**Prevod Uputstva za lek ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) COVISHIELD,** **koje je odobreno u Indiji u okviru postupka registracije preparata, namenjenih za upotrebu u uslovima pretnje od nastanka, pojave i otklanjanja vanrednih situacija, za potrebe uvoza i primene ove vakcine u Republici Srbiji na osnovu uvozne dozvole broj 515-07-00209-21-001 od 19.02.2021. godine.**

**Za prevod i sadržaj ovog Uputstva odgovoran je** **Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“.**

**U okviru ovog prevoda navedene su određene napomene za Republiku Srbiju (uokvirene, sa navodom „Napomene RS“).**

**Za sve dodatne informacije možete se obratiti Institutu za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“**  Vojvode Stepe 450, 11152  Beograd | |  | | --- | | **Prijavljivanje neželjenih reakcija** |   Telefon: +381113953700  Fax: +381112468883  e-mail: office@torlak.rs |

**SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.  
Cyrus Poonawalla Group  
Korporativni pogon**

**Format**

Naslov Format izgleda

Format br. 2002-0001-F0003-000

Datum stupanja na snagu 9.11.2020. Strana br. 1 od 2

Za upotrebu samo kod registrovanog medicinskog radnika ili u bolnici ili laboratoriji.

**ChAdOx1 nCoV- 19 vakcina protiv koronavirusa (Rekombinant)  
COVISHIELD**

**NAZIV MEDICINSKOG PROIZVODA COVISHIELD**

ChAdOx1 nCoV- 19 vakcina protiv koronavirusa (Rekombinant)

**KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

ChAdOx1 nCoV- 19 vakcina protiv koronavirusa (Rekombinant) 5 x 1010 čestica virusa (vp)

\*Rekombinant, replikaciono-deficitaran vektor adenovirusa šimpanze koji enkodira glikoprotein šiljka (S) SARS-CoV-2 Proizveden u genetski modifikovanom ljudskom embrionskom bubregu (HEK) 239 ćelije.

Ovaj proizvod sadrži genetski modifikovane organizme (GMO). Za ceo spisak ekscipijenata, videti odeljak 6.1.

I **COVISHIELD** (koji proizvodi Serum Institute of India Pvt. Ltd.) i COVID-19 VaccineAstraZeneca (koji proizvodi AstraZeneca) su ChAdOx1 nCoV- 19 vakcine protiv koronavirusa (Rekombinant).

**FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za ubrizgavanje

Rastvor je bezbojan ili blage braon boje, bistar do blago mutan, i bez čestica, sa pH od 6,6.

**KLINIČKE POJEDINOSTI**

* 1. **Terapeutske indikacije**

**COVISHIELD** je predviđen za aktivnu imunizaciju lica od 18 godina i starijih radi sprečavanja bolesti koronavirus 2019. (COVID-19).

* 1. **Posologija i metod davanja**

Posologija

**COVISHIELD** vakcinacija sastoji se od dve razdvojene doze od kojih svaka ima 0,5 ml. Druga doza treba da se da u periodu između 4 i 12 nedelja od primanja prve doze (videti odeljak 5.1).

Preporučuju se da lica koja prime prvu dozu **COVISHIELD-a** završe vakcinaciju sa **COVISHIELD-om** (videti odeljak 4.4).

Napomena RS

Mesta na kojima se vrši vakcinacija u Republici Srbiji određuju se u skladu sa nacionalnim propisima za sprovođenje imunizacije.

Posebne grupe

*Stari*

Efikasnost i bezbednosni podaci su trenutno ograničeni na pojedince od 65 godina i starije (videti odeljke 4.8 i 5.1). Nije potrebna doza korekcije za starija lica od 65 i više godina.

*Deca*

Bezbednost i efikasnost **COVISHIELD-a** kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina) još nije utvrđena. Nisu dostupni podaci.

Metod davanja

**COVISHIELD** je samo za intramuskularnu (IM) injekciju, idealno u deltoidni mišić. Za instrukcije za davanje, pogledati odeljak 6.6.

Napomena RS

Davanje vakcinisanom licu ili njegovom staratelju dokumenta o vakcinaciji sa podsetnikom o primeni druge doze vakcine vršiće se u skladu sa nacionalno određenim zahtevima u Republici Srbiji u vezi sa ovom imunizacijom.

Napomena RS

Beleženje i evidenciju podataka o sprovedenoj vakcinaciji vakcinom ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) COVISHIELD će se vršiti u skladu sa nacionalno određenim zahtevima u Republici Srbiji u vezi sa ovom imunizacijom.

* 1. **Kontraindikacije**

Hipersenzitivnost na aktivne supstance ili bilo koji od ekscipijenata navedenih u odeljku 6.1.

* 1. **Posebna upozorenja i posebne mere predostrožnosti za upotrebu**

Hipersenzitivnost

Kao i sa svim vakcinama koje se ubrizgavaju, odgovarajući medicinski tretman i nadzor uvek treba da budu spremni u slučaju anafilaktičke pojave nakon davanja vakcine.

Aktuelne bolesti

Kao i u slučaju svih ostalih vakcina, davanje **COVISHIELD-a** treba da se odloži kod pojedinaca koji imaju akutna, ozbiljna febrilna oboljenja. Međutim, manja infekcija, kao što je prehlada, i/ili slabija temperatura ne treba da odlože vakcinaciju.

Trombocitopenija i koagulacioni poremećaji

Kao i sve ostale intramuskularne injekcije, **COVISHIELD** treba da se daje pažljivo pojedincima s trombocitopenijom, bilo kojim koagulacionim poremećajem ili licima na antikoagulacionoj terapiji, jer krvarenje ili modrice mogu da se pojave nakon intramuskularnog davanja vakcine kod tih pojedinaca.

Imunokompromitovani pojedinci

Nije poznato da li pojedinci sa oslabljenim odgovorom imunog sistema, uključujući lica koja primaju imunosupresante kao terapiju, imaju isti odgovor na režim vakcinacije kao imunokompetentna lica. Imunokompromitovani pojedinci mogu imati relativno slabiji odgovor imunog sistema na režim vakcinacije.

Trajanje i nivo zaštite

Trajanje zaštite još nije ustanovljeno.

Kao i sa svakom vakcinom, vakcinacija COVISHIELD-om možda neće zaštiti sve primaoce vakcine (videti odeljak 5.1).

Zamenljivost

Nema podataka o korišćenju vakcine protiv koronavirusa ChAdOx1 nCoV- 19 (Rekombinant) na licima koja su prethodno primila delimične serije drugih vakcina protiv COVID-19.

* 1. **Interakcija sa drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije**

Nisu rađene studije o interakciji.

Davanje **COVISHIELD-a** posle ostalih vakcina nije proučeno (videti odeljak 5.1).

* 1. **Plodnost, trudnoća i laktacija**

Plodnost

Preliminarne studije na životinjama ne pokazuju direktno ili indirektno neželjeno dejstvo na plodnost.

Trudnoća

Postoji ograničeno iskustvo sa korišćenjem ChAdOx1 nCoV-19 vakcina protiv koronavirusa (Rekombinant) kod trudnica. Preliminarne studije na životinjama ne pokazuju direktno ili indirektno neželjeno dejstvo na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaje ili postnatalni razvoj; definitivne studije na životinjama još nisu okončane. Puna relevantnost studija na životinjama za rizik po ljude vakcina protiv COVID-19 tek treba da se utvrdi.

Davanje **COVISHIELD-a** tokom trudnoće treba se samo uzeti u obzir kada je potencijalna dobrobit veća od potencijalnih rizika po majku i fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se **COVISHIELD** izlučuje u ljudskom mleku.

* 1. **Uticaj na sposobnost vožnje i upotrebe mašina**

ChAdOx1 nCoV- 19 vakcina protiv koronavirusa (Rekombinant) nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost vožnje i upotrebe mašina. Međutim, neke od neželjenih reakcija pomenutih u odeljku 4.8 mogu privreeno da utiču na sposobnost vožnje ili upotrebe mašina.

* 1. **Nepoželjni efekti**

**Ukupni pregled bezbednosnog profila studija iz inostranstva:**

Ukupna bezbednost AstraZeneca vakcine protiv COVID-19 [ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Rekombinant)] zasnovana je na ranoj analizi sakupljenih podataka iz četiri kliničke studije sprovedene u Ujedinjenom Kraljevstvu, Brazilu i Južnoafričkoj Republici. U periodu analize, 23.745 učesnika od 18 i više godina je nasumično raspoređeno, i dobili su ili AstraZeneca vakcinu protiv COVID-19 ili kontrolnu. Od tih, 12.021 je primilo barem jednu dozu AstraZeneca vakcine protiv COVID-19. Medijana trajanja perioda do sledeće vakcinacije u AstraZeneca grupi bila je 105 dana nakon doze 1. i 62 dana nakon doze 2.

Demografske karakteristike bile su uglavnom slične kod učesnika koji su primilici AstraZeneca vakcinu protiv COVID-19 i onih koji su primili kontrolnu. Ukupno, od učesnika koji su primili AstraZeneca vakcinu protiv COVID-19, 90,3% su bili stari 18-64 godina, i 9,7% su imali 65 ili više godina. Većina ispitanika bili su beli (75,5%), 10,1% su bili crni i 3,5% su bili Azijati; 55,8% su bile žene i 44,2% muškarci.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su osetljivost mesta injekcije (>60%); bol mesta injekcije, glavobolja, umor (>50%); mialgija, malaksalost (>40%); pireksija, jeza (>30%); i artralgija, mučnina (>20%). Većina neželjenih reakcija bile su blage do srednje po ozbiljnosti, i uglavnom su prolazile za nekoliko dana od vakcinacije. Do 7. dana incidencija subjekata sa barem jednom lokalnom ili sistemskom reakcijom bila je 4% i 13%. Kada se uporedi sa prvom dozom, neželjena dejstva prijavljena nakon druge doze bili su blaži i ređe prijavljivani.

Neželjena dejstva su uglavnom bila blaža i ređe su prijavljivana kod starijih (više od 65 godina).

**Ako je potrebno, analgesični i/ili anti-piretički medicinski proizvodi (npr. proizvodi sa paracetamolom) mogu se koristiti za olakšavanje simptoma neželjenih reakcija nakon vakcinacije.**

**Neželjene reakcije na lek**

Neželjene reakcije na lek (ADR) organizuju se pomoću MedDRA sistema klasa organa (SOC). U svakom SOC, preferirani koncepti su raspoređeni po opadajućoj učestalosti, a onda pa opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost pojave neželjenih rekacija definiše se kao: vrlo česta (≥1/10); česta (≥1/100 do <1/10); neuobičajena (≥1/1,000 do <1/100); retka (≥1/10,000 do

<1/1000); vrlo retka (<1/10,000) i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

**Tabela 1 - Neželjene reakcije na lek**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA SOC** | **Učestalost** | **Neželjene reakcije** |
| Poremećaji krvnog i limfnog sistema | Neuobičajeno | Limfadenopatija |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Neuobičajeno | Smanjeni apetit |
| Poremećaji nervnog sistema | Vrlo često | Glavobolja |
| Neuobičajeno | Vrtoglavica |
| Gastrointestinalni poremećaji | Vrlo često | Mučnina |
|  | Često | Povraćanje |
|  | Neuobičajeno | Bol u abdomenu |
| Poremećaju kože i potkožni poremećaji | Neuobičajeno | Hiperhidroza, pruritus, osip |
| Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva | Vrlo često | Mialgija, artralgija |
| Opšti poremećaji i stanje mesta ubrizgavanja | Vrlo često | Osetljivost mesta injekcije, bol na mestu injekcije, toplina na mestu injekcije, eritema na mestu injekcije, pruritus na mestu injekcije, otok mesta injekcije, modrica na mestu injekcije, zamor, malaksalost, pireksija, jeza |
| Često | Induracija mesta injekcije, bolest nalik gripu |

a Neželjena dejstva

b Modrost mesta injekcije uključuje hematome na mestu injekcije (neuobičajeno, neželjena reakcija)

c Pireksija obuhvata grozničavost (vrlo često) i temperaturu ≥38°C (često)

Vrlo retki slučajevi neuroinflamatornih poremećaja su prijavljeni nakon vakcinacije s AstraZeneca vakcinom protiv COVID-19. Kauzalni odnos nije utvrđen.

Napomena RS:

Neželjene događaje nakon imunizacije, uključujući imunizaciju vakcinama protiv COVID-19, zdravstveni radnici treba da prijavljuju u skladu sa „Pravilnikom o prijavljivanju zaraznih bolesti i posebnih zdravstvenih pitanja („Sl. Glasnik RS“, br. 44/2017 i 58/2018) i „Uputstvom za nadzor nad neželjenim događajima nakon imunizacije“.

Naziv i broj serije primenjene vakcine mora da bude jasno zabeležen u medicinskoj dokumentaciji pri sprovođenju vakcinacije.

Naziv i broj serije primenjene vakcine mora da bude jasno naveden i pri svakoj prijavi neželjenog događaja nakon imunizacije.

Neželjenje reakcije na vakcinu ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) COVISHIELD možete da prijavite i Institutu za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“ putem sledećih podataka:

Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“ Telefon: +381113953700

Vojvode Stepe 450, 11152 Fax: +381112468883

Beograd e-mail: office@torlak.rs

**Ukupni pregled bezbednosnog profila studija studije u Indiji:**

**COVISHIELD** je takođe bio bezbedan i dobro podnet u fazi **II/III** kliničke studije u Indiji. Rana analiza obuhvatila je podatke svih 1600 učesnika koji su primili prvu dozu [1200 u **COVISHIELD** grupi, 100 u Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 grupi i 300 u placebo grupi]. Ova rana analiza obuhvata podatke sakupljene do 14. decembra 2020. svih 1600 učesnika koji su primili prvu dozu i 1577 učesnika koji su primili drugu dozu.

Demografske karakteristike su generalno slične kod svih učesnika u tri grupe. Ukupno, od učesnika koji su primili **COVISHIELD**, 87,33% su bili stari 18-59 godina, i 12,67% su imali 60 ili više godina.

Ukupno, incidencija očekivanih reakcija (reakcije na mestu injekcije kao što su bol, osetljivost, crvenilo, toplina, svrab, nadutost i induracija; i sistemske reakcije koje obuhvataju temperaturu, jezu, zamor, malaksalost, glavobolju, artralgiju i mijalgiju), neželjenih reakcija i ozbiljnih neželjenih slučajeva (SAE) bila je uporediva u grupi studije i kontrolnim grupama. Nije bilo kauzalno povezanih SAE koja je izazvala studijska vakcina.

* 1. **Predoziranje**

Iskustvo sa predoziranjem je ograničeno.

Ne postoji poseban tretman za predoziranje ChAdOx1 nCoV-19 vakcina protiv koronavirusa (Rekombinant). U slučaju predoizranja, lice treba da bude pod nadzorom i treba mu pružiti simptomatski tretman na odgovarajući način.

**FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

* 1. **Farmakološka svojstva**

Mehanizam funkcionisanja

**COVISHIELD** je monovalentna vakcina koja se sastoji od pojedinačnog rekombinanta, replikaciono-deficitarnog vektora adenovirusa šimpanze koji enkodira glikoprotein šiljka (S) SARS-CoV-2 Nakon davanja, S glikoprotein SARS-CoV-2 se izražava lokalno, stimulišući neutrališući imuni odgovor antitela i ćelija.

**Efikasnost i podaci o imunogenosti iz inostranih studija:**

Klinička efikasnost

*Rana analiza skupnih podataka iz COV001, COV002, COV003, i COV005*

AstraZeneca vakcina protiv koronavirusa [ChAdOx1 nCoV-19 vakcina protiv koronavirusa (Rekombinant)] evaluirana je na osnovu rane analize skupnih podataka iz četiri tekuće randomizirane, „oslepljene“, kontrolisane studije: studije faze I/II, COV001 (NCT04324606), sa zdravim odraslima od 18 do 55 godina u UK; studije faze II/III, COV002 (NCT04400838), sa odraslima od 18 i više godina (uključujući stare) u UK; studije faze III, COV003 (ISRCTN89951424), sa odraslima od 18 i starijim (uključujući stare) u Brazilu; i studije faze I/II, COV005 (NCT04444674), sa odraslima od 18 do 65 godina u Južnoafričkoj Republici. Studije su izuzele učesnike sa istorijatom anafilaksije ili angioedeme; ozbiljnih i/ili nekontrolisanih kardiovaskularnih, gastrointestinalnih, bolesti jetre, renalnih, endokrinalnih/metaboličkih bolesti i neurološkib bolesti; kao i onih sa imunosupresijom. U studijama COV001 i COV002, licencirane sezonske vakcine za grip i pneumokoke su odobrene (barem 7 dana pre ili posle studijske vakcine). Planira se da se prate svi učesnici do 12 meseci, radi procene bezbednosti i efikasnosti protiv bolesti COVID-19.

Na osnovu unapred definisanih kriterijuma za ranu analizu efikasnosti, COV002 i COV003 prešli su prag od ≥5 virološki povrđenih COVID-19 slučajeva po studiji i time su doprineli analizi efikasnosti; COV001 i COV005 su isključene.

U skupnoj analizi efikasnosti (COV002 i COV003), učesnici od 18 i više godina primili su dve doze AstraZeneca vakcine protiv COVID-19 (N=5,807) ili kontrolnu (vakcinu protiv meningokoka ili slan rastvor) (N=5,829). Zbog logističkih ograničenja, interval između doze 1 i doze 2 varirao je od 4 do 26 nedelja.

Osnovni demografski faktori su dobro balansirani između grupe koja je primila AstraZeneca vakcinu protiv COVID-19 i grupe koja je primila kontrolni tretman. Ukupno, kod učesnika koji su primili AstraZeneca vakcina protiv COVID-19, 94,1% učesnika bili su stari od 18 do 64 godine (5,9% 65 godina i stariji); 60,7% ispitanika bili su žene; 82,8% bili su beli, 4,6% bili su Azijati, i 4,4% bili su crni. Ukupno 2.070 (35.6%) učesnika imalo je bar jedan postojeći komorbiditet (definisan kao BMI ≥ 30 kg/m2, kardiovaskularni poremećaj, respiratorno oboljenje ili dijabetes). U vreme rane analize, medijane vremena nakon doze 1. i nakon doze 2. bile su 132 dana i 63 dana.

Konačno određivanje slučajeva COVID-19 obavio je komitet za procenu, koji je takođe evaluirao ozbiljnost bolesti u skladu sa skalom kliničke progresije SZO. Kod ukupno 131 učesnika je virološki potvrđen SARS-CoV-2 (pomoću testova amplifikacije nukleinske kisleine) COVID-19 koji je nastupio ≥15 nakon druge doze sa barem jednim simptomom COVID-19 (objektivna temperatura (definisana kao ≥37.8ºC), kašalj, kratak dah, anosmija ili ageusija) i nisu imali dokaze o prethodnoj infekciji SARS-CoV-2. AstraZeneca vakcina protiv COVID-19 značajno je umanjila incidenciju COVID-19 u odnosu na kontrolnu (videti Tabelu 2a).

**Tabela 2a - Efikasnost AstraZeneca vakcine protiv COVID-19\***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Populacija** | **Vakcina protiv COVID-19 AstraZeneca** | | **Kontrola** | | **Efikasnost vakcine % (95,84% CI)** |
| **N** | **Broj slučajeva COVID-19**  **n (%)** | **N** | **Broj slučajeva COVID-19**  **n (%)** |
| ***Primarna (videti iznad)*** | 5807. |  | 5829. |  |  |
| COVID-19 slučajevi |  | 30 (0,52) |  | 101 (1,73) | 70,42.  (58.84, 80.63)a |
| Hospitalizacija b |  | 0. |  | 5 (0,09) |  |
| Ozbiljna bolest |  | 0. |  | 1 (0,02) |  |
| ***Bilo koja doza*** | **10.014.** |  | **10.000.** |  |  |
| Slučajeva COVID-19 nakon doze 1. |  | 108 (1,08) |  | 227 (2,27) | 52,69.  (40.52, 62.37)d |
| Hospitalizacija nakon doze 1b |  | 2 (0,02)e |  | 16 (0,16) |  |
| Ozbiljna bolest nakon doze 1c |  | 0. |  | 2 (0,02) |  |

N = broj subjekata obuhvaćenih svakom grupom; n = broj subjekata koji su imali potvrđen slučaj; CI = interval poverenja doza;

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Population** | **Vakcina protiv COVID-19 AstraZeneca** | | **Kontrola** | | **Efikasnost vakcine % (95,84% CI)** |
| **N** | **Broj slučajeva COVID-19**  **n (%)** | **N** | **Broj slučajeva COVID-19**  **n (%)** |
| ***Primarna (videti iznad)*** | 5807. |  | 5829. |  |  |
| COVID-19 slučajevi |  | 30 (0,52) |  | 101 (1,73) | 70,42.  (58.84, 80.63)a |
| Hospitalizacija b |  | 0. |  | 5 (0,09) |  |
| Ozbiljna bolest |  | 0. |  | 1 (0,02) |  |
| ***Bilo koja doza*** | **10.014.** |  | **10.000.** |  |  |
| Slučajeva COVID-19 nakon doze 1. |  | 108 (1,08) |  | 227 (2,27) | 52,69.  (40.52, 62.37)d |
| Hospitalizacija nakon doze 1b |  | 2 (0,02)e |  | 16 (0,16) |  |
| Ozbiljna bolest nakon doze 1c |  | 0. |  | 2 (0,02) |  |

\* Ovo su skupni podaci LDSD+SDSD režima sa drugom dozom datom nakon intervala od 4 do 12 nedelja. LD - niska doza, SD - standardna doza.

a 95,84% CI; b SZO ocena ozbiljnosti ≥4; c SZO ocena ozbiljnosti ≥6; d 95% CI; e Dva slučajeva hospitalizacije desili su se 1. i 10. dana nakon vakcinacije.

**Tabela 2b - Efikasnost AstraZeneca vakcine protiv COVID-19**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Populacija** | **Vakcina protiv COVID-19 AstraZeneca** | | **Kontrola** | | **Efikasnost vakcine % (95,84% CI)** |
| **N** | **Broj slučajeva COVID-19**  **n (%)** | **N** | **Broj slučajeva COVID-19**  **n (%)** |
| ***Primarna analiza populacije*** | | | | | |
| Ukupno  (SDSD + LDSD) | 5807. | 30 (0,52) | 5829. | 101 (1,73) | 70,42.  (58,84, 80,63) |
| ***Režim za licenciranje*** | | | | | |
| SDSD | 4440. | 27 (0,61) | 4455. | 71 (1,59) | 62,10.  (39,96, 76,08) |
| ***Istražna analiza*** | | | | | |
| LDSD | 1367. | 3 (0,22) | 1374. | 30 (2,18) | 90,05.  (65,84, 97,10) |

N = broj subjekata obuhvaćenih svakom grupom; n = broj subjekata koji su imali potvrđen slučaj; CI = interval poverenja; LD = Niska doza; SD = Standardna doza

**Tabela 2c - Efikasnost AstraZeneca vakcine protiv COVID-19 po intervalu doza (SDSD)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Interval doza** | **Učesnici sa slučajevima, n (%)** | | **Efikasnost vakcine**  **%** | **95% CI (%)** | **P-vrednost** |
| AZD1222  n / N (%) | Kontrolni n / N (%) |
| < 6 nedelja | 9 / 1702 (0,53) | 19 / 1698 (1,12) | 53,28. | (-3,21, 8,86) | 0,060. |
| 6-8 nedelja | 5 / 562 (0,88) | 9 / 521 (1,73) | 51,08. | (-45,57, 3,56) | 0,199. |
| 9-11 nedelja | 9 / 1056 (0,85) | 24 / 1110 (2,16) | 60,55. | (15,23, 81,64) | 0,017. |
| ≥ 12 nedelja | 4 / 1120 (0,36) | 19 / 1126 (1,69) | 78,79. | (37,63, 92,79) | 0,005. |

Nivo zaštite koji se dobije od jedne doze AstraZeneca vakcine protiv COVID-19 je ispitan u istražnoj analizi koja je obuhvatila učesnike koji su primili jednu dozu. Učesnici su isključeni iz analize najranije kada prime drugu dozu, ili 12 nedelja nakon doze 1, u zavisnosti šta je došlo prvo. U ovoj populaciji, efikasnost vakcine od 22 dana nakon doze 1 bila je 73,00% (95% CI: 48,79; 85,76 [COVID-19 VaccineAstraZeneca 12/7,998 vs kontrolno 44/7,982]).

Istražna analiza pokazala da je povećana imunogenost povezana sa većim intervalom između doza (videti tabelu imunogenosti 3). Efikasnost se trenutno demonstrira sa više pouzdanosti za intervale doza od 8 do 12 nedelja, sa sličnim trendom za efikasnost. Podaci za intervale duže od 12 nedelja su ograničeni.

Učesnici koji su imali jedan ili više komorbiditeta imali su efikasnost vakcine od 73,43% [95% CI: 48,49; 86,29]; 11 (0,53%) vs 43 (2,02%) za AstraZeneca vakcinu protiv COVID 19 (N=2,070) i kontrolno (N=2,113); što je slično efikasnosti vakcine primećenoj u ukupnoj populaciji.

Broj slučajeva COVID-19 (2) u 660 učesnika starih 65 godina ili više bio je prenizak za donošenje zaključka o efikasnosti. Međutim, u ovoj podgrupi populacije, dostupni su podaci o imunogenosti, pogledati ispod.

Imunogenost

Nakon vakcinacije sa AstraZeneca vakcinom protiv COVID-19, kod učesnika koji su u osnovi bili seronegativni, serokonverzija (meri se kao ≥4-struko povećanje u odnosu na osnovne vrednosti S-vezivnih anti-tela) demonstrirana je na nivou od ≥98% kod učesnika 28 dana posle prve doze i >99% 28 dana posle druge. Viši nivo S-vezivnih anti-tela primećen je u slučaju povećanja intervala doza (tabela 3).

Generalno slični trendovi primećeni su kod analiza neutrališućih antitela i S-vezivnih antitela. Imunološka povezanost zaštite nije ustanovljena; zato, nivo odgovora imunog sistema koji pruža zaštitu od COVID-19 je nepoznat.

**Tabela 3 – Odgovor SARS CoV-2 S-vezujućih anti-tela na AstraZeneka vakcinu protiv COVID-19 a, b**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Population** | **Osnovna vrednost** | **28 dana nakon doze 1.** | **28 dana nakon doze 2.** |
| **GMT (95% CI)** | **GMT (95% CI)** | **GMT (95% CI)** |
| Ukupno | (N=882) | (N=817) | (N=819) |
|  | 57,18. | 8386,46. | 29034,74. |
|  | (52,8, 62,0) | (7758,6, 9065,1) | (27118,2, 31086,7) |
| ***Interval doza*** | | | |
|  | (N=481) | (N=479) | (N=443) |
| < 6 nedelja | 60,51.  (54,1, 67,7) | 8734,08.  (7883,1, 9676,9) | 22222,73.  (20360,50, 24255,3) |
|  | (N=137) | (N=99) | (N=116) |
| 6-8 nedelja | 58,02.  (46,3, 72,6) | 7295,54.  (5857,4, 9086,7) | 24363,10.  (20088,5, 29547,3) |
|  | (N=110) | (N=87) | (N=106) |
| 9-11 nedelja | 48,79.  (39,6, 60,1) | 7492,98.  (5885,1, 9540,2) | 34754,10.  (30287,2, 39879,8) |
|  | (N=154) | (N=152) | (N=154) |
| ≥ 12 nedelja | 52,98.  (44,4, 63,2) | 8618,17.  (7195,4, 10322,3) | 63181,59.  (55180,1, 72343,4) |

N = broj subjekata obuhvaćenih svakom grupom; GMT = titr geometrijske sredine; CI = interval pouzdanosti; S = šiljak (Spike)

a imuni odgovor ocenjen pomoću multipleks imunološkog testa. b kod pojedinaca koji su primili dve preporučene doze vakcine.

Odgovor imunog sistema primećen kod učesnika sa jednim ili više komorbiditeta je bio u skladu sa generalnom populacijom.

Visoke stope serokonverzije primećene su kod starijih (≥65 godina) nakon prve (97,8% [N=136, 95% CI: 93,7; 99,5]) i druge preporučene doze (100,0% [N=111, 95% CI: 96,7; NE]). Povećanje S-vezivnih antitela bilo je numerički niže za učesnike od 65 godina i mlađe (28 dana nakon druge doze: GMT=20.727.02 [N=116, 95% CI: 17.646.6; 24.345,2]) kada se poredi sa učesnicima starim 18-64 godina (28 dana nakon druge doze: GMT=30,695.30 [N=703, 95% CI: 28,496.2; 33,064.1]). Većina učesnika od 65 godina i starijih imalo je interval doza manji od 6 nedelja, što je možda doprinelo numerički nižem titru koji je uočen.

Kod učesnika sa serološkim dokazima prethodne SARS-CoV-2 infekcije na osnovnim vrednostima (GMT=13.137,97 [N=29; 95% CI: 7.441,8; 23.194,1]), titri S-antitela bili su na vrhuncu 28 dana nakon doze 1. (GMT=175,120.84 [N=28; 95% CI: 120,096.9; 255,354.8).

Odgovori T ćelija koji su karakteristični za šiljke, mereni IFN-y enzimom povezanim imunospotom (ELISpot) testom izazvani su nakon prve doze AstraZeneca vakcine protiv COVID-19. Oni se ne povećavaju dodatno nakon druge doze.

**Podaci o imunogenosti iz indijske studije:**

GMT IgG anti-tela protiv spike (S) proteina bili su uporedivi među grupama pri osnovnim vrednostima - dan 1. GMT su se značajno povećali nakon svake doze vakcine u obe grupe, i uporedivi su. Na dan 57% došlo je do 100% serokonverzije. Podaci o imugenosti pokazuju da je COVISHIELD uporediv u pogledu anti-S IgG titera antitela i stopa serokonverzije sa vakcinom Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 (videti tabele 4 i 5).

**Tabela 4 Pregled Anti-S IgG antitela**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Vremenska tačka** | **Statistika** | **COVISHIELD (N=291)**  **n (%)** | **Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19 (N=97)**  **n (%)** |
| Osnovna vrednost | n GMT 95% CI | 291.  95,4.  (77,8, 117,0) | 97.  80,7.  (59,0, 110,4) |
|  | n | 289. | 97. |
| Poseta 3 – Dan 29. (+14) | GMT | 9988,1. | 6738,5. |
|  | 95% CI | (8395,0, 11883,7) | (4880,4, 9304,1) |
|  | n | 140. | 46. |
| Poseta 4 – Dan 57. (+14) | GMT 95% CI | 33331,6.  (27756,0, 40027,2) | 33263,6.  (24383,1, 45378,3) |

**Tabela 5 Pregled proporcije učesnika sa serokonverzijom za anti-S IgG antitela**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vremenska tačka** | **COVISHIELD** | **Oxford/AZ-ChAdOx1 nCoV-19** |
|  | **(N=291)** | **(N=97)** |
|  | **n (%)** | **n (%)** |
|  | **95(%) CI** | **95(%) CI** |
| Poseta 3 – Dan 29. (+14) | 279 (96,5)  (93,7, 98,3) | 89 (91,8)  (84,4, 96,4) |
| Poseta 4 – Dan 57. (+14) | **140 (100,0)** | **46 (100,0)** |
| (97,4, 100,00) | (92,3, 100,0) |

* 1. **Farmakokinetička svojstva**

Nije primenjivo.

* 1. **Predklinički bezbednosni podaci**

Studije o toksičnosti i lokalnoj toleranciji

Neklinički podaci pokazuju da ne postoji posebna opasnost za ljude na osnovu konvencionalne studije toksičnosti ponovljene doze. Studije na životinjama o potencijalnoj toksičnosti za reprodukciju i razvoj još nisu okončane.

1. **FARMACEUTSKE SPECIFIČNOSTI**

**6.1 Lista ekscipijenata**

L-Histidin

L-Histidin hidrohlorid monohidrat Magnezijum hlorid heksahidrat polisorbat 80

Etanol saharoza

Natrijum hlorid

Dinatrijum edetat dihidrat (EDTA)

Voda za injekciju

(nazivi neaktivnih sastojaka mogu zavisiti od geografske regije)

* 1. **Nekompatibilnost**

U odustvu sa studijama kompatibilnosti, vakcina se ne sme mešati sa ostalim medicinskim proizvodima.

* 1. **Rok trajanja**

Datum isteka roka trajanja za vakcinu je naveden na etiketi i pakovanju.

**Kada se otvore, bočice sa više doza treba da se upotrebe što je pre moguće, i u roku od 6 sati kada se čuvaju na temperaturi između +2ºC i +25ºC.** Sve otvorene bočice sa više doza **COVISHIELD-a** treba da se bace na kraju sesija imunizacije ili u roku od šest sati, u zavisnosti šta bude prvo.

* 1. **Posebne napomene za skladištenje**

Čuvati u frižideru (+2ºC do +8ºC).

Ne zamrzavati. Zaštiti od svetla. Baciti ako je vakcina bila zamrznuta.

Otvorena bočica sa više doza

Za uslove čuvanja nakon otvaranja medicinskog proizvoda, videti odeljak 6.3

* 1. **Priroda i sadržaj ambalaže**

**COVISHIELD** se dobija kao tečnost spremna za korišćenje u bočicama sa više doza sa gumenim poklopcem i u bočicama sa jednom dozom, na sledeći način

1 doza – 0,5 ml po bočici 2 doze – 1 ml po bočici

5 doza – 2,5 ml po bočici 10 doza – 5 ml po bočici

20 doza - 10 ml po bočici

Napomena RS:

Vakcina koja je u prometu u RS po rešenju 515-07-00209-21-001 od 19.02.2021. godine sadrži 5 ml rastvora za injekciju u svakoj bočici, odnosno 10 doza vakcine. Nije potrebno dodatno razblaživanje vakcine. Nakon otvaranja bočice vakcinu odmah upotrebiti.

**6.6 Instrukcije za upotrebu, rukovanje i odlaganje**

**Davanje**

**COVISHIELD** je bezbojan ili blago braon, bistar do pomalo mutan rastvor. Vakcina treba da se vizuelno kontroliše pre davanja i baci ako se uoče čestice ili razlike u odnosu na opisan izgled.

**Ne tresti bočicu.**

Svaka doza vakcine od 0,5 ml se povlači u špric zarad injekcije koja se daje intramuskularno. Koristiti zasebne sterilne igre i špriceve za svakog pojedinca. Normalno je da u bočici ostane tečnosti nakon povlačenja konačne doze.

Vakcina ne sadrži prezervative. Za povlačenje doze za davanje treba da se koristi aseptička tehnika.

**Kada se otvore, bočice sa više doza treba da se upotrebe što je pre moguće, i u roku od 6 sati kada se čuvaju na temperaturi između +2ºC i +25ºC. Baciti sve neiskorišćene vakcine.**

Kako bi se obezbedila mogućnost praćenja vakcine, ime i naziv partije datog proizvoda mora se zabeležiti za svakog primaoca.

**Bacanje**

**COVISHIELD** sadrži genetski modifikovane organizme (GMO). Sve neiskorišćene vakcine ili otpadni materijal treba da se bace u skladu sa lokalnim zahtevima. U slučaju prosipanja, dezinfikovati odgovarajućim antiviralnim proizvodom za dezinfekciju (npr. proizvodi zasnovani na hidrogen peroksidu).

Datum ažuriranja: 01/2021.

*Proizveo:*

**SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.**

212/2, Hadapsar, Pune 411028, INDIJA 200XXXXX