і реєструвалися рідше. У літніх людей (≥ 65 років) побічні реакції, як правило, були легкого ступеню і про них повідомлялось рідше.

За необхідності можуть бути використані знеболюючі та/або жарознижуючі лікарські засоби (наприклад, засоби, що містять парацетамол), щоб забезпечити симптоматичне полегшення побічних реакцій після вакцинації.

Побічні реакції на лікарський засіб

Побічні реакції на лікарський засіб (ADR) систематизуються за класом системи органів (SOC) Медичного словника нормативно правової діяльності (MedDRA). У межах кожного класу системи органів переважні терміни розподіляються за зменшенням частоти виникнення, а потім за зменшенням серйозності. Частота

196
виикнення побічних реакцій визначається як: дуже часто ($\geq 1/10$); поширено ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$) та невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 1 - Побічні реакції па лікарський засіб

Клас системи органів за MedDRA	Частота виникнення	Побічні реакції
Порушення кровоносної та лімфатичної системи	Нечасто	Лімфаденопатія ^a
Порушення обміну речовин та харчування	Нечасто	Зниження апетиту ^a
Розлади нервової системи	Дуже часто	Головний біль
	Нечасто	Запаморочення ^a
Шлунково-кишкові розлади	Дуже часто	Нудота
	Поширено	Блювота
	Нечасто	Біль у животі ^a
Порушення стану шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Гіпергідроз ^a , свербіж ^a , висип ^a
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Дуже часто	Міалгія, артралгія
Загальні розлади та стан у місці введення	Дуже часто	Чутливість у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, відчуття тепла в місці ін'єкції, почервоніння у місці ін'єкції, свербіж у місці ін'єкції, набряк у місці ін'єкції, сніч в місці ін'єкції ^b , втома, нездужання, підвищена температура ^c , озноб
	Поширено	Затвердіння у місці ін'єкції, грнноподібне захворювання ^a

^a Небажана побічна реакція

Синець у місці ін'єкції включає гематому в місці ін'єкції (нечасто, небажана побічна реакція)

^c Підвищена температура включає гарячку (дуже часто) та лихоманку $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (часто)

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки нейрозапальних розладів після вакцинації вакциною COVID 19 AstraZeneca. Причинно-наслідковий зв'язок не встановлений.

Загальний огляд результатів індійського дослідження безпеки препарату:

Препарат КОВІШЕЛД/COVISHIELD також був безпечним і добре переносився у фазі II/III клінічного вивчення в Індії. Проміжний аналіз включав дані всіх 1600 учасників, які отримали першу дозу [1200 у групі КОВІШЕЛД/COVISHIELD, 100 у групі вакцини Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 та 300 у групі плацебо]. Цей проміжний аналіз включає дані, зібрані до 14 грудня 2020 року про всіх 1600 учасників, які отримали першу дозу, та 1577 учасників, які отримали другу дозу.

Демографічні характеристики, як правило, були подібними серед учасників всіх трьох груп. Загалом серед учасників, які отримували КОВІШЕЛД/COVISHIELD, 87,33% були у віці від 18 до 59 років, а 12,67% - у віці 60 років і старше.

Загалом частота виникнення обумовлених реакцій (реакції на місці ін'єкції, такі як біль, чутливість, почервоніння, відчуття тепла, свербіж, набряклість і затвердіння; і системні реакції, які включають лихоманку, озноб, втома, нездужання, головний біль, артралгію та міалгію), небажаних побічних реакцій та

194

серйозних побічних реакцій (СПР) були порівнянними у досліджуваних та контрольних групах. Досліджувана вакцина не спричиняла причинно-наслідкового зв'язку з СПР.

4.9 Передозування

Досвід передозування обмежений.

Специфічного лікування передозування вакциною проти коронавірусу ChAdOx1 nCoV-19 (рекомбінантною) немає. У разі передозування пацієнта слід спостерігати та, відповідно, забезпечити симптоматичне лікування.

5 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Механізм дії

КОВШЕЛД/COVISHIELD - це одновалентна вакцина, що складається з одного рекомбінантного, реплікаційно-дефектного адеповірусного вектора шимпанзе (ChAdOx1), що кодує S глікопротеїн SARS-CoV-2. Після введення S глікопротеїн SARS-CoV-2 експресується місцево стимулюючи нейтралізуючі антитіла та клітинні імунні реакції.

Дані про ефективність та імуногенність за результатами закордонних досліджень:

Клінічна ефективність

Проміжний аналіз зведених даних щодо COV001, COV002, COV003 та COV005

Вакцина COVID-19 AstraZeneca [ChAdOx1 nCoV-19 вакцина проти коронавірусу (рекомбінантна)] була оцінена на основі проміжного аналізу зведених даних чотирьох поточних рандомізованих, сліпих, контрольованих досліджень: дослідження фази I/II, COV001 (NCT04324606), у здорових дорослих людей від 18 до 55 років у Великобританії; дослідження фази II/III, COV002 (NCT04400838), у Великобританії у дорослих ≥ 18 років (включаючи людей похилого віку); дослідження фази III, COV003 (ISRCTN89951424), у Бразилії у дорослих ≥ 18 років (включаючи людей похилого віку); та дослідження фази I/II, COV005 (NCT04444674), у дорослих у віці від 18 до 65 років у Південній Африці. Дослідження виключали учасників з анафілаксією або набряком Квінке; важкими та/або неконтрольованими серцево-судинними, шлунково-кишковими, печінковими, нирковими, ендокринними/метаболічними захворюваннями та неврологічними захворюваннями; а також учасників з імунодепресією. У дослідженнях COV001 та COV002 були дозволені запатентовані сезонні щеплення проти грипу та пневмококів (принаймні за 7 днів до або після введення досліджуваної вакцини). За всіма учасниками планується спостерігати протягом 12 місяців для оцінки безпеки та ефективності проти хвороби COVID-19.

На основі заздалегідь визначених критеріїв проміжного аналізу ефективності COV002 та COV003 перевищили поріг ≥ 5 вірусологічно підтверджених випадків COVID-19 на одне дослідження і, отже, внесли свій вклад в аналіз ефективності; COV001 та COV005 були виключені.

У зведеному аналізі ефективності (COV002 та COV003) учасники віком ≥ 18 років отримували дві дози вакцини COVID-19 AstraZeneca (N = 5 807) або контрольний пренарат (менінгококова вакцина або фізіологічний розчин) (N = 5 829). Через логістичні обмеження інтервал між введенням дози 1 та дози 2 коливався від 4 до 26 тижнів.

Демографічні показники вихідних показників були добре врівноважені для вакцини COVID-19 AstraZeneca та контрольних груп лікування. Загалом серед учасників, які отримували вакцину COVID-19 AstraZeneca, 94,1% учасників були віком від 18 до 64 років (5,9% з них - у віці 65 років і старше); 60,7% виробовуваних були жінками; 82,8% були білими, 4,6% азіатами та 4,4% чорношкірими. Загалом 2 070 (35,6%) учасників мали принаймні одне раніше виявлене супутнє захворювання (визначається як ІМТ ≥ 30 кг/м², серцево-судинні розлади, респіраторні захворювання або діабет). На момент проміжного аналізу середня тривалість подальшого спостереження після введення дози 1 та дози 2 становила 132 дні та 63 дні відповідно.

194

Остаточне визначення випадків COVID-19 було прийняте експертною комісією, яка також визначила тяжкість захворювання відносно до шкали клінічного перебігу захворювання ВООЗ. Загалом у 131 учасника вірусологічно підтверджено SARS-CoV-2 (за допомогою тестів, заснованих на ампліфікації нуклеїнових кислот) COVID-19, що виникав упродовж ≥ 15 днів після введення другої дози з принаймні одним симптомом COVID-19 (об'єктивна лихоманка (визначається як температура $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), кашель, задишка, втрата нюху або втрата смаку) і не було ознак попереднього інфікування SARS-CoV-2. Вакцина COVID-19 AstraZeneca значно зменшила частоту випадків захворювання на COVID-19 порівняно з контрольною групою (див. Таблицю 2а).

Таблиця 2а - Ефективність вакцини COVID-19 AstraZeneca проти COVID-19 *

Популяція	Вакцина COVID-19 AstraZeneca		Контрольна група		Ефективність вакцини% (95,84% ДІ)
	N	Кількість випадків COVID-19 ^b , n (%)	N	Кількість випадків COVID-19 ^b , n (%)	
Первинна (див. вище)	5807		5829		
Випадки COVID-19		30 (0,52)		101 (1,73)	70,42 (58,84; 80,63) ^a
Госпіталізації ^b		0		5 (0,09)	
Хвороба важкого ступеня ^c		0		1 (0,02)	
Будь-яка доза	10,014		10,000		
Випадки COVID-19 після введення дози 1		108 (1,08)		227 (2,27)	52,69 (40,52; 62,37) ^d
Госпіталізація після введення дози 1 ^b		2 (0,02) ^e		16 (0,16)	
Хвороба важкого ступеня після введення дози 1 ^c		0		2 (0,02)	

N = Кількість пацієнтів, включених до кожної групи; n = кількість пацієнтів, що мають підтвержене ускладнення; ДІ = довірчий інтервал;

* Це об'єднані дані схеми LDSD + SDSD з введенням другої дози з інтервалами введення дози від 4 до 12 тижнів. LD - низька доза, SD - стандартна доза.

^a 95,84% ДІ; ^b Класифікація ВООЗ за ступенем тяжкості ≥ 4 ; ^c Класифікація ВООЗ за ступенем тяжкості ≥ 6 ;

^d 95% ДІ; ^e Два випадки госпіталізації, що сталися на 1-ий і 10-ий день після вакцинації.

Таблиця 2б - Ефективність вакцини COVID-19 AstraZeneca проти COVID-19

Популяція	Вакцина COVID-19 AstraZeneca		Контрольна група		Ефективність вакцини% (95,84% ДІ)
	N	Кількість випадків COVID-19, n (%)	N	Кількість випадків COVID-19, n (%)	
Популяція первинного аналізу					
Загалом (SDSD + LDSD)	5807	30 (0,52)	5829	101 (1,73)	70,42 (58,84; 80,63)
Затверджена схема введення					

199

SDSD	4440	27 (0,61)	4455	71 (1,59)	62,10 (39,96; 76,08)
<i>Дослідницький аналіз</i>					
LDSD	1367	3 (0,22)	1374	30 (2,18)	90,05 (65,84; 97,10)

N = кількість пацієнтів, включених до кожної групи; n = кількість пацієнтів, що мають підтвержене ускладнення; ДІ = довірчий інтервал; LD = низька доза; SD = стандартна доза

Таблиця 2с - Ефективність вакцин COVID-19 AstraZeneca проти COVID-19 за інтервалом між введенням доз (SDSD)

Інтервал між введенням доз	Пацієнти з ускладненнями, n (%)		Ефективність вакцин %	95% ДІ (%)	Р-значення
	AZD1222 n / N (%)	Контрольна група n / N (%)			
< 6 тижнів	9 / 1702 (0.53)	19 / 1698 (1.12)	53.28	(-3.21, 8.86)	0,060
6-8 тижнів	5 / 562 (0.88)	9 / 521 (1.73)	51.08	(-45.57, 3.56)	0,199
9-11 тижнів	9 / 1056 (0.85)	24 / 1110 (2.16)	60.55	(15.23, 81.64)	0,017
≥ 12 тижнів	4 / 1120 (0.36)	19 / 1126 (1.69)	78.79	(37.63, 92.79)	0,005

Рівень захисту, отриманий від одноразової дози вакцини COVID-19 AstraZeneca, оцінювали в дослідницькому аналізі, який включав учасників, які отримали одну дозу. Пацієнти були перевірені аналізом в самий ранній момент часу, коли вони отримували другу дозу або через 12 тижнів після введення дози 1. У цій популяції ефективність вакцини з 22 дня після введення дози 1 становила 73,00% (95% ДІ: 48.79; 85.76 [Вакцина COVID-19 AstraZeneca 12/7,998 у порівнянні з контрольною групою 44/7,982]).

Дослідницькі аналізи показали, що підвищена імуногенність була пов'язана з довшим інтервалом введення доз (див. Таблицю імуногенності 3). В даний час ефективність демонструється з більшою достовірністю для інтервалів введення доз від 8 до 12 тижнів і спостерігається аналогічна тенденція щодо ефективності. Дані для інтервалів більше 12 тижнів обмежені.

Учасники, які мали одне або кілька супутніх захворювань, демонстрували ефективність вакцини 73,43% [95% ДІ: 48.49; 86.29]; 11 (0,53%) у порівнянні з 43 (2,02%) для вакцини COVID 19 AstraZeneca (N = 2070) та контрольної групи (N = 2 113) відповідно; що було подібним до ефективності вакцини, що спостерігається у загальній популяції.

Кількість випадків COVID-19 (2) у 660 учасників ≥ 65 років була занадто малою, щоб зробити висновки щодо ефективності. Однак у цій субпопуляції наявні дані про імуногенність, див. нижче.

Імуногенність

Після щеплення вакциною COVID-19 AstraZeneca у учасників, які на початку дослідження були серонегативними, сероконверсія (виміряна кратним збільшенням ≥ 4 рази від початкового рівня S-зв'язуючих антитіл) була продемонстрована у ≥ 98% учасників через 28 днів після введення першої дози та > 99% через 28 днів після введення другої. Вищі S-зв'язуючі антитіла спостерігались із збільшенням інтервалу введення доз (Таблиця 3).

Як правило, подібні тенденції спостерігались між аналізами нейтралізуючих антитіл та S-зв'язуючих антитіл. Імунологічний корелят захисту не встановлений; отже, рівень імунної відповіді, що забезпечує захист від COVID-19, невідомий.

Таблиця 3 - Відновить S-зв'язуючих антитіл SARS CoV-2 на вакцину COVID-19 AstraZeneca ^{a, b}

Понуляція	Початковий рівень	28 днів після введення дози 1	28 днів після введення дози 2
	GMT (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)	GMT (95% ДІ)
Загалом	(N=882) 57.18 (52.8, 62.0)	(N=817) 8386.46 (7758.6, 9065.1)	(N=819) 29034.74 (27118.2, 31086.7)
<i>Інтервал між введенням доз</i>			
< 6 тижнів	(N=481) 60.51 (54.1, 67.7)	(N=479) 8734.08 (7883.1, 9676.9)	(N=443) 22222.73 (20360.50, 24255.3)
6-8 тижнів	(N=137) 58.02 (46.3, 72.6)	(N=99) 7295.54 (5857.4, 9086.7)	(N=116) 24363.10 (20088.5, 29547.3)
9-11 тижнів	(N=110) 48.79 (39.6, 60.1)	(N=87) 7492.98 (5885.1, 9540.2)	(N=106) 34754.10 (30287.2, 39879.8)
≥ 12 тижнів	(N=154) 52.98 (44.4, 63.2)	(N=152) 8618.17 (7195.4, 10322.3)	(N=154) 63181.59 (55180.1, 72343.4)

N = кількість пацієнтів, включених до кожної групи; GMT = середній геометричний титр; ДІ = довірчий інтервал; S = спайковий білок

^a Імунна відповідь, оцінена за допомогою мультинлексного імунологічного аналізу. ^b у осіб, які отримали дві рекомендовані дози вакцини.

Імунна відповідь, що спостерігалась у учасників з одним або кількома супутніми захворюваннями, відповідала загальній понуляції.

Високі показники сероконверсії спостерігалися у літніх людей (≥ 65 років) після першої (97,8% [N = 136, 95% ДІ: 93,7; 99,5]) та другої рекомендованої дози (100,0% [N = 111, 95% ДІ: 96,7; не встановлено]).

Збільшення S-зв'язуючих антитіл було чисельно нижчим для учасників ≥65 років (28 днів після введення другої дози: GMT = 20 727,02 [N = 116, 95% ДІ: 17 646,6; 24 345,2]) порівняно з учасниками віком 18-64 років (через 28 днів після введення другої дози: GMT = 30 695,30 [N = 703, 95% ДІ: 28 496,2; 33 064,1]).

Більшість учасників ≥65 років мали інтервал між введенням доз <6 тижнів, що, можливо, сприяло чисельно нижчим титрам.

У учасників із серологічними ознаками попередньої інфекції SARS-CoV-2 на початковому рівні (GMT = 13 137,97 [N = 29; 95% ДІ: 7 441,8; 23 194,1]) титри S-антитіл досягли максимуму через 28 днів після введення дози 1 (GMT = 175 120,84 [N = 28; 95% ДІ: 120 096,9; 255 354,8]).

Специфічні для спайкового білка відповіді Т-клітин, виміряні за допомогою аналізу методом імуноферментних плям IFN-γ (ELISpot), індукуються після введення першої дози вакцини COVID-19 AstraZeneca. Вони не піднімаються далі після введення другої дози.

Дані про імуногенність за результатами індійського дослідження:

Середні геометричні титри (GMT) антитіл IgG проти спайкового білка (S) були порівняними між групами на початковому рівні – у 1-й день. Середні геометричні титри значно зростали після введення кожної дози вакцини в обох групах і були порівняними. На 57-ий день в обох групах спостерігалась 100% сероконверсія. Дані імуногенності вказують на те, що препарат COVISHIELD є порівняним за титрами антитіл IgG до спайкового білка S та рівнями сероконверсії з вакциною Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 (див. Таблиці 4 та 5).

Таблиця 4 Короткий огляд антитіл IgG до спайкового білка S

Момент часу	Статистика	COVISHIELD (N=291) n (%)	Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 (N=97) n (%)
Початковий рівень	n	291	97
	GMT	95.4	80.7
	95% ДІ	(77.8, 117.0)	(59.0, 110.4)
Візит 3 – 29й день (+14)	n	289	97
	GMT	9988.1	6738.5
	95% ДІ	(8395.0, 11883.7)	(4880.4, 9304.1)
Візит 4 – 57й день (+14)	n	140	46
	GMT	33331.6	33263.6
	95% ДІ	(27756.0, 40027.2)	(24383.1, 45378.3)

Таблиця 5 Короткий огляд частки учасників із сероконверсією на антитіла IgG до спайкового білка S

Момент часу	COVISHIELD (N=291) n (%) 95% ДІ	Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 (N=97) n (%) 95% ДІ
Візит 3 – 29й день (+14)	279 (96.5) (93.7, 98.3)	89 (91.8) (84.4, 96.4)
Візит 4 – 57й день (+14)	140 (100.0) (97.4, 100.00)	46 (100.0) (92.3, 100.0)

5.2 Фармакокінетичні властивості

Не визначено.

5.3 Доклінічні дані про безпеку

Дослідження токсичності та місцевої переносимості

Неклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людей на основі стандартного дослідження токсичності введення повторних доз. На даний момент дослідження на тваринах щодо потенційної репродуктивної та онтогенетичної токсичності ще не завершені.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

- L-гістидин
- L-гістидину гідрохлорид
- Магнію хлорид
- Полісорбат 80
- Етанол
- Сахароза
- Натрію хлорид
- Динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА)
- Вода для ін'єкцій

(Назви неактивних речовин можуть відрізнятися залежно від географічного регіону)

6.2 Нееумісність

За відсутності досліджень сумісності, цю вакцину не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

6.3 Термін придатності

Термін придатності вакцин вказаний на етикетці та упаковці.

Після відкриття багатодозові флакони слід використати якомога швидше та протягом 6 годин, зберігаючи при температурі від + 2°C до + 25°C. Усі відкриті багатодозові флакони препарату КОВІШЕЛД/COVISHIELD слід викинути наприкінці сеансу імунізації або протягом шести годин, залежно від того, що настане раніше.

6.4 Особливі заходи щодо зберігання

Зберігати в холодильнику (від + 2°C до + 8°C).

Не заморожувати. Захищати від світла. Викинути, якщо вакцина була заморожена.

Відкритий багатодозовий флакон

Умови зберігання після першого відкриття лікарського засобу див. у розділі 6.3.

6.5 Вид та вміст контейнера

Препарат КОВІШЕЛД/COVISHIELD істачається у вигляді готової для використання рідини у багатодозових флаконах із гумовою пробкою та однодозових флаконах у іоданих нижче формах:

1 доза - 0,5 мл на флакон

2 дози - 1 мл на флакон

5 доз - 2,5 мл на флакон

10 доз - 5 мл на флакон

20 доз - 10 мл на флакон

6.6 Інструкції з використання, новодження та утилізації

Введення

КОВІШЕЛД/COVISHIELD – це прозорий або злегка непрозорий розчин, що має безбарвний або злегка коричневий колір. Перед введенням вакцину слід перевірити візуально та викинути, якщо спостерігається наявність твердих частинок або відмінності в описаному вигляді.

Не струшуйте флакон.

Кожна доза вакцини 0,5 мл набирається у шприц для ін'єкцій, який вводиться внутрішньом'язово.

Використовуйте окрему стерильну голку та шприц для кожної людини. Якщо рідина залишилася у флаконі після забору остаточної дози, це є варіантом норми.

Вакцина не містить консервантів. Для забору дози для введення слід застосовувати асептичний метод.

Після відкриття багатодозові флакони слід використовувати якомога швидше та протягом 6 годин при температурі від + 2°C до + 25°C. Утилізуйте будь-яку невикористану вчасно вакцину.

Для полегшення можливості відстежувати походження вакцини для кожного реципієнта повинні реєструватися назва та номер партії введеного препарату.

Утилізація

Препарат КОВІШЕЛД/COVISHIELD містить генетично модифіковані організми (ГМО). Будь-яку невикористану вакцину або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог. Розлиті речовини слід дезінфікувати відновленим противірусним дезінфікуючим засобом (наприклад, дезінфікуючим засобом на основі хлорексиду водню).

Дата перегляду: 01/2021

/логотип/ *Вироблено:*

СЕРУМ ІНСТІТЮТ ОФ ІНДІА ПВТ. ЛТД.

