For the use only of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory.

SII

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} virus 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 12 weeks after the first dose (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).

Special populations

Elderly population

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.

Patients who have experienced major venous and/or arterial thrombosis in combination with thrombocytopenia following vaccination with any COVID-19 vaccine should not receive a second dose of ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant).

4.4 Special warnings and special precautions for use

Hypersensitivity including anaphylaxis

Hypersensitivity reactions including anaphylaxis and angioedema have occurred following administration of ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant).

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.

A second dose of the vaccine should not be given to those who have experienced a severe hypersensitivity reaction to the first dose of ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant).

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.

Thromboembolism and Thrombocytopenia

A very rare and serious combination of thrombosis and thrombocytopenia including thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS), in some cases accompanied by bleeding, has been observed following vaccination with with ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) during post-authorisation use. This includes cases presenting as venous thrombosis, including unusual sites such as cerebral venous sinus thrombosis, splanchnic vein thrombosis, as well as arterial thrombosis, concomitant with thrombocytopenia. The majority of the events occurred within the first 21 days following vaccination and some events had a fatal outcome.

Whilst specific risk factors for thromboembolism in combination with thrombocytopenia have not been identified, cases have occurred in patients with a previous history of thrombosis, as well as in patients with autoimmune disorders, including immune thrombocytopenia. The benefits and risks of vaccination should be considered in these patients.

Healthcare professionals should be alert to the signs and symptoms of thromboembolism and thrombocytopenia, as well as coagulopathies. Vaccinated individuals should be instructed to seek immediate medical attention if they develop symptoms such as a severe or persistent headaches, blurred vision, confusion, seizures, shortness of breath, chest pain, leg swelling, leg pain, persistent abdominal pain or unusual skin bruising and or petechia a few days after vaccination.

Individuals diagnosed with thrombocytopenia within 21 days of vaccination with ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant), should be actively investigated for signs of thrombosis. Similarly, individuals who present with thrombosis within 21 days of vaccination should be evaluated for thrombocytopenia.

Healthcare professionals should consult applicable guidance and, if available, seek advice from specialists (e.g., haematologists, specialists in coagulation) to diagnose and treat this condition.

Risk of bleeding with intramuscular administration

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.

Anxiety-related reactions

Anxiety-related reactions, including vasovagal reactions (syncope), hyperventilation or stress-related reactions may occur in association with vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that precautions are in place to avoid injury from fainting.

Duration and level of protection and limitation of effectiveness

The duration of protection has not yet been established.

Protection starts from approximately 3 weeks after the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant). Individuals may not be fully protected until 15 days after the second dose is administered.

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

Interchangeability

There are no safety, immunogenicity or efficacy data to support interchangeability of ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) with other COVID-19 vaccines.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The safety, immunogenicity and efficacy of co-administration of ChAdOx1 nCoV- 19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) with other vaccines have not been evaluated.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Fertility

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.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo/fetal development, parturition or post-natal development;

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.

4.8 Undesirable effects

Overall summary of the safety profile from the Overseas studies:

COV001, COV002, COV003, and COV005:

The overall safety of COVID-19 Vaccine AstraZeneca [ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)] is based on an analysis of pooled data from four clinical trials (COV001, COV002, COV003, and COV005) conducted in the United Kingdom, Brazil, and South Africa. At the time of analysis, 24,244 participants ≥18 years old had been randomised and received either COVID-19 Vaccine AstraZeneca or control. Out of these, 12,282 received at least one dose of COVID-19 Vaccine AstraZeneca with a median duration of follow-up of 4.5 months.

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, 89.8% were aged 18 to 64 years and 10.2% were 65 years of age or older. The majority of recipients were White (75.5%), 9.8% were Black and 3.7% 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.

Following vaccination, recipients may experience multiple adverse reactions occurring at the same time (for example, myalgia/arthralgia, headache, chills, pyrexia and malaise). If a recipient reports persistent symptoms, alternative causes should be considered.

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 (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1000); very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from available data).

Table 1 - Adverse drug reactions

MedDRA SOC	Frequency	Adverse reactions
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Lymphadenopathy[a]
Immune system disorders	Not known	Anaphylaxis[b]
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Uncommon	Dizziness[a], somnolence[a]
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Common	Vomiting, diarrhea[a]
	Uncommon	Abdominal pain[a]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Hyperhidrosis[a], pruritis[a], rash[a], uriticaria[a]
	Not known	Angioedema[b]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Myalgia, arthralgia
	Common	Pain in extremity[a]
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site tenderness, injection site pain, injection site warmth, injection site pruritus, fatigue, malaise, pyrexia[c], chills
	Common	Injection site swelling, injection site erythema, influenza like illness[a,*]

[a] Unsolicited adverse reaction
[b] Identified from post-authorisation experience
[c] Pyrexia includes feverishness (very common) and fever ≥38°C (common)
* See further description of adverse reaction below

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

Summary of safety data from D8110C00001 (Phase 3 Study in US, Peru and Chile):

Additional safety of COVID-19 Vaccine AstraZeneca was established in a randomised phase III clinical trial conducted in the United States, Peru and Chile. At the time of the analysis, 32,379 participants ≥18 years old had received at least one dose, including 21,587 in the COVID-19 Vaccine AstraZeneca group and 10,792 in the placebo group.

Demographic characteristics were generally similar among participants who received COVID-19 Vaccine AstraZeneca and those who received placebo. Overall, among the participants who received COVID-19 Vaccine AstraZeneca 77.6% were 18 to 64 years and 22.4% were ≥ 65 years of age. Seventy-nine percent of the participants were White, 8.3% were Black, 4.4% were Asian, 4.0% were American Indian or Alaska Native, 0.3% were Native Hawaiian or Other Pacific Islander, 2.4% were of multiple races and 1.7% were not reported or unknown; 44.4% were female and 55.6% male.

The safety profile observed in this Phase III study was consistent with pooled analysis of data from the United Kingdom, Brazil and South Africa (COV001, COV002, COV003, and COV005). Adverse reactions seen in this Phase III trial were observed at similar frequencies as seen in the pooled analysis except the following: feverishness (pyrexia) (0.7%), arthralgia (1.1%), injection site warmth (<0.1%) and injection site pruritus (0.2%). These adverse reactions were solicited adverse events in the COV001, COV002, COV003, and COV005 studies whereas the D8110C00001 study did not include these as solicited symptoms to report.

Post-authorisation reports of influenza-like illness

Some recipients have reported chills, shivering (in some cases rigors), and increased body temperature possibly with sweating, headache (including migraine-like headaches), nausea, myalgia and malaise, starting within a day of vaccination. These effects usually last for a day or two.

If a patient reports unusually high or prolonged fever, or other symptoms, alternative causes should be considered and appropriate advice should be provided for diagnostic investigation and medical management as required.

Summary of global post-authorisation data of ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant)

The following adverse reactions were not observed during clinical trials and have been spontaneously reported during worldwide post-authorisation use of COVID-19 Vaccine AstraZeneca.

Immune system disorders: Anaphylactic reaction (frequency: not known)

Skin and subcutaneous tissue disorders: Angioedema (frequency: not known)

Vascular disorders: A very rare and serious combination of thrombosis and thrombocytopenia including thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) in some cases accompanied by bleeding, has been observed with a frequency less than 1/100,000. This includes cases presenting as venous thrombosis, including unusual sites such as cerebral venous sinus thrombosis, splanchnic vein thrombosis, as well as arterial thrombosis, concomitant with thrombocytopenia (see section 4.4).

Blood and lymphatic system disorders: Thrombocytopenia (frequency: very rare). The majority of reported events occurred in individuals aged 18-59 years old.

Overall summary of the safety profile from the Indian study:

COVISHIELD™ was also safe and well tolerated in the phase 2/3 clinical trial in India. An interim analysis included data of all 1600 participants who received first dose [1200 in COVISHIELD™ group, 100 in COVID-19 Vaccine AstraZeneca group and 300 in Placebo group]. This interim analysis includes data collected until Day 57 visit (28 days after second dose) of all 1600 participants who received first dose and 1577 participants who received second dose.

Demographic characteristics were generally similar among participants across the three groups. Overall, among the participants who received COVISHIELD™, 87.1% were aged 18 to 59 years and 12.9% were 60 years of age or older.

Overall, the incidence of solicited reactions (injection site reactions: pain, tenderness, redness, warmth, itch, swelling and induration; and systemic reactions : fever, chills, fatigue, malaise, headache, arthralgia and myalgia), unsolicited adverse events and serious adverse events (SAEs) was comparable in the study and control groups.

Among all 1600 participants who received a first dose, a total of 19 SAEs in 19 (1·2%) participants were reported, in 15 of 1200 (1·3%, 95% CI 0·7-2·1) participants who received **COVISHIELD™**, 2 (0·7%, 95% CI 0·1-2·4) who received placebo and 2 (2·0%, 95% CI 0·2-7·0) who received COVID-19 Vaccine AstraZeneca. These included COVID-19 (n=11), fracture/dislocation (n=3), malaria (n=1), megaloblastic anaemia (n=1), cataract (n=1), encephalopathy (n=1) and a vocal cord cyst (n=1). **All SAEs resolved without sequelae and none was assessed as related to study vaccine. There were no thromboembolic-associated or autoimmune-related SAEs** reported in the study.

Table 2 - Adverse drug reactions from COVISHIELD™ study in India (Data until Day 57 visit)

MedDRA SOC	Frequency	Adverse reactions
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea
	Uncommon	Diarrhoea
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site pain
	Common	Pyrexia, malaise, fatigue, pain, chills, injection site erythema, injection site swelling, injection site induration, asthenia, injection site pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia, arthralgia
	Uncommon	Pain in extremity, back pain, neck pain
Nervous system disorders	Common	Headache
	Uncommon	Dizziness, somnolence
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Urticaria

Summary of post-authorisation data in India

The following adverse reactions were not observed during clinical trials and have been spontaneously reported during post-authorisation use of COVISHIELD™ in India.

Immune system disorders: Anaphylactic reaction (frequency: very rare), Hypersensitivity reactions (frequency: very rare).

Vascular disorders: A very rare and serious combination of thrombosis and thrombocytopenia including thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) in some cases accompanied by bleeding, has been observed with a frequency less than 1/70,000,000. This includes cases presenting as venous thrombosis, including unusual sites such as cerebral venous sinus thrombosis, as well as arterial thrombosis, concomitant with thrombocytopenia (see section 4.4).

Blood and lymphatic system disorders: Thrombocytopenia (frequency: very rare).

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

Pharmacotherapeutic group: Vaccine, other viral vaccines, ATC code: J07BX03

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

Primary 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 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 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.

In the pooled analysis for efficacy, participants ≥18 years of age received two doses of COVID-19 Vaccine AstraZeneca (N=8,597) or control (meningococcal vaccine or saline) (N=8,581). Participants randomised to COVID-19 Vaccine AstraZeneca received either two standard doses [SD] (5×10^{10} vp per dose) or one low dose [LD] (2.2×10^{10} vp) followed by one SD (5×10^{10} vp), administered via IM injection. Overall, the majority of participants (83.8%) received two SD. Because of logistical constraints, the interval between dose 1 and dose 2 ranged from 3 to 28 weeks with 77.0% of participants receiving their two doses within the interval of 4 to 12 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, 91.8% of participants were 18 to 64 years old (with 8.2% aged 65 or older); 56.0% of subjects were female; 74.9% were White, 10.1% were Black and 3.7% were Asian. A total of 3,056 (35.5%) participants had at least one pre-existing comorbidity (defined as a BMI ≥ 30 kg/m^2, cardiovascular disorder, respiratory disease or diabetes). At the time of primary analysis the median follow up time post-dose 1 and post-dose 2 was 143 days and 83 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 332 participants had SARS-CoV-2 virologically confirmed (by nucleic acid amplification tests) COVID-19 occurring ≥15 days post dose 2 with at least one COVID-19 symptom [objective fever (defined as ≥37.8°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 in COV001, COV002, COV003 and COV005[a]

Population	COVID-19 Vaccine AstraZeneca		Control		Vaccine efficacy % (95% CI)
	N	Number of COVID-19 cases[b], n (%)	N	Number of COVID-19 cases[b], n (%)	
Primary analysis population					
Overall (SDSD + LDSD)	8597	84 (0.98)	8581	248 (2.89)	66.73 (57.41, 74.01)
Licensing regimen					
SDSD	7201	74 (1.03)	7179	197 (2.74)	63.09 (51.81, 71.73)

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.

[a] Primary study endpoint was based on confirmed COVID-19 cases in subjects aged 18 years and over who were seronegative at baseline, who had received two doses (SDSD or LDSD) and were on-study ≥15 days post second dose.

[b] Virologically confirmed SARS-CoV-2 and at least one of the following symptoms: objective fever (defined as ≥37.8°C), cough, shortness of breath, anosmia, or ageusia. Confirmed by adjudication committee.

The level of protection gained from one SD of COVID-19 Vaccine AstraZeneca was assessed in an exploratory analysis that included participants who had received one dose of SD. Participants were censored from the analysis at the earliest time point of when they received a second dose or at 12 weeks post-dose 1. In this population, vaccine efficacy from 22 days post-dose 1 was 71.42% (95% CI: 51.11; 84.08 [COVID-19 Vaccine AstraZeneca 18/9,335 vs control 63/9,312]).

Exploratory analyses showed that increased vaccine efficacy was observed with increasing dose interval, see Table 2b.

Table 2b - COVID-19 Vaccine AstraZeneca efficacy by dosing interval in COV001, COV002, COV003 and COV005[a]

Dosing interval	COVID-19 Vaccine AstraZeneca		Control		Vaccine efficacy % (95% CI)
	N	Number of COVID-19 cases[b], n (%)	N	Number of COVID-19 cases[b], n (%)	
< 6 weeks	3,905	35 (0.90)	3,871	76 (1.96)	55.09 (33.0, 69.90)
6-8 weeks	1,124	20 (1.78)	1,023	44 (4.30)	59.72 (31.68, 76.25)
9-11 weeks	1,530	14 (0.92)	1,594	52 (3.26)	72.25 (49.95, 84.61)
≥ 12 weeks	2,038	15 (0.74)	2,093	76 (3.63)	79.99 (65.20, 88.50)

N = Number of subjects included in each group; n = Number of subjects having a confirmed event; CI = Confidence Interval.

[a] Primary study endpoint was based on confirmed COVID-19 cases in subjects aged 18 years and over who were seronegative at baseline, who had received two doses (SDSD or LDSD) and were on-study ≥15 days post second dose.

[b] Virologically confirmed SARS-CoV-2 and at least one of the following symptoms: objective fever (defined as ≥37.8°C), cough, shortness of breath, anosmia, or ageusia. Confirmed by adjudication committee.

Efficacy against COVID-19 hospital admission and severe COVID-19 disease

COVID-19 Vaccine AstraZeneca reduced COVID-19 hospitalisation (WHO severity grading ≥4).

In participants who had received two doses of COVID-19 Vaccine AstraZeneca (SDSD + LDSD, ≥15 days post-dose 2) as compared to control, there were 0 (N=8,597) vs 9 (0.10%; N=8,581) cases of hospitalised COVID-19, respectively. Corresponding to a vaccine efficacy of 100% (97.5% CI: 50.19; Not Evaluable).

Efficacy against COVID-19 in subgroups

Participants who had one or more comorbidities had a vaccine efficacy of 62.71% [95% CI: 44.79; 74.82]; 34 (1.11%) vs 93 (3.00%) cases of COVID-19 for COVID-19 Vaccine AstraZeneca (SDSD + LDSD, ≥15 days post-dose 2, N=3,056) and control (N=3,102), respectively; which was similar to the vaccine efficacy observed in the overall population.

In participants ≥65 years old who had received 2 doses of COVID-19 Vaccine AstraZeneca (SDSD + LDSD, ≥15 days post-dose 2, N=703), there were 4 cases of COVID-19 compared to 8 cases for control (N=680), corresponding to a vaccine efficacy of 51.91% [95% CI: -59.98, 85.54]). A large proportion (89.6%) of older adults received their second dose <6 weeks after their first. In older adults (≥65 years old) who had received SD as a first dose (≥22 days post-dose 1), there were 6 cases of COVID-19 for COVID-19 Vaccine AstraZeneca (N=945) compared to 13 for control (N=896), with 0 vs 2 cases in the COVID-19 Vaccine AstraZeneca and control groups, respectively, leading to hospitalisation (WHO severity grading ≥4).

Analysis of efficacy data from D8110C00001

COVID-19 Vaccine AstraZeneca has been evaluated based on an analysis from a randomised, double-blinded, placebo-controlled Phase III trial conducted in the United States, Peru and Chile. The trial randomised 32,451 healthy adults or those with medically-stable chronic diseases ≥18 years of age. The study excluded participants with severe and/or uncontrolled cardiovascular, gastrointestinal, liver, renal, endocrine/metabolic disease, and neurological illnesses; as well as those with severe immunosuppression. All participants are planned to be followed for up to 1 year for assessments of efficacy against COVID-19 disease.

In the updated primary efficacy analysis 26,212 participants received two doses of COVID-19 Vaccine AstraZeneca (N=17,662) or placebo (N=8,550). Participants randomised to COVID-19 Vaccine AstraZeneca received (5×10^{10} vp per dose) administered via IM injection on Day 1 and Day 29 (-3 to +7 days). The median dose interval was 29 days and the majority of participants received the second dose ≥26 to ≤36 days (95.7% and 95.3%, respectively) after dose 1.

Baseline demographics were balanced across the COVID-19 Vaccine AstraZeneca and the placebo groups. Of the participants who received COVID-19 Vaccine AstraZeneca, 79.1% were aged 18 to 64 years and 20.9% were ≥65 years of age; 43.8% of subjects were female. Of those randomized, 79.3% were White, 7.9% were Black, 4.2% were Asian, 4.2% were American Indian or Alaska Native, 0.3% were Native Hawaiian or Other Pacific Islander, and 2.4% were of multiple races (1.7% were unknown or not reported). A total of 10,376 (58.8%) participants who received COVID-19 Vaccine AstraZeneca versus 5,105 (59.7%) who received placebo had at least one pre-existing comorbidity. At the time of analysis, the median follow up time post-dose 2 was 61 days.

Comorbidity was defined as a chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lower immune health because of a solid organ transplant, history of obesity (BMI>30), serious heart conditions, sickle cell disease, type 1 and 2 diabetes, asthma, dementia, cerebrovascular diseases, cystic fibrosis, high blood pressure, liver disease, scarring in the lungs (pulmonary fibrosis), thalassemia, history of smoking.

Final determination of COVID-19 cases was made by an adjudication committee. A total of 203 participants had SARS-CoV-2 virologically confirmed COVID-19 occurring ≥15 days post second dose and met either the Category A or Category B criteria, and had no prior evidence of a previous SARS-CoV-2 infection

Category A: One or more of the following:

- Pneumonia diagnosed by chest x-ray, or computed tomography scan
- Oxygen saturation of ≤94% on room air or requiring either new initiation or escalation in supplemental oxygen
- New or worsening dyspnoea/shortness of breath

Category B: Two or more of the following:

- Fever >100°F (>37.8°C) or feverishness
- New or worsening cough
- Myalgia/muscle pain
- Fatigue that interferes with activities of daily living
- Vomiting and/or diarrhoea (only one finding to be counted toward endpoint definition)
- Anosmia and/or ageusia (only one finding to be counted toward endpoint definition)

COVID-19 Vaccine AstraZeneca significantly decreased the incidence of COVID-19 compared to placebo (see Table 3).

Table 3 - COVID-19 Vaccine AstraZeneca efficacy against COVID-19[a]

	COVID-19 Vaccine AstraZeneca		Placebo		Vaccine efficacy % (95% CI)
	N	Number of COVID-19 cases[b], n (%)	N	Number of COVID-19 cases[b], n (%)	
Updated Primary Efficacy Analysis[c]					
Symptomatic Illness	17,662	73 (0.4)	8,550	130 (1.5)	73.98 (65.34, 80.47)
Key Secondary Efficacy Analyses					
Symptomatic Illness Regardless of Evidence of Prior COVID-19 Infection	18,563	76 (0.4)	9,031	135 (1.5)	73.68 (65.13, 80.13)
Severe or Critical Symptomatic COVID-19[d]	17,662	0 (0.0)	8,550	8 (< 0.1)	100.0 (71.62, NE)[e]
COVID-19 Emergency Department Visits	17,662	1 (< 0.1)	8,550	9 (0.1)	94.80 (58.98, 99.34)
Post-treatment response for SARS- CoV-2 Nucleocapsid	17,662	156 (0.9)	8,550	202 (2.4)	64.32 (56.05, 71.03)

N = Number of subjects included in each group; n = Number of subjects having a confirmed event; CI = Confidence Interval;

[a] Based on confirmed COVID-19 cases in subjects aged 18 years and over who were seronegative at baseline, who had received two doses and were on-study ≥15 days post second dose.
[b] Virologically confirmed SARS-CoV-2 using the Category A and B criteria.
[c] Updated primary analysis included all outstanding adjudicated events.
[d] Based on laboratory-confirmed COVID-19, plus any of the following: clinical signs at rest indicative of severe systemic illness (respiratory rate ≥30 breaths per minute, heart rate ≥ 125 beats per minute, oxygen saturation ≤ 93% on room air at sea level, or partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen ratio < 300 mmHg); or respiratory failure (defined as needing high-flow oxygen, non-invasive ventilation, mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation), evidence of shock (systolic blood pressure < 90 mmHg, diastolic blood pressure < 60 mmHg or requiring vasopressors); or significant acute renal, hepatic, or neurological dysfunction; or admission to an intensive care unit, or death.
[e] 97.5%CI
[f] Negative at baseline to positive post treatment with study intervention.

In the pre-specified primary efficacy analysis, based on 190 adjudicated cases, there were 65 (0.4%) COVID-19 cases in participants receiving COVID-19 Vaccine AstraZeneca (N=17,817) and 125 (1.5%) COVID-19 cases in participants receiving placebo (N=8,589), with a vaccine efficacy of 76.0%, [95% CI 67.6, 82.2].

When cumulative incidence of viral shedding was examined with cases occurring ≥15 days post-dose-2, time to clearance of SARS-CoV-2 in saliva samples in COVID-19 Vaccine AstraZeneca participants was notably shorter (11 vs 16 days).

Efficacy in subgroups

Participants with one or more comorbidities who received the COVID-19 Vaccine AstraZeneca ≥15 days post-dose-2 had an efficacy of 75.24% (64.18, 82.88) and participants without comorbidities had a vaccine efficacy of 71.81% (95% CI: 55.5, 82.14).

In participants ≥ 65 years old who had received COVID-19 Vaccine AstraZeneca (≥15 days post-dose N=3,696), there were 5 (0.1%) cases of COVID-19 compared to 14 (0.8%) cases for placebo (N=1,812), corresponding to a vaccine efficacy of 83.5% [95% CI: 54.17, 94.06].

Immunogenicity

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

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 4).

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.

Table 4 - 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=1538) 57.1 (53.8, 60.6)	(N=1466) 8358.0 (7879.2, 8866.0)	(N=1511) 30,599.8 (29,137.1, 32,135.9)
Dose Interval			
< 6 weeks	(N=578) 61.4 (55.3, 68.0)	(N=578) 8,184.5 (7,423.9, 9,023.1)	(N=564) 21,384.2 (19,750.7, 23,152.8)
6-8 weeks	(N=339) 56.1 (49.6, 63.3)	(N=290) 9,103.9 (8,063.1, 10,279.1)	(N=331) 28,764.8 (25,990.8, 31,834.9)
9-11 weeks	(N=331) 53.6 (47.5, 60.4)	(N=309) 8,120.9 (7,100.2, 9,288.4)	(N=327) 37,596.1 (34,494.2, 40,976.8)
≥ 12 weeks	(N=290) 54.3 (47.6, 61.9)	(N=289) 8,249.7 (7,254.5, 9,381.4)	(N=289) 52,360.9 (47,135.2, 58,165.9)

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] Individuals were seronegative at baseline.

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 SD (97.3% [N=149, 95% CI: 93.3; 99.3]) and the second SD (100.0% [N=156, 95% CI: 97.7; Not Evaluable]). The majority of older adults had a dose interval of < 6 weeks. The increase in S-binding antibodies for older adults with a dose interval of < 6 weeks (28 days after second SD: GMT=18759.6 [N=126, 95% CI: 15,764.8; 22,323.3]) was comparable to all participants who received their second dose after an interval of < 6 weeks (Table 3). 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=10,979.1 [N=36; 95% CI: 6,452.7; 18,680.5]), S-antibody titres peaked 28 days after dose 1 (GMT=139,010.4 [N=35; 95% CI: 95,429.0; 202,495.1), but did not increase further after the second dose.

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. Geometric mean responses are generally similar across age strata and regardless of presence of comorbidity. These do not rise further after a second dose. Th1 cytokines are induced by COVID-19 AstraZeneca with cells expressing IFN-γ, IL-2, and/or TNFα which are generally similar between age categories.

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 > 98% 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 COVID-19 Vaccine AstraZeneca vaccine (see Tables 5 and 6).

Table 5 Summary of Anti-S IgG antibodies

Timepoint	Statistic	COVISHIELD™ (N=297) n (%)	COVID-19 Vaccine AstraZeneca (N=98) n (%)
Baseline	N GMT 95% CI	297 95.4 (78.1, 116.6)	98 79.4 (58.2, 108.4)
28 days after Dose 1	N GMT 95% CI	296 10045.4 (8473.2, 11909.2)	98 6660.8 (4836.3, 9173.7)
28 days after Dose 2	n GMT 95% CI	293 30245.6 (26794.0, 34141.8)	95 28558.3 (23479.3, 34735.8)

Table 6 Summary of Proportion of Participants with Seroconversion for Anti-S IgG Antibodies

Timepoint	Statistic	COVISHIELD™ (N=297)	COVID-19 Vaccine AstraZeneca (N=98)
28 days after Dose 1	N Evaluated Seroconversion, n (%) 95% CI	296 286 (96.6) (93.9, 98.4)	98 90 (91.8) (84.5, 96.4)
28 days after Dose 2	N Evaluated Seroconversion, n (%) 95% CI	293 287 (98.0) (95.6, 99.2)	95 94 (98.9) (94.3, 100.0)

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Toxicity and local tolerance studies

In a repeat-dose toxicity study in mice, IM administration of COVID-19 Vaccine AstraZeneca was well tolerated. Non adverse, mixed and/or mononuclear cell inflammation was observed in the subcutaneous tissues and skeletal muscle of the administration sites and adjacent sciatic nerve consistent with the anticipated findings after IM injection of vaccines. There were no findings in the administration sites or sciatic nerves at the end of the recovery period, indicating complete recovery of the COVID-19 Vaccine AstraZeneca related inflammation.

Reproductive toxicity

Biodistribution studies conducted in mice did not show measurable distribution of COVID-19 Vaccine AstraZeneca to the gonads (testes, ovaries) following IM injection.

In a reproductive and development toxicity study, COVID-19 Vaccine AstraZeneca did not induce maternal or developmental toxicity following maternal exposure during the pre-mating, gestation or lactating periods. In this study, vaccine elicited detectable anti-SARS-CoV-2 S-glycoprotein maternal antibodies were transferred to the fetuses and pups, indicating placental and lactational transfer, respectively.

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. Keep vials in outer carton to protect from light. Discard if vaccine has been frozen.

Opened multidose vial (After first use)

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 to use liquid in rubber-stoppered multidose vial and single dose vial in below listed presentations

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. When low dead volume syringes and/or needles are used, the amount remaining in the vial may be sufficient for an additional dose. Care should be taken to ensure a full 0.5 ml dose is administered. Where a full 0.5 ml dose cannot be extracted, the remaining volume should be discarded. Do not pool excess vaccine from multiple vials.

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

After first opening, 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).

Manufactured by:
SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.
212/2, Hadapsar, Pune 411 028, INDIA

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

20017462/3

केवल रेजिस्टर्ड चिकित्सक अथवा अस्पताल या लैबोरेटरी में प्रयोग के लिए

SII

ChAdOx1 nCoV- 19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक)

कोविशील्ड™

1. ऑषधीय उत्पाद का नाम

कोविशील्ड™

ChAdOx1 nCoV- 19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक)

2. गुणात्मक और मात्रात्मक रचना

टीके की एक खुराक (0.5 ml) में है:

ChAdOx1nCoV-19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक) 5×10^{10} वायरस के कण (वीपी)

*पुनःसंयोजक, वेक्टर तकनीक पर आधारित चिंपांज़ी से लिए गए एडेनोवायरस जो मानव शरीर में प्रतिकृति बनाने में सक्षम नहीं है और जो सार्स-कोव-2 स्पाइक (एस) ग्लायकोप्रोटीन से प्रभावित हैं।

इसे आनुवांशिक रूप से परिवर्तित मानव भ्रूणीय गुर्दे (एचईके) 293 कोशिकाओं पर निर्मित किया गया है।

इस उत्पाद में आनुवांशिक रूप से परिवर्तित जीव हैं (जीएमओ)।

टीके में मिलाए गए निष्क्रिय पदार्थों की पूर्ण सूची के लिए खंड 6.1 देखें।

कोविशील्ड™ (निर्माता सीरम इंस्टिट्यूट ऑफ इंडिया प्राइवेट लिमिटेड) और कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका (निर्माता ऐस्ट्रा ज़ेनेका) दोनों ही ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीके (पुनःसंयोजक) हैं।

3 ऑषधीय रूप

इंजेक्शन के लिए घोल

यह बेरंग या हल्के भूरे रंग का साफ या फिर हल्का अपारदर्शी, कण-रहित घोल है जिसका पीएच 6.6 है।

4 रोग-विषयक विवरण

4.1 किन लोगों के लिए इसका प्रयोग किया जाना चाहिए

कोविशील्ड™ कोरोना वायरस रोग 2019 (कोविड-19) की रोकथाम के लिए 18 वर्ष या उससे अधिक उम्र के लोगों के सक्रिय टीकाकरण के लिए प्रयोग किया जा सकता है।

4.2 खुराक और टीका दिये जाने का तरीका

खुराक की मात्रा

कोविशील्ड™ टीके के कोर्स में 0.5 ml की दो अलग अलग खुराके हैं। प्रथम खुराक प्राप्त करने के 4 से 12 सप्ताह के बीच दूसरी खुराक दी जानी चाहिए (खंड 5.1 देखें)।

अनुशंसा की जाती है कि जिन लोगों को **कोविशील्ड™** की प्रथम खुराक दी जा चुकी है, वे टीकाकरण को **कोविशील्ड™** से ही पूरा करें (खंड 4.4 देखें)।

विशेष आबादी

बुजुर्ग

65 वर्ष या उससे अधिक उम्र के बुजुर्ग लोगों के लिए खुराक में किसी प्रकार के परिवर्तन की आवश्यकता नहीं है।

छोटे बच्चे

बच्चों और किशोरों (18 वर्ष से कम उम्र वाले) में **कोविशील्ड™** की प्रभावकारिता और सुरक्षा के बारे में जानकारी अभी तक स्थापित नहीं हुई है।कोई जानकारी उपलब्ध नहीं है।

टीका देने का तरीका

कोविशील्ड™ टीका केवल मांसपेशीय इंजेक्शन (आई.एम.) के रूप में दिया जाना चाहिए, आदर्श रूप से डेल्टॉइड मांसपेशी में। टीका लगाने के निर्देशों के लिए खंड 6.6 देखें।

4.3 किन स्थितियों में यह टीका नहीं लिया जाना चाहिए

खंड 6.1 में सूचीबद्ध सक्रिय सामग्री या टीके में मौजूद किसी भी अन्य निष्क्रिय पदार्थ के प्रति अतिसंवेदनशीलता।

जिन रोगियों को किसी भी कोविड-19 टीके से टीकाकरण कराने पर थ्रोम्बोसाइटोपेनिया के साथ-साथ गंभीर शिरापरक और / या धमनी घनास्त्रता हुआ है, उन्हें ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक) की दूसरी खुराक नहीं दी जानी चाहिए।

4.4 प्रयोग संबंधी विशेष चेतावनी और विशेष एहतियात

तीव्रग्राहिता सहित अतिसंवेदनशीलता

ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक) दिए जाने के बाद तीव्रग्राहिता और वाहिकाशोफ सहित अतिसंवेदनशीलता के प्रभाव देखे गए हैं।

जैसा कि प्रत्येक इंजेक्शन के रूप में लगने वाले टीके के साथ है, टीका लगाने के बाद गंभीर अलर्जिक प्रभाव होने पर तत्काल उपयुक्त चिकित्सीय उपचार और देखभाल उपलब्ध रहने चाहिए।

ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीके (पुनःसंयोजक) की पहली खुराक दिए जाने पर गंभीर तीव्रग्राहिता अनुभव करने वाले व्यक्तियों को टीके की दूसरी खुराक नहीं दी जानी चाहिए।

टीका लगाए जाने के समय रोग

अन्य टीकों की ही तरह, **कोविशील्ड™** टीके को लगाया जाना स्थगित करें अगर व्यक्ति गंभीर सज्वर व्याधि से पीड़ित है। हालांकि, सर्दी, और/या हल्का बुखार जैसे मामूली संक्रमण होने पर, टीकाकरण करने में विलंब नहीं करना चाहिए।

थ्रोम्बोम्बोलिज़्म और थ्रोम्बोसाइटोपेनिया (रक्त में प्लेटलेट की कमी)

ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीके (पुनःसंयोजक) से अधिकृत टीकाकरण के बाद कुछ मामलों में थ्रोम्बोसिस और थ्रोम्बोसाइटोपेनियासिंड्रोम (टीटीएस) सहित थ्रोम्बोसिस और थ्रोम्बोसाइटोपेनिया की गिनी-चुनी और गंभीर घटनाएं हुई हैं। इसमें शामिल है सेरेब्रल वेनस साइनस और स्प्लेनचेनिक वेन जैसे गैरमामूली स्थानो में थ्रोम्बोसिस तथा थ्रोम्बोसाइटोपेनिया के साथ आर्टीरियल थ्रोम्बोसिस से संबंधित मामले। टीकाकरण के बाद 21 दिनों के भीतर अधिकांश घटनाएं हुईं और कुछ घटनाओं में घातक परिणाम हुए।

जबकि थ्रोम्बोसाइटोपेनिया के साथ होने वाले थ्रोम्बोम्बोलिज़्म के लिए विशिष्ट जोखिम के कारणों का पता नहीं लगा है, जिन लोगों को पहले कभी थ्रोम्बोसिस हुआ या प्रतिरक्षा थ्रोम्बोसाइटोपेनिया सहित ऑटोइम्यून विकारों से पीड़ित रोगियों में इसके मामले नज़र आए। इन रोगियों में टीकाकरण के लाभों और जोखिमों पर विचार किया जाना चाहिए।

स्वास्थ्य देखभालकर्ताओं को कोगुलोपेथी सहित थ्रोम्बोएम्बोलिज़्म और थ्रोम्बोसाइटोपेनिया के संकेतों और लक्षणों पर ध्यान देना चाहिए। यदि टीकाकरण के कुछ दिनों बाद लोगों में गंभीर या लगातार सिरदर्द, धुंधला दिखाई देना, विभ्रांति, दौरा पड़ना (फिट),सांस फूलना, सीने में दर्द, पैर में सूजन, पैर में दर्द, लगातार पेट में दर्द या असामान्य रूप से त्वचा में नील पड़ना और/ या पेटीसिया जैसे लक्षण दिखाई देते हैं, तो उन्हें तत्काल चिकित्सीय सलाह लेने के लिए कहा जाना चाहिए।

ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक) से टीकाकरण कराने के 21 दिनों के भीतर जिन लोगों में थ्रोम्बोसाइटोपीनिया का रोगनिदान होता है, उनकी थ्रोम्बोसिस के लक्षणों के लिए सक्रिय रूप से जांच की जानी चाहिए। उसी प्रकार जिन लोगों में टीकाकरण कराने के 21 दिनों के भीतर थ्रोम्बोसिस के लक्षण दिखते हैं, उनकी थ्रोम्बोसाइटोपीनिया के लिए जाँच की जानी चाहिए।

स्वास्थ्य देखभाल पेशेवरों को आवश्यकतानुसार पेशेवरों से परामर्श लेना चाहिए और, यदि उपलब्ध हो, तो इस स्थिति का निदान और उपचार करने के लिए विशेषज्ञों (जैसे, हेमेटोलॉजिस्ट, कोगुलेशन में विशेषज्ञ) से सलाह लेनी चाहिए।

मांसपेशिय इंजेक्शन से रक्त बहने का जोखिम

अन्य मांसपेशिय इंजेक्शन की तरह, थ्रोम्बोसाइटोपेनिया, किसी प्रकार के स्कंदन विकार या ऐंटिकोऐगुलेशन उपचार करा रहे लोगों को **कोविशील्ड™** टीका लगाते समय एहतियात बरता जाना चाहिए क्योंकि ऐसे लोगों में मांसपेशिय इंजेक्शन लगाने के कारण रक्तस्राव या क्षति हो सकती है।

ऐसे लोग जिनकी प्रतिरक्षा क्षमता कम है

प्रतिरक्षा क्षमता कम करने वाली उपचार पद्धतियाँ कराने वाले लोगों सहित जिन लोगों की प्रतिरक्षा क्षमता कम है, उनमें भी क्या टीकाकरण किए जाने पर मजबूत प्रतिरक्षा वाले लोगों के समान प्रभावकारिता और रोग से सुरक्षा बनी रहेगी, इसका अभी तक पता नहीं चला है।

व्यग्रता संबंधी प्रभाव

टीके को इंजेक्शन के रूप में देने के कारण वैसोवेगल प्रभाव (बेहोशी), हाइपरवेंटिलेशन या तनाव-संबंधी प्रभाव सहित व्यग्रता संबंधी प्रभाव के रूप में साइकोजेनिक प्रतिक्रिया हो सकती हैं। बेहोशी के कारण चोट से बचाव करने के लिए एहतियात बरतना जरूरी है।

सुरक्षा बने रहने की अवधि और स्तर और प्रभावकारिता का परिसीमन

सुरक्षा की अवधि अभी तक स्थापित नहीं हुई है। ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक) की पहली खुराक दिए जाने से लगभग 3 सप्ताह बाद से कोविड-19 के खिलाफ सुरक्षा मिलनी शुरू होती है। दूसरी खुराक दिए जाने के पश्चात 15 दिन तक व्यक्ति पूर्ण रूप से सुरक्षित नहीं होता है। अन्य टीकों के समान ही, हो सकता है **कोविशील्ड™** से टीकाकरण कराने वाले हर टीका प्राप्तकर्ता को कोविड-19 से सुरक्षा न मिले (खंड 5.1 देखें)।

दो अलग अलग प्रकार के टीकों का लगाया जाना

ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक) को अन्य कोविड-19 टीके के साथ लगाए जाने के समर्थन में कोई सुरक्षा, प्रतिरक्षाजनत्व या प्रभावकारिता संबंधी डेटा नहीं है।

4.5 अन्य चिकित्सीय उत्पादों के साथ परस्पर प्रभाव और अन्य रूपों में प्रभाव

ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक) को अन्य टीकों के साथ लगाए जाने से संबंधित सुरक्षा, प्रतिरक्षाजनत्व या प्रभावकारिता का मूल्यांकन नहीं किया गया है।

4.6 प्रजनन क्षमता, गर्भावस्था और स्तनपान

प्रजनन क्षमता

प्रजनन क्षमता के संबंध में पशु अध्ययन प्रत्यक्ष या अप्रत्यक्ष रूप से हानिकारक प्रभाव नहीं दर्शाते हैं।

गर्भावस्था

ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीके (पुनःसंयोजक) का गर्भवती महिलाओं में उपयोग के संबंध में सीमित अनुभव है।

गर्भावस्था, भ्रूण का विकास, प्रसव या प्रसवोत्तर विकास के संबंध में पशु अध्ययन प्रत्यक्ष या अप्रत्यक्ष रूप से हानिकारक प्रभाव नहीं दर्शाते हैं।

गर्भावस्था के दौरान **कोविशील्ड™** को तभी लगाने पर विचार किया जाना चाहिए जब माँ और भ्रूण के लिए उसके संभावित फायदे टीके के संभावित खतरों से कहीं अधिक हों।

स्तनपान

अभी तक इसकी जानकारी नहीं है कि मानव दूध के साथ **कोविशील्ड™** का स्राव होता है या नहीं।

4.7 मशीने चलाने और प्रयोग करने पर इसका प्रभाव

ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक) का मशीने चलाने और प्रयोग करने की क्षमता पर कोई प्रभाव नहीं होता और अगर होता भी है तो ना के बराबर। लेकिन खंड 4.8 में उल्लिखित दुष्प्रभाव कुछ समय के लिए अस्थायी रूप से मशीने चलाने और प्रयोग करने की क्षमता को प्रभावित कर सकते हैं।

4.8 अवांछनीय प्रभाव

विदेश में हुए अध्ययनों के सुरक्षा पहलू का समग्र संक्षिप्त विवरण:

COV001, COV002, COV003, और COV005:

कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका [ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक)] की समग्र सुरक्षा यूनाइटेड किंगडम, ब्राज़ील, और दक्षिण अफ्रीका में आयोजित किए गए चार नैदानिक परीक्षणों (COV001, COV002, COV003, और COV005) से प्राप्त आंकड़ों और जानकारी के विश्लेषण पर आधारित है। विश्लेषण के समय, 18 वर्ष या उससे अधिक उम्र के 24,244 सहभागियों को बिना किसी विशेष क्रम के कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका या फिर कंट्रोल टीका दिया गया। इनमें से 12,282 सहभागियों को कम से कम एक खुराक कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीके की दी गई जिनकी अनुवर्ती जाँच की औसत अवधि 4.5 महीने की थी।

कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका और कंट्रोल टीका प्राप्त करने वाले सहभागियों की जनसांख्यिकीय विशेषताएँ आम तौर पर समान थीं। कुल मिलाकर जिन सहभागियों को कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका प्राप्त हुआ उनमें 89.8% लोगों की उम्र 18 से 64 वर्ष के बीच थी और 10.2% लोग 65 वर्ष या उससे अधिक उम्र के थे। टीका प्राप्त करने वाले लोगों में से अधिकांश व्हाइट्स (75.5%) थे, 9.8% ब्लैक्स थे और 3.7% एशियाई मूल के थे; 55.8% महिलाएं थीं और 44.2% पुरुष थे।

सबसे अक्सर रिपोर्ट किए गए प्रतिकूल प्रभाव थे - इंजेक्शन लगाए जाने के स्थान पर दबाने से दर्द (> 60%); इंजेक्शन लगाए जाने के स्थान पर दर्द, सिरदर्द, थकान (> 50%); मांसपेशियों का दर्द, बेचैनी(> 40%); बुखार, कंपकंपी (> 30%); और जोड़ों में दर्द, मतली (> 20%)। प्रतिकूल प्रभावों में से ज्यादातर हल्के से मध्यम गंभीरता के थे और आमतौर पर टीकाकरण के कुछ दिनों के भीतर ठीक हो गए थे।

टीकाकरण कराने के बाद, टीका प्राप्तकर्ताओं को एक साथ कई प्रतिकूल प्रभावों का अनुभव हो सकता है (जैसे कि, मांसपेशियों में दर्द/जोड़ों में दर्द, सिरदर्द, कंपकंपी, पाइरेक्सिया और तबियत ठीक न लगना)। यदि टीका प्राप्तकर्ता लक्षण बने रहने की रिपोर्ट करता है तो इन लक्षणों के अन्य कारणों की जांच की जानी चाहिए।

प्रथम खुराक की तुलना में दूसरी खुराक के बाद रिपोर्ट किए गए प्रतिकूल प्रभाव की तीव्रता कम थी और प्रतिकूल प्रभाव रिपोर्ट करने वाले लोगों की संख्या भी कम थी। बुजुर्ग लोगों (65 वर्ष और उससे अधिक की उम्र वाले लोग) में प्रतिकूल प्रभाव की तीव्रता कम देखी गई और प्रतिकूल प्रभाव रिपोर्ट करने वाले बुजुर्गों की संख्या भी कम थी।

अगर जरूरत पड़े तो, दर्द निवारक और/या बुखार के लिए चिकित्सीय उत्पाद (जैसे कि पैरासिटेमॉल युक्त उत्पाद)का प्रयोग इन टीकाकरण पश्चात प्रभावों से आराम देने के लिए किया जा सकता है।

दवाओं का प्रतिकूल प्रभाव

ऐड्वर्स ड्रग रीऐक्शन (एडीआर - दवाओं का दुष्प्रभाव) का आयोजन मेडडीआरए सिस्टम ऑर्गन क्लास (एसओसी) ने किया है। प्रत्येक एसओसी के तहत, पसंदीदा शब्दावली को कम होती आवृत्ति और कम होती गंभीरता के अनुसार व्यवस्थित किया गया है। दुष्प्रभावों की आवृत्ति निम्नलिखित रूप से परिभाषित है: बहुत आम (1/10 या उससे अधिक); आम (1/100 या उससे अधिक लेकिन 1/10 से कम); आम नहीं है (1/1,000 या उससे अधिक लेकिन1/100 से कम); गिनी-चुनी (1/10,000 या उससे अधिक लेकिन 1/1000 से कम); बहुत ही गिनी-चुनी (1/10,000 से कम) और पता नहीं चला है (उपलब्ध जानकारी से इनका अंदाज़ नहीं लगाया जा सकता है)।

सारणी 1 - टीके के प्रतिकूल प्रभाव

मेडडीआरए एसओसी	आवृत्ति	प्रतिकूल प्रभाव
रक्त और लिम्फैटिक (लसीका) तंत्र के विकार	आम नहीं है	लिम्फाडेनोपैथी (सूजी लिम्फैटिक नोड)[a]
प्रतिरक्षा तंत्र के विकार	जानकारी नहीं है	तीव्रग्राहिता[b]
तंत्रिका के विकार	बहुत आम है	सरदर्द
	आम नहीं है	सिर में चक्कर आना[a], उनींदापन[a]
पाचन तंत्र के विकार	बहुत आम है	मतली
	आम है	उलटी, दस्त[a]
	आम नहीं है	पेट में दर्द[a]
त्वचा और उपचर्म ऊतक संबंधी विकार	आम नहीं है	हाइपरहाइड्रोसिस[a], प्रचंड खुजली[a], चकत्ते[a], पित्ती[a]
	जानकारी नहीं है	वाहिकाशोफ[b]
मस्क्युलोस्केलेटल विकार और कनेक्टिव ऊतक संबंधी विकार	बहुत आम है	मांसपेशियों में दर्द, जोड़ों में दर्द
	आम है	एक्सट्रीमिटीज़ में दर्द[a]
आम विकार और इंजेक्शन लगने के स्थान पर समस्याएं	बहुत आम है	इंजेक्शन लगने के स्थान पर दबाने से दर्द, इंजेक्शन लगने के स्थान पर दर्द, इंजेक्शन लगने के स्थान पर गर्माहट, इंजेक्शन लगने के स्थान पर लालिमा, थकान, बेचैनी, पाइरेक्सिया[c], कंपकंपी
	आम है	इंजेक्शन लगने के स्थान पर सूजन, इंजेक्शन लगने के स्थान पर लालिमा, इन्फ्लूएंज़ा जैसा रोग[a,*]

a अव्यवस्थित रूप से एकत्र प्रतिकूल प्रभाव

b अधिकृत टीकाकरण के बाद के अनुभवों से जिनका पता लगा

c पाइरेक्सिया में शामिल है बुखार सा लगना (बहुत आम है) और 38°C या उससे अधिक बुखार (आम है)

* प्रतिकूल प्रभावों का और वर्णन देखें

कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका से टीकाकरण कराने के बहुत ही गिने-चुने मामलो में तंत्रिका में सूजन संबंधी विकार रिपोर्ट किए गए हैं। दोनों के बीच कारणात्मक संबंध स्थापित नहीं हुआ है।

D8110C00001 (यूएस, पेरु और चिलि में आयोजित चरण 3 का अध्ययन) से प्राप्त सुरक्षा संबंधी डेटा का संक्षिप्त वर्णन:

संयुक्त राज्य अमरीका, पेरू और चिली में आयोजित चरण III के बिना किसी विशेष क्रम के दिए कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीके के नैदानिक परीक्षण में इस टीके की अतिरिक्त सुरक्षा स्थापित की गई। विश्लेषण के समय, 18 वर्ष या उससे अधिक उम्र के 32,379 सहभागियों को कम से कम एक खुराक दी गई जिनमें से 21,587 लोगों को कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका दिया गया और 10,792 को कूटभेषज टीका दिया गया।

कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका और कूटभेषज टीका प्राप्त करने वाले सहभागियों की जनसांख्यिकीय विशेषताएँ आम तौर पर समान थीं। कुल मिलाकर जिन सहभागियों को कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका प्राप्त हुआ उनमें 77.6% लोगों की उम्र 18 से 64 वर्ष के बीच थी और 22.4% लोग 65 वर्ष या उससे अधिक उम्र के थे। टीका प्राप्त करने वाले सहभागियों में उनासी-प्रतिशत लोग व्हाइट्स थे, 8.3% ब्लैक्स थे और 4.4% एशियाई मूल के थे; 4.0% अमरीकी इंडियन या अलास्का के मूल निवासी हैं,0.3% हवाई या अन्य प्रशांत द्वीप वासी, 2.44% कई भिन्न जातियों के लोग थे और 1.7% की जातियता का पता नहीं था; उनमें से 44.4% महिलाएं थीं और 55.6% पुरुष थे।

इस चरण III के अध्ययन में देखे गए सुरक्षा वर्णन यूनाइटेड किंगडम, ब्राजील और दक्षिण अफ्रीका (COV001, COV002, COV003, और COV005) के एकत्रित डेटा के विश्लेषण के अनुरूप थे। बुखार (पाइरेक्सिया) (0.7%), जोड़ों में दर्द (1.1%), इंजेक्शन के स्थान पर गर्माहट (<0.1%) और इंजेक्शन के स्थान पर लालिमा (0.2%) के अलावा चरण III परीक्षण में देखे गए प्रतिकूल प्रभावों की आवृत्तियाँ वैसी ही थीं, जैसा कि एकत्रित डेटा के विश्लेषण में पाई गई थीं। इन प्रतिकूल प्रभावों को COV001, COV002, COV003, और COV005 अध्ययनों के दौरान पूछने पर बताई गई प्रतिकूल घटनाएं थी जबकि D8110C00001 अध्ययन में इन्हें रिपोर्ट किए गए लक्षणों के रूप में शामिल नहीं किया गया था।

अधिकृत टीकाकण के बाद रिपोर्ट की गई इन्फ्लूएंज़ा जैसी बीमारी

कुछ प्राप्तकर्ताओं ने टीकाकरण के एक दिन के भीतर ठंड लगना, कंपकंपी (कुछ मामलों में कठोरता), और पसीना आना, सिरदर्द (माइग्रेन जैसे सिरदर्द सहित), मतली, मायलगिया और अस्वस्थता के साथ शरीर के तापमान में वृद्धि की सूचना दी है। ये प्रभाव आमतौर पर एक या दो दिन तक रहते हैं।

यदि कोई रोगी असामान्य रूप से तेज बुखार या लंबे समय तक बुखार, या अन्य लक्षणों की रिपोर्ट करता है, तो अन्य कारणों पर विचार किया जाना चाहिए और आवश्यकतानुसार नैदानिक जांच और चिकित्सा प्रबंधन के लिए उचित सलाह दी जानी चाहिए।

ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीके (पुनःसंयोजक) से वैश्विक स्तर पर अधिकृत टीकाकरण के बाद एकत्र किए गए आकड़ों का संक्षिप्त वर्णन

नैदानिक परीक्षणों के दौरान निम्नलिखित प्रतिकूल प्रभाव नहीं देखे गए और कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका के दुनिया भर में अधिकृत टीका लगाए जाने के बाद उपयोग के दौरान अनायास इन लक्षणों की रिपोर्ट की गई हैं।

प्रतिरक्षा तंत्र के विकार: तीव्रग्राहिता के प्रभाव (आवृत्ति: जानकारी नहीं है)

त्वचा और उपचर्म ऊतक संबंधी विकार: वाहिकाशोफ (आवृत्ति: जानकारी नहीं है)

वाहिका विकार कुछ मामलों में थ्रोम्बोसिस और थ्रोम्बोसाइटोपेनिया सिंड्रोम (टीटीएस) सहित थ्रोमबोसिस और थ्रोम्बोसाइटोपेनिया की गिनी-चुनी और गंभीर घटनाएं हुई हैं जिनमें से कुछ मामलों में रक्तस्राव होता पाया गया जिसकी आवृत्ति 1/100,000 से कम देखी गई है। इसमें शामिल है सेरेब्रल वेनस साइनस और स्प्लेनचेनिक वेन जैसे गैरमामूली स्थानो में वेनस थ्रोम्बोसिस तथा थ्रोम्बोसाइटोपेनिया के साथ आर्टीरियल थ्रोम्बोसिस से संबंधित मामले।(खंड 4.4 देखें)

रक्त और लिम्फैटिक (लसीका) तंत्र के विकार थ्रोम्बोसाइटोपीनिया (आवृत्ति: बहुत गैरमामूली) की अधिकांश घटनाएं 18 -59 की उम्र के लोगों में रिपोर्ट की गई।

भारत में हुए अध्ययन के सुरक्षा पहलू का समग्र संक्षिप्त विवरण:

भारत में चरण 2/3 के नैदानिक परीक्षणों में **कोविशील्ड™** को सुरक्षित और सहनीय पाया गया था। अंतरिम विश्लेषण के लिए उन सभी 1600 सहभागियों के आकड़े और जानकारी शामिल थी जिन्हें प्रथम खुराक दी गई थी [1200 को **कोविशील्ड™** दिया गया था, 100 कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका प्राप्त करने वाले लोग थे और कूटभेषज प्राप्त करने वाले 300 लोग शामिल थे]। इस अंतरिम विश्लेषण में दिन 57 (दूसरी खुराक प्राप्त करने के 28 दिन बाद) तक उन सभी 1600 सहभागियों से एकत्र की गई जानकारी शामिल हैं, जिन्हें पहली खुराक दी गई थी और 1577 ऐसे सहभागी हैं जिन्हें दूसरी खुराक भी दी गई है।

तीनों समूहों के सहभागियों की जनसांख्यिकीय विशेषताएँ आम तौर पर समान थीं। समग्र रूप से जिन सहभागियों को **कोविशील्ड™** टीका प्राप्त हुआ उनमें 87.1% लोगों की उम्र 18 से 59 वर्ष के बीच थी और 12.9% लोग 60 वर्ष या उससे अधिक उम्र के थे।

समग्र रूप से व्यवस्थित तरीके से एकत्र किए गए प्रतिकूल प्रभाव (इंजेक्शन के स्थान पर दर्द, दबाने से दर्द, लालिमा, गर्माहट, खुजली, सूजन और कड़ापन; दैहिक प्रभावों में हैं: बुखार, कंपकंपी, थकान, बेचैनी, सरदर्द, जोड़ों में दर्द और मांसपेशियों में दर्द), अव्यवस्थित तरीके से प्राप्त प्रतिकूल प्रभावों की जानकारी और गंभीर प्रतिकूल प्रभाव (एसएई) अध्ययन किए जाने वाले टीके और कंट्रोल टीके के लिए लगभग एक समान थे।

सभी 1600 सहभागी जिन्हें पहली खुराक दी गई, उनमें से कुल 19 (1.2%) सहभागियों में 19 गंभीर प्रतिकूल प्रभाव (एसएई) रिपोर्ट किए गए, 1200 (1·3%, 95% CI 0·7–2·1) सहभागी जिन्हें **कोविशील्ड™** टीका दिया गया उनमें से 15 ने एसएई की रिपोर्ट की, कूटभेषज टीका पाने वाले सहभागियों में 2 (0·7%, 95% CI 0·1–2·4) और कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका प्राप्त करने वालों में 2(2·0%, 95% CI 0·2–7·0) नें एसएई की रिपोर्ट की। इनमें शामिल हैं कोविड-19 (n=11), फ्रैक्चर/डिस्लोकेशन (n=3), मलेरिया (n=1), मेगालोब्लास्टिक ऐनिमिया (n=1), मोतियाबिंद (n=1), एन्सेफैलोपेथी (n=1) और वोकल कॉर्ड सिस्ट (n=1) । **सभी एसएई बिना रोगोत्तर लक्षण के ठीक हो गए और इनके विश्लेषण के दौरान किसी भी एसएई को अध्ययन किए जाने वाले टीके से संबंधित नहीं पाया गया। अध्ययन में कोई भी थ्रोम्बोएम्बोलिक या ऑटोइम्यून संबंधी एसएई** की रिपोर्ट नहीं की गई।

सारणी 2 - भारत में कोविशील्ड™ टीके के अध्ययन से प्राप्त प्रतिकूल प्रभाव(डेटा दिन 57 विज़िट तक का है)

मेडडीआरए एसओसी	आवृत्ति	प्रतिकूल प्रभाव
पाचन तंत्र के विकार	आम है	मतली
	आम नहीं है	दस्त
आम विकार और इंजेक्शन लगने के स्थान पर समस्याएं	बहुत आम है	इंजेक्शन लगने के स्थान में दर्द
	आम है	पाएरेक्सिया, अस्वस्थता, थकान, दर्द, कंपकंपी, इंजेक्शन के स्थान पर लालिमा, इंजेक्शन के स्थान पर सूजन, इंजेक्शन के स्थान पर कड़ापन, दुर्बलता, इंजेक्शन स्थल पर प्रुरिटस
मस्क्युलोस्केलेटल विकार और कनेक्टिव ऊतक संबंधी विकार	आम है	मांसपेशियों में दर्द, जोड़ों में दर्द
	आम नहीं है	एक्सट्रीमिटीज़ में दर्द, पीठ में दर्द, गर्दन में दर्द
तंत्रिका के विकार	आम है	सरदर्द
	आम नहीं है	सिर में चक्कर आना, उनींदापन
त्वचा और उपचर्म ऊतक संबंधी विकार	आम नहीं है	उर्टिकैरिया

भारत में अधिकृत टीकाकरण के बाद एकत्र की गई जानकारी का सक्षिप्त विवरण

भारत में **कोविशील्ड™** के नैदानिक परीक्षणों के दौरान निम्नलिखित प्रतिकूल प्रभाव नहीं देखे गए लेकिन भारत में **कोविशील्ड™** से अधिकृत टीका लगाए जाने के बाद उपयोग के दौरान अनायास इन लक्षणों की रिपोर्ट की गई हैं।

प्रतिरक्षा तंत्र के विकार: तीव्रग्राहिता के प्रभाव (आवृत्ति: बहुत ही गैरमामूली), अतिसंवेदनशीलता के प्रभाव (आवृत्ति: बहुत ही गैरमामूली)।

वाहिका विकार: कुछ मामलों में थ्रोम्बोसिस और थ्रोम्बोसाइटोपेनिया सिंड्रोम (टीटीएस) सहित थ्रोमबोसिस और थ्रोम्बोसाइटोपेनिया की गिनी-चुनी और गंभीर घटनाएं हुई हैं जिनमें से कुछ मामलों में रक्तस्राव होता पाया गया जिसकी आवृत्ति 1/70,000,000 से कम देखी गई है। इसमें शामिल है सेरेब्रल वेनस साइनस जैसे गैरमामूली स्थानो में वेनस थ्रोम्बोसिस तथा थ्रोम्बोसाइटोपेनिया के साथ आर्टीरियल थ्रोम्बोसिस से संबंधित मामले।(खंड 4.4 देखें)

रक्त और लिम्फैटिक (लसीका) तंत्र के विकार : थ्रोम्बोसाइटोपीनिया (आवृत्ति: बहुत गैरमामूली)

4.9 टीका अधिक मात्रा में देना

टीके के अधिक मात्रा में देने के बारे में अनुभव सीमित है।

अधिक मात्रा में ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक) के अधिक मात्रा में दिए जाने के लिए कोई विशिष्ट उपचार नहीं है। अधिक मात्रा में टीका दिए जाने पर व्यक्ति का निरीक्षण किया जाना चाहिए और लक्षणों के आधार पर जैसा उपयुक्त हो, वैसा उपचार किया जाना चाहिए।

5 औषधीय गुण

फार्माकोडायनामिक गुण

भेषज समूह: टीका, अन्य वाइरल टीके, एटीसी कोड: J07BX03

क्रिया का तंत्र

कोविशील्ड™ एक मोनोवैलेंट टीका है जो एकल पुनःसंयोजक से बना है। यह वेक्टर तकनीक पर आधारित चिंपांज़ी से लिए गए एडेनोवायरस है जो मानव शरीर में प्रतिकृति बनाने में सक्षम नहीं है और जो सार्स-कोव-2 स्पाइक (एस) ग्लायकोप्रोटीन से प्रभावित हैं। इस टीके को लगाए जाने पर सार्स-कोव-2 का एस ग्लायकोप्रोटीन स्थानीय रूप से व्यक्त होता है जो प्रतिकारक ऐंटीबॉडी के बनने को बढ़ावा देता है और कोशिकीय स्तर पर प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया प्रेरित करता है।

विदेश में हुए अध्ययन से प्राप्त आकड़े और जानकारी के आधार पर प्रभावकारिता और प्रतिरक्षाजनत्व

रोग-विषयक प्रभावकारिता

COV001, COV002, COV003, और COV005 से एकत्र किए गए आकड़े और जानकारी का प्राथमिक विश्लेषण।

कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका [ChAdOx1 nCoV-19 कोरोना वायरस टीका (पुनःसंयोजक)] का मूल्यांकन चार जारी, बिना किसी विशेष क्रम में अध्ययन टीके को देने वाले, ब्लाइंडेड (जिसमें प्राप्तकर्ता नहीं जानता की उसे अध्ययन टीका दिया जा रहा है या कंट्रोल टीका),नियंत्रित परीक्षणों से एकत्र किए गए आकड़े और जानकारी के आधार पर किया गया है: चरण I / II अध्ययन, COV001 (NCT04324606)), जो यूके में 18 से 55 वर्ष की उम्र के स्वस्थ वयस्कों पर किया गया; चरण II / III अध्ययन, COV002 (NCT04400838) जो यूके में 18 वर्ष या उससे अधिक उम्र के वयस्कों (बुजुर्गों सहित) पर किया गया; चरण III अध्ययन, COV003 (ISRCTN89951424) जो ब्राजील में 18 वर्ष या उससे अधिक उम्र के वयस्कों (बुजुर्गों सहित) पर किया गया; और चरण I / II का अध्ययन, COV005 (NCT04444674) जो दक्षिण अफ्रीका में 18 से 65 वर्ष की उम्र के वयस्कों पर किया गया। इन अध्ययनों में वो सभी व्यक्ति शामिल नहीं किए गए जिनको पहले से तीव्रग्राहिता या वाहिकाशोफ की समस्या थी; गंभीर और / या अनियंत्रित हृदय तथा रक्तवाहिकाओं संबंधी विकार थे, जठरांत्र, यकृत, वृक्क, अंतःस्रावी / चयापचय रोग थे और प्रतिरक्षा क्षमता कम होने के साथ-साथ तंत्रिका संबंधी रोग थे। COV001 और COV002 अध्ययनों में अनुमोदित मौसमी इन्फ्लूएंज़ा और न्यूमोकोक्कल टीके लगाने की अनुमति दी गई थी (अध्ययन टीके के लगाए जाने से कम से कम 7 दिन पहले या उसके बाद)। सभी सहभागियों की कोविड-19 रोग से टीके के कारण सुरक्षा और टीके की प्रभावकारिता का मूल्यांकन करने के लिए 12 महीने तक अनुवर्ती जाँच करते रहने की योजना है।

प्रभावकारिता के लिए एकत्रित विश्लेषण के लिए, 18 वर्ष या उससे अधिक उम्र के लोगों को कोविड -19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका (N = 8,597) या कंट्रोल (मेनिंगोकोकल टीका या सलाइन) (N = 8,581) की दो खुराकें दी गई थी। जिन प्रतिभागियों को बिना किसी विशेष क्रम के कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका दिया गया उन्हें या तो दो मानक खुराक [एसडी] (5×10^{10} वीपी प्रति खुराक) या एक कम खुराक [एलडी] (2.2×10^{10} वीपी) मिली, उसके बाद एक एसडी (5×10^{10} वीपी) खुराक मांसपेशियों में दिए जाने वाले इंजेक्शन के रूप में दी गई। कुल अधिकांश सहभागियों (83.8%) को दो मानक टीके दिए गए। व्यवस्था संबंधी बाधाओं के कारण, खुराक 1 और खुराक 2 के बीच अंतराल 3 से 28 सप्ताह तक था जिसमें से 77.0% सहभागियों के लिए दोनों खुराकों के बीच अंतराल 4 से 12 सप्ताह तक का था।

कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीके और कंट्रोल टीके के लिए आधारभूत जनसांख्यिकी उपचार समूहों में प्रायः एक समान थी। कुल मिलाकर जिन सहभागियों को कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका प्राप्त हुआ उनमें 91.8% लोगों की उम्र 18 से 64 वर्ष के बीच थी और 8.2% लोग 65 वर्ष या उससे अधिक उम्र के थे; 56.0% सहभागी महिलाएं थी; 74.9% व्हाइट्स थे, 10.1% ब्लैक्स के थे और 3.7% एशियाई मूल के थे। कुल 3,056 (35.5%) सहभागियों को कम से कम एक पहले से मौजूद कोमोर्बिडिटी (बीएमआई 30 kg/m^2 या उससे अधिक, हृदय और रक्त वाहिका संबंधी विकार, श्वसन रोग या मधुमेह जैसी समस्याएं) थी। प्राथमिक विश्लेषण के समय अनुवर्ती जाँच के लिए औसत अवधि 1 खुराक के बाद 143 दिन थी और 2 खुराक के बाद 83 दिन थी।

कोविड-19 मामलों का अंतिम निर्धारण एक अधिनिर्णायक समिति द्वारा किया गया था, जिन्होंने डब्लुएचओ के नैदानिक प्रगति पैमाने के अनुसार रोग की गंभीरता को भी निर्धारित किया था। कुल 332 सहभागियों को टीके की खुराक 2 प्राप्त करने के 15 दिन या उसके बाद वायरोलॉजिकल रूप से पुष्टि (न्यूक्लिक एसिड एम्प्लीफिकेशन टेस्ट द्वारा) किए गए सार्स-कोव-2 के कारण कोविड-19 हुआ और उनमें कम से कम कोविड-19 का एक लक्षण (बुखार (37.8°C या उससे अधिक का तापमान), खाँसी, सांस लेने में तकलीफ, एनोसिमिया (सूँघने की शक्ति का नाश) या एजुसिया(स्वाद न महसूस होना)) दिखाई दिया और इन सब लोगों में पहले सार्स-कोव-2 के संक्रमण का कोई सबूत नहीं मिला। कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीके ने कंट्रोल की तुलना में कोविड -19 होने की घटनाओं में काफी कमी आई (सारणी 2a देखें)।

सारणी 2a- COV001, COV002, COV003 और COV005[a] में कोविड-19 के खिलाफ कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका की प्रभावकारिता

आबादी	कोविड-19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका		कंट्रोल		टीके की प्रभावकारिता % (95% सीआई)
	N	कोविड-19 मामलों की संख्या[b], n (%)	N	कोविड-19 मामलों की संख्या[b], n (%)	
आबादी का प्राथमिक विश्लेषण					
कुल (SDSD + LDSD)	8597	84 (0.98)	8581	248 (2.89)	66.73 (57.41, 74.01)
अनुमत टीके की मात्रा					
SDSD	7201	74 (1.03)	7179	197 (2.74)	63.09 (51.81, 71.73)

N = प्रत्येक समूह में मौजूद सहभागियों की संख्या; n =उन सहभागियों की संख्या जिनके साथ पक्के तौर पर घटना हुई थी; CI = विश्वास्यता अंतराल; LD = कम खुराक; SD = मानक खुराक

a प्राथमिक अध्ययन एंडपॉइंट18 वर्ष और उससे अधिक आयु के सहभागियों में पुष्टि किए गए कोविड -19 के मामलों पर आधारित था, जो आधाररेखा पर सेरोनिगेटिव थे, और जिन्हें दो खुराक (एसडीएसडी या एलडीएसडी) दी गई थीं और दूसरी खुराक प्राप्त करने के 15 दिन या उसके बाद अध्ययन में सहभागी थे।

b वायरोलॉजिकल रूप से पुष्टि किए गए सार्स-कोव-2 और कम से कम निम्न में से एक लक्षण: बुखार (37.8°C या उससे अधिक का तापमान), खाँसी, सांस लेने में तकलीफ, एनोसिमिया (सूँघने की शक्ति का नाश) या एजुसिया(स्वाद न महसूस होना)। अधिनिर्णायक समिति द्वारा पुष्टि की गई।

कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीके की एक एसडी खुराक प्राप्त करने पर कोविड-19 से सुरक्षा के स्तर का आंकलन समन्वेशी विश्लेषण से किया गया जिसमें ऐसे सहभागी शामिल थे जिन्हें एक एसडी की खुराक दी गई थी। विश्लेषण में से उन सभी सहभागियों को उस समय पर हटा दिया गया था जब उन्हें टीके की दूसरी खुराक दी गई या प्रथम खुराक प्राप्त करने के 12 सप्ताह बाद। इस तरह की आबादी में, टीके की प्रथम खुराक प्राप्त करने के 22 दिन बाद, टीके की प्रभावकारिता 71.42% थी (95% CI: 51,11; 84,08 [कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका 18/9,335 की तुलना में कंट्रोल 63/9,312]).

समन्वेशी विश्लेषण ने दर्शाया है कि टीके की प्रभावकारिता बढ़ गई जब खुराकों के बीच अंतराल बढ़ाया गया, तालिका 2b देखें।

सारणी 2b- COV001, COV002, COV003 और COV005[a] में खुराक के बीच अंतराल के आधार पर कोविड-19 के खिलाफ कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका की प्रभावकारिता

खुराकों के बीच अंतराल	कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका		कंट्रोल		टीके की प्रभावकारिता % (95 % सीआई)
	N	कोविड-19 मामलों की संख्या[b], n (%)	N	कोविड-19 मामलों की संख्या[b], n (%)	
6 सप्ताह से कम	3,905	35 (0.90)	3,871	76 (1.96)	55.09 (33.0, 69.90)
6-8 सप्ताह	1,124	20 (1.78)	1,023	44 (4.30)	59.72 (31.68, 76.25)
9-11 सप्ताह	1,530	14 (0.92)	1,594	52 (3.26)	72.25 (49.95, 84.61)
12 सप्ताह या उससे अधिक	2,038	15 (0.74)	2,093	76 (3.63)	79.99 (65.20, 88.50)

N = प्रत्येक समूह में मौजूद सहभागियों की संख्या; n =उन सहभागियों की संख्या जिनके साथ पक्के तौर पर घटना हुई थी; CI = विश्वास्यता अंतराल;

a प्राथमिक अध्ययन एंडपॉइंट18 वर्ष और उससे अधिक आयु के सहभागियों में पुष्टि किए गए कोविड -19 के मामलों पर आधारित था, जो आधाररेखा पर सेरोनिगेटिव थे, और जिन्हें दो खुराक (एसडीएसडी या एलडीएसडी) दी गई थीं और दूसरी खुराक प्राप्त करने के 15 दिन या उसके बाद अध्ययन में सहभागी थे।

b वायरोलॉजिकल रूप से पुष्टि किए गए सार्स-कोव-2 और कम से कम निम्न में से एक लक्षण: बुखार (37.8°C या उससे अधिक का तापमान), खाँसी, सांस लेने में तकलीफ, एनोसिमिया (सूँघने की शक्ति का नाश) या एजुसिया(स्वाद न महसूस होना)। अधिनिर्णायक समिति द्वारा पुष्टि की गई।

कोविड-19 से पीड़ित होने के कारण अस्पताल में भर्ती और गंभीर कोविड-19 के खिलाफ प्रभावकारिता

कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका कोविड-19 से पीड़ित होने के कारण अस्पताल में भर्ती (डब्लुएचओ सेवरिटि ग्रेडिंग ≥ 4) होने के मामलों में कमी लाता है।

कंट्रोल की तुलना में जिन सहभागियों को कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका की दो खुराक प्राप्त हुई (SDSD + LDSD, ≥15 दिन दूसरी खुराक के बाद) उनमें 0 (N=8,597) जबकि कंट्रोल प्राप्त करने वाले लोगों में अस्पताल में भर्ती होने के 9 (0.10%; N=8,581) मामले रहे।

यह दर्शाता है कि टीके की प्रभावकारिता 100 % (97.5% CI: 50.19; मूल्यांकन नहीं किया जा सकता) है।

उपसमूहों में कोविड-19 के खिलाफ प्रभावकारिता

जिन सहभागियों में एक या उससे अधिक कोमॉर्बिडिटीज़ थीं, उनके लिए टीके की प्रभावकारिता 62.71% [95% CI: 44.79; 74.82]; कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका प्राप्त करने वालों (SDSD + LDSD, खुराक 2 प्राप्त करने के 15 दिन या उससे ज्यादा दिन के बाद, N=3,056) में कोविड-19 मामले 34 (1.11%) थे जबकि कंट्रोल प्राप्त करने वालों में (N=3,102) कोविड-19 के मामले 93 (3.00%) थे।यह समग्र आबादी में टीके के खिलाफ देखी गई प्रभावकारिता के समान ही थी।

65 वर्ष या उससे अधिक उम्र के सहभागी जिन्हें कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका (SDSD + LDSD, ≥15 दिन खुराक2 के बाद, N=703) दिया गया उनमें कोविड-19 से संक्रमित होने के 4 मामले हुए जबकि कंट्रोल टीका (N=680) प्राप्त करने वालों में 8 मामले पाए गए, जो दर्शाता है कि टीके की प्रभावकारिता 51.91% [95% CI: -59.98, 85.54] थी। वृद्ध वयस्कों के एक बड़े अनुपात (89.6%) ने अपनी पहली खुराक के <6 सप्ताह बाद अपनी दूसरी खुराक प्राप्त की। वृद्ध वयस्कों (≥65 वर्ष की उम्र) में, जिन्होंने पहली खुराक एसडी की प्राप्त की (≥22 दिन बाद खुराक 1 के), कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका (N = 945) के लिए कोविड-19 के 6 मामले थे जबकी इसकी तुलना में कंट्रोल (N = 896) पाने वालों में कोविड-19 के 13 मामले थे, जहां पर कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका प्राप्त करने वालों में अस्पताल में भर्ती होने वाले 0 मामले थे और कंट्रोल समूह में 2 मामलों में अस्पताल में भर्ती कराने की जरूरत पड़ी (डब्ल्यूएचओ की गंभीरता ग्रेडिंग के अनुसार ≥4)।

D8110C00001 से प्राप्त डेटा का प्रभावकारिता विश्लेषण

संयुक्त राज्य अमरीका, पेरू और चिली में आयोजित चरण III के बिना किसी विशेष क्रम के दिए कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीके के नैदानिक परीक्षण में इस टीके का मूल्यांकन किया गया है। इस परीक्षण में 32,451 स्वस्थ वयस्कों या ऐसे 18 वर्ष या उससे ज्यादा उम्र के लोग जो मेडिकल रूप से स्टेबल दीर्घकालिक बीमारियों से पीड़ित हैं, उन्हें बिना किसी विशेष क्रम के खुराक दी गई। इस अध्यय में वो सभी व्यक्ति शामिल नहीं किए गए जिनको पहले से गंभीर और / या अनियंत्रित हृदय तथा रक्तवाहिकाओं संबंधी विकार थे, जठरांत्र, यकृत, वृक्क, अंतःस्रावी / चयापचय रोग थे और गंभीर रूप से प्रतिरक्षा क्षमता कम होने के साथ-साथ तंत्रिका संबंधी रोग थे। सभी सहभागियों की कोविड-19 रोग से टीके के कारण टीके की प्रभावकारिता का मूल्यांकन करने के लिए 1 साल तक अनुवर्ती जाँच करते रहने की योजना है।

अद्यतन की गई प्राथमिक प्रभावकारिता विश्लेषण में 26,212 प्रतिभागियों को कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका (N=17,662) मिला या फिर कूटभेषज (N=8,550) मिला। जिन प्रतिभागियों को बिना किसी विशेष क्रम के कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका दिया गया उन्हें दिन 1 और दिन 29 (-3 से लेकर +7 दिनों तक) पर मांसपेशिय इंजेक्शन के रूप में (5×10^{10} वीपी प्रति खुराक) दी गई। दोनों खुराकों के बीच अंतराल औसत रूप से 29 दिनों का था और अधिकांश प्रतिभागियों को खुराक 1 दिए जाने के बाद दूसरी खुराक ≥26 से लेकर ≤36 दिनं (95.7% और 95.3% क्रमशः) के बीच दी गई।

कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीके और कूटभेषज टीके के लिए आधारभूत जनसांख्यिकी उपचार समूहों में प्रायः एक समान थी। कुल मिलाकर जिन सहभागियों को कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका प्राप्त हुआ उनमें 79.1% लोगों की उम्र 18 से 64 वर्ष के बीच थी और 20.9% लोग 65 वर्ष या उससे अधिक उम्र के थे, 43.8% प्रतिभागी महिलाएं थीं। जिन लोगों को बिना किसी विशेष क्रम के टीका दिया गया उनमें 79.3% व्हाइट्स थे, 7.9% ब्लैक्स थे और 4.2% एशियाई मूल के थे; 4.2% अमरीकी इंडियन या अलास्का के मूल निवासी थे,0.3% हवाई या अन्य प्रशांत द्वीप वासी, 2.4% कई भिन्न जातियों के लोग थे (1.7% की जातियता का पता नहीं था या उनकी जाती की जानकारी नहीं दी गई थी)। कुल 10,376 (58.8%) सहभागी जिन्हें कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका दिया उनमे और कूटभेषज टीका पाने वालों में 5,105 (59.7%) को कम से कम एक पहले से मौजूद कोमोर्बिडिटी थी। विश्लेषण के समय अनुवर्ती जाँच के लिए औसत अवधि खुराक 2 के बाद 61 दिन थी।

कोमोरबिडिटी को क्रोनिक किडनी रोग, क्रॉनिक ऑब्सट्रक्टिव पल्मोनरी रोग (सीओपीडी), एक ठोस अंग प्रत्यारोपण के कारण कम प्रतिरक्षा स्वास्थ्य, मोटापा होना (बीएमआई> 30), हृदय की गंभीर बीमारी, सिकल सेल रोग, टाइप 1 और 2 मधुमेह, अस्थमा, मनोभ्रंश, मस्तिष्कवाहिकीय रोग, सिस्टिक फाइब्रोसिस, उच्च रक्तचाप, यकृत रोग, फेफड़ों में घाव (ल्मनरी फाइब्रोसिस), थैलेसीमिया, धूम्रपान का इतिहास के रूप में परिभाषित किया गया था।

कोविड-19 मामलों का अंतिम निर्धारण एक अधिनिर्णायक समिति द्वारा किया गया था। कुल मिलाकर 203 सहभागियों में दूसरी खुराक दिए जाने के 15 दिन या उसके बाद सार्स-CoV-2 की विरोलॉजिकल रूप से पुष्टि की गई और वे मानदंड A या मानदंड B को पूरा करते पाए गए तथा इनमें सार्स-CoV-2 से पहले कभी संक्रमित होने का कोई सबूत नहीं मिला

श्रेणी A: निम्नलिखित में से एक या उससे ज्यादा:

- छाति के एक्स-रे, या कम्प्यूटेड टोमोग्राफी स्कैन से पता किया गया निमोनिया
- 94% या उससे कम का ऑक्सीजन सैचुरेशन सामान्य हवा में या सप्लिमेंटरी ऑक्सीजन की जिसे जरूरत हो या फिर सप्लिमेंटरी ऑक्सीजन पर जो हो और उसकी सप्लाई को बढ़ाना पड़े।
- नई या बढ़ती सांस की तकलीफ /सांस फूलना

श्रेणी B: निम्नलिखित में से दो या उससे ज्यादा:

- 100°F (>37.8°C) से ज्यादा बुखार या बुखार सा महसूस होना
- नई या बढ़ती खांसी
- माइयागलिया/मांसपेशियों में दर्द
- थकान जो रोज़मर्रा की जिंदगी को बाधित करती है
- उल्टी और/या दस्त (एंडपॉइंट परिभाषित करने के लिए दोनों में से केवल एक को गिना जाए)
- एनोसिमिया (सूँघने की शक्ति का नाश) और/या एजुसिया(स्वाद न महसूस होना) (एंडपॉइंट परिभाषित करने के लिए दोनों में से केवल एक को गिना जाए)

कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीके से कूटभेषज की तुलना में कोविड -19 होने की घटनाओं में काफी कमी आई (सारणी 3 देखें)।

सारणी 3- कोविड-19 के खिलाफ कोविड-19[a] वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका की प्रभावकारिता

	कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका		कूटभेषज		टीके की प्रभावकारिता % (95 % सीआई)
	N	कोविड-19 मामलों की संख्या[b], n (%)	N	कोविड-19 मामलों की संख्या[b], n (%)	
अध्यतन की हुई प्राथमिक प्रभावकारिता विश्लेषण[c]					
लक्षणात्मक बीमारी	17,662	73 (0.4)	8,550	130 (1.5)	73.98 (65.34, 80.47)
प्रमुख सेकेन्डरी प्रभावकारिता विश्लेषण					
पहले हुए कोविड-19 संक्रमण के सबूत के बावजूद लक्षणात्मक बीमारी	18,563	76 (0.4)	9,031	135 (1.5)	73.68 (65.13, 80.13)
गंभीर या क्रिटिकल लक्षणात्मक कोविड-19[d]	17,662	0 (0.0)	8,550	8 (< 0.1)	100.0 (71.62, NE)[e]
कोविड-19 आपातसेवा विभाग में विज़िट	17,662	1 (< 0.1)	8,550	9 (0.1)	94.80 (58.98, 99.34)
SARS-CoV-2 के उपचार के बाद की प्रतिक्रिया	17,662	156 (0.9)	8,550	202 (2.4)	64.32 (56.05, 71.03)

N = प्रत्येक समूह में मौजूद सहभागियों की संख्या; n =उन सहभागियों की संख्या जिनके साथ पक्के तौर पर घटना हुई थी; CI = विश्वास्यता अंतराल;

a 18 वर्ष और उससे अधिक आयु के सहभागियों में पुष्टि किए गए कोविड -19 के मामलों के आधार पर, जो लोग आधाररेखा पर सेरोनिगेटिव थे, और जिन्हें दो खुराक दी गई थीं और दूसरी खुराक प्राप्त करने के 15 दिन या उसके बाद अध्ययन में सहभागी थे।

b श्रेणी A और श्रेणी B के मानदंडों को इस्तेमाल करते हुए वायरोलॉजिकल रूप से पुष्टि किया गया सार्स-कोव-2 ।

c अद्यतन किए गए प्राथमिक डेटा में सभी प्रकांड निर्णयन घटनाएं शामिल थीं।

d प्रयोगशाला द्वारा पुष्टि किए गए कोविड-19 और निम्न में से कोई भी समस्या के आधार पर: आराम करने की स्थिति में नैदानिक संकेत गंभीर प्रणालीगत बीमारी का संकेत देते हैं (श्वसन दर 30 सांस प्रति मिनट, हृदय गति ≥ 125 बीट प्रति मिनट, ऑक्सीजन सैचुरेशन ≤ 93% कमरे की हवा में समुद्र स्तर पर, या सांस से अंदर ली गई ऑक्सीजन के अनुपात में ऑक्सीजन का आंशिक दबाव <300 mmHg); या सांस न ली जा सके (उच्च प्रवाह ऑक्सीजन, गैर-हस्तक्षेपीय वेंटिलेशन, मेकैनिकल वेंटिलेशन, या एक्स्ट्राकोर्पोरियल मेम्ब्रेन ऑक्सीजनेशन की आवश्यकता के रूप में परिभाषित), शॉक का सबूत (सिस्टोलिक रक्तचाप <90 मिमीएचजी, डायस्टोलिक रक्तचाप <60 मिमीएचजी या वैसोप्रेसर्स की आवश्यकता); या गंभीर गुर्दे, यकृत, या तंत्रिका का डिस्फंक्शन; या इन्टेन्सिव केयर यूनिट में भर्ती, या मृत्यु।

e 97.5%CI

f आधाररेखा पर निगेटिव जो अध्ययन हस्तक्षेप के साथ उपचार के बाद पॉजिटिव हुआ

पूर्व-निर्दिष्ट प्राथमिक प्रभावकारिता विश्लेषण में, 190 निर्णयन मामलों के आधार पर, कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका (N = 17,817) प्राप्त करने वाले प्रतिभागियों में 65 (0.4%) और कूटभेषज टीका (N=8,589) प्राप्त करने वालों में 125 (1.5%) कोविड-19 के मामले थे जो दर्शाता है कि टीके की प्रभावकारिता 76.0%, [95% CI 67.6, 82.2] है।

जब वायरल शेडिंग की संचयी घटनाओं की जांच खुराक -2 दिए जाने के 15 दिनों या उसके बाद की गई तो लार के नमूनों में सार्स-कोव-2 के मौजूद न होने के मामलों में देखा गया कि कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका प्राप्त करने वाले प्रतिभागियों की लार में सार्स-कोव-2 के मौजूद रहने की अवधि काफी कम थी (11 बनाम 16 दिन)।

उपसमूहों में कोविड-19 के खिलाफ प्रभावकारिता

जिन सहभागियों में एक या उससे अधिक कोमॉर्बिडिटीज़ थीं, जिनको कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका दिया गया उनमें खुराक 2 प्राप्त करने के 15 दिन या उससे ज्यादा दिन के बाद, टीके की प्रभावकारिता 75.24% (64.18, 82.88) थी जिन लोगों में किसी प्रकार की कोमॉर्बिडिटीज़ नहीं थी उनमें टीके की प्रभावकारिता 71.81% (95% CI: 55.5, 82.14) थी।

65 वर्ष या उससे अधिक उम्र के सहभागी जिन्हें कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका (≥15 दिन खुराक के बाद, N=3,696) दिया गया उनमें कोविड-19 से संक्रमित होने के 5 मामले हुए जबकि कूटभेषज टीका (N=1,812) प्राप्त करने वालों में 14 मामले पाए गए, जो दर्शाता है कि टीके की प्रभावकारिता 83.51% [95% CI: -54.17, 94.06] थी।

प्रतिरक्षाजनत्व

COV001, COV002, COV003, और COV005 से एकत्र किए गए आकड़े और जानकारी का प्राथमिक विश्लेषण।

कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका से टीकाकरण के बाद, जो सहभागी आधाररेखा पर सेरोनिगेटिव थे, उन में से 98% या उससे अधिक सहभागियों ने पहली खुराक प्राप्त करने के 28 दिन बाद और 99% से अधिक सहभागियों ने दूसरी खुराक प्राप्त करने के बाद सेरोकन्वर्शन (जो एस-बाइंडिंग एंटिबॉडी में आधाररेखा से 4 गुना या उससे अधिक वृद्धि के द्वारा मापा गया) दर्शाया। खुराकों के बीच अंतराल के बढ़ने से अधिक एस-बाइंडिंग ऐंटिबॉडीज देखी गई थीं (सारणी 4)।

आमतौर पर ऐसी ही प्रवृत्तियाँ प्रतिकारक ऐंटिबॉडी और एस-बाइंडिंग ऐंटिबॉडी के विश्लेषण करने पर देखी गई।

कोविड-19 से सुरक्षा का प्रतिरक्षा संबंधी सहसंबंध स्थापित नहीं हुआ है; इसलिए, कोविड-19 से सुरक्षा प्रदान करने वाली प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया का स्तर अज्ञात है।

सारणी 4 - कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका के प्रति सार्स कोव-2-एस-बाइंडिंग ऐंटिबॉडी की प्रतिक्रिया[a,b]

आबादी	आधाररेखा	खुराक 1 के 28 दिन बाद	खुराक 2 के 28 दिन बाद
	जीएमटी (95% CI)	जीएमटी (95% CI)	जीएमटी (95% CI)
कुल	(N=1538) 57.1 (53.8, 60.6)	(N=1466) 8358.0 (7879.2, 8866.0)	(N=1511) 30,599.8 (29,137.1, 32,135.9)
खुराकों के बीच अंतराल			
6 सप्ताह से कम	(N=578) 61.4 (55.3, 68.0)	(N=578) 8,184.5 (7,423.9, 9,023.1)	(N=564) 21,384.2 (19,750.7, 23,152.8)
6-8 सप्ताह	(N=339) 56.1 (49.6, 63.3)	(N=290) 9,103.9 (8,063.1, 10,279.1)	(N=331) 28,764.8 (25,990.8, 31,834.9)
9-11 सप्ताह	(N=331) 53.6 (47.5, 60.4)	(N=309) 8,120.9 (7,100.2, 9,288.4)	(N=327) 37,596.1 (34,494.2, 40,976.8)
12 सप्ताह या उससे अधिक	(N=290) 54.3 (47.6, 61.9)	(N=289) 8,249.7 (7,254.5, 9,381.4)	(N=289) 52,360.9 (47,135.2, 58,165.9)

N = प्रत्येक समूह में मौजूद सहभागियों की संख्या; GMT = जियोमेट्रिक मीन टाइटर; CI = विश्वास्यता अंतराल; S = स्पाइक

a मल्टिप्लेक्स इम्यूनऐसे प्रयोग करके प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया मापी गई है।

b सहभागी आधाररेखा पर सेरोनिगेटिव थे।

उन सहभागियों में जिन्हें एक या उससे अधिक कोबॉर्बिडिटी थीं, उनमें प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया समग्र आबादी में पाई गई प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया के अनुरूप थी।

उच्च सेरोकन्वर्शन दर देखी गई जब 65 वर्ष या उससे अधिक उम्र के वयस्कों में पहली मानक खुराक (SD) (97.3% [N=149, 95% CI: 93.3; 99.3]) और दूसरी मानक खुराक (SD)(100.0% [N=156, 95% CI: 97.7; मूल्यांकन संभव नहीं]) प्राप्त कर चुके थे। अधिकांश अधिक उम्र के वयस्क सहभागियों के लिए दोनों खुराकों के बीच अंतराल 6 सप्ताह से कम था। अधिक उम्र के वयस्क सहभागियों के लिए दोनों खुराकों के बीच अंतराल 6 सप्ताह से कम (दूसरी एसडीके 28 दिन बाद : GMT=18759.6 [N=126, 95% CI: 15,764.8; 22,323.3]) उन सभी सहभागियों के समान थी जिन्हें दूसरी खुराक पहली खुराक दिए जाने के 6 सप्ताह के भीतर दी गई (सारणी 3)। 65 वर्ष या उससे अधिक उम्र के सहभागियों के लिए दोनों खुराकों के बीच अंतराल 6 सप्ताह से कम था जिसके कारण संख्यात्मक रूप से कम दिखे।

आधाररेखा (GMT=10,979.1 [N=36; 95% CI: 6,452.7; 18,680.5]) पर पूर्व सार्स-कोव-2 संक्रमण के सेरोलॉजिकल सबूत वाले सहभागियों में, एस-एंटीबॉडी टाइटर खुराक 1 के 28 दिन बाद(GMT=139,010.4 [N=35; 95% CI: 95,429.0; 202,495.1) शीर्ष पर पहुँचे, लेकिन खुराक 2 के बाद यह और नहीं बढ़े।

IFN-γ एन्ज़ाइम लिंक्ड इम्यूनोस्पोट (ईएलआईस्पॉट) एसे से मापी गई स्पाइक-विशिष्ट टी सेल प्रतिक्रिया कोविड-19 वैक्सीन ऐस्ट्रा ज़ेनेका की प्रथम खुराक दिए जाने के बाद प्रेरित हुई। विभिन्न उम्र के वर्गों में और कोमॉर्बिडिटी हो या न हो, जियॉमेट्रिक औसत प्रतिक्रिया सामान्य तौर पर एक समान ही रही। दूसरी खुराक प्राप्त करने के बाद इनमें और बढ़त नहीं होती है। Th1 साइटोकिन्स कोविड-19 ऐस्ट्रा ज़ेनेका द्वारा प्रेरित होते हैं जिसके कारण IFN-γ, IL-2, और / या TNFα व्यक्त करते हैं जो आमतौर पर आयु श्रेणियों के बीच समान होते हैं।

भारत में हुए अध्ययन से प्रतिरक्षाजनत्व संबंधी आकड़े:

आईजीजी ऐंटिबॉडी का स्पाइक (एस) प्रोटीन के खिलाफ GMT आधाररेखा पर समूहों के बीच बराबर सी थी - दिन 1। दोनो समूहों में टीके की प्रत्येक खुराक के बाद GMT काफी ज्यादा बढ़ गई और बराबर सी थी। दिन 57 को दोनो समूहों में > 98% सेरोकन्वर्शन था। प्रतिरक्षाजनत्व आकड़े दर्शाते हैं कि ऐंटि -एस आईजीजी ऐंटिबॉडी टाइटर और सेरोकन्वर्शन दर के संबंध में **कोविशील्ड™** और कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीके समान हैं (सारणी 5 और 6 देखें)।

सारणी 5 ऐंटि-एस आईजीजी ऐंटिबॉडी का संक्षिप्त विवरण

विशिष्ट समय	आकड़े	कोविशील्ड™ (N=297) n (%)	कोविड-19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका (N=98) n (%)
आधाररेखा	N GMT 95% CI	297 95.4 (78.1, 116.6)	98 79.4 (58.2, 108.4)
खुराक 1 के बाद 28 दिन	N GMT 95% CI	296 10045.4 (8473.2, 11909.2)	98 6660.8 (4836.3, 9173.7)
खुराक 2 के 28 दिन बाद	n GMT 95% CI	293 30245.6 (26794.0, 34141.8)	95 28558.3 (23479.3, 34735.8)

सारणी 6 ऐंटि-एस आईजीजी ऐंटिबॉडी के लिए सेरोकन्वर्शन हुए सहभागियों के अनुपात का संक्षिप्त विवरण

विशिष्ट समय	आकड़े	कोविशील्ड™ (N=297)	कोविड-19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका (N=98)
खुराक 1 के 28 दिन बाद	N मूल्यांकन किए हुए सेरोकन्वर्शन, n (%) 95% CI	296 286 (96.6) (93.9, 98.4)	98 90 (91.8) (84.5, 96.4)
खुराक 2 के 28 दिन बाद	N मूल्यांकन किए हुए सेरोकन्वर्शन, n (%) 95% CI	293 287 (98.0) (95.6, 99.2)	95 94 (98.9) (94.3, 100.0)

5.2 फार्माकोकाइनेटिक (भेषज बलगतिकी) गुण

लागू नहीं है।

5.3 प्रीक्लीनिकल सुरक्षा आकड़े

विषाक्तता और स्थानीय सहिष्णुता संबंधी अध्ययन

चूहों को जब खुराक को दोहराने के लिए कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका मांसपेशिय इंजेक्शन के रूप में दिया गया तो उसे सहनीय पाया गया। टीके को मांसपेशीय इंजेक्शन के रूप में लगाए जाने पर इंजेक्शन लगाए जाने के स्थान पर सबक्यूटेनियस टिशु और स्केलिटल मांसपेशियों तथा पास की सायटिका तंत्रिका में गैर-प्रतिकूल, मिश्रित और/या मोनोन्यूक्लियर सेल सूजन और जलन देखी गई जो कि प्रत्याशित निष्कर्षों के अनुरूप थी। स्वास्थ्य लाभ प्राप्त करने के बाद इंजेक्शन लगाए जाने के स्थान पर या सायटिका तंत्रिका में कुछ असामान्य नहीं दिखा, जो दर्शाता है कि कोविड -19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीका लगाए जाने के बाद पूर्ण रूप से ठीक हो जाता है और सूजन तथा जलन खत्म हो जाती है।

प्रजनन के लिए विषाक्तता

चूहों में किए गए बायोडिस्ट्रिब्यूशन अध्ययनों ने कोविड-19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका टीके के मांसपेशीय इंजेक्शन के बाद गोनाड्स (वृषण, अंडाशय) पर टीके के कोई महत्वपूर्ण प्रभाव नहीं देखे गए ।

एक प्रजनन और विकास विषाक्तता अध्ययन में पाया गया कि कोविड-19 टीका ऐस्ट्रा ज़ेनेका ने पूर्व-संभोग, गर्भधारण या स्तनपान अवधि के दौरान मातृ जोखिम के बाद मातृ या विकासात्मक विषाक्तता को प्रेरित नहीं किया। इस अध्ययन में, टीके ने एंटी-सार्स-कोव-2 एस-ग्लाइकोप्रोटीन मेटर्नल एंटीबॉडी को भ्रूण और पिल्लों में पाया गया, जो क्रमशः प्लेसेंटल और लैक्टेशनल ट्रांसफर का संकेत देता है।

6. ऑषधीय विवरण

6.1 टीके में मौजूद निष्क्रिय पदार्थों की सूची

एल-हिस्टिडीन

एल-हिस्टिडीन हाइड्रोक्लोराइड मोनोहाइड्रेट

मेग्नीशियम क्लोराइड हेक्साहाइड्रेट

पॉलिसॉर्बेट 80

इथेनॉल

सुकरोज़

सोडियम क्लोराइड

डायसोडियम इडेटेट डायहाइड्रेट (ईडीटीए)

इंजेक्शन के लिए पानी

(निष्क्रिय सामग्री के नाम भौगोलिक क्षेत्र के हिसाब से अलग-अलग हो सकते हैं)

6.2 किन टीकों या दवाओं के साथ इसे दिया जा सकता है

अन्य चिकित्सीय उत्पादों के साथ इसके दिए जाने के संबंध में अध्ययन परिणाम न होने के कारण, इस टीके को अन्य चिकित्सीय उत्पादों के साथ नहीं मिलाया जाना चाहिए।

6.3 शेल्फ़-लाइफ

लेबल और पैकेजिंग पर इन टीकों को इस्तेमाल करने की अंतिम तारीख लिखी हुई है।

एक बार खुलने पर, बहु-खुराक वायल जितनी जल्दि व्यावहारिक रूप से संभव हो, इसतेमाल हो जानी चाहिए और जब इन्हें +2°C से +25°C के बीच स्टोर किया जाए तो 6 घंटों के भीतर इन्हें इस्तेमाल किया जाना चाहिए। कोविशील्ड™ के खोले गए सभी बहु-खुराक वायलों को टीकाकरण सत्र के अंत में या फिर खोले जाने के छः घंटों के भीतर (जो भी पहले हो) फेंक देना चाहिए।

6.4 स्टोर करने संबंधी विशेष एहतियात

फ्रिज में इसे स्टोर करें ((+2°C से +8°C के बीच) इसे जमने न दें। प्रकाश से बचा कर रखने के लिए इन वायलों को बाह्य कार्टन में रखें। अगर टीका जम जाए, तो उसे फेंक दें।

खुली हुई बहु-खुराक वायल (पहले इस्तेमाल के बाद)

ऑषधीय उत्पाद को पहली बार खोलने के बाद स्टोर करने के बारे में जानने के लिए खंड 6.3 देखें।

6.5 पात्र का प्रकार और उसकी सामग्री

कोविशील्ड™ प्रयोग के लिए तैयार रूप में रबड़ - ढक्कन वाले बहु-खुराक वायल और एकल खुराक वायल के रूप में नीचे सूचिबद्ध रूपों में सप्लाई किया जाता है।

1 खुराक - 0.5 ml प्रति वायल

2 खुराक - 1.0 ml प्रति वायल

5 खुराक - 2.5 ml प्रति वायल

10 खुराक - 5.0 ml प्रति वायल

20 खुराक - 10 ml प्रति वायल

6.6 प्रयोग, संभालने और निपटान संबंधी निर्देश

टीका देने का तरीका

कोविशील्ड™ बेरंग या हल्के भूरे रंग का साफ या फिर हल्का अपारदर्शी, कण-रहित घोल है। टीका देने से पहले दृष्टिगत रूप से उसका निरीक्षण करें और अगर उसमें कणिकीय पदार्थ दिखे या फिर जैसा वर्णन किया गया है, उससे कुछ अलग दिखे तो टीके को फेंक दें।

वायल को हिलाएं नहीं

टीके की 0.5 ml की खुराक सिरिंज में खींच कर मांसपेशिय इंजेक्शन लगाया जाता है। प्रत्येक व्यक्ति के लिए अलग अलग विसंक्रमित सुई और सिरिंज प्रयोग करें। यह आमतौर पर होता है कि अंतिम खुराक निकालने के बाद भी वायल में थोड़ा तरल पदार्थ बचा रहता है। जब लो डेड वॉल्यूम सिरिंज और / या सूई प्रयोग की जाती हैं तो वायल में बचे हुए टीके की मात्रा एक और टीका के लिए पर्याप्त हो सकती है। ध्यान दिया जाना चाहिए कि 0.5 ml की पूरी खुराक दी जाए। अगर वायल में बचे टीके से 0.5 ml की पूरी खुराक नहीं दी जा सकती तो इंजेक्शन को फेंक देना चाहिए। अलग अलग वायलों में अंत में बचे टीके को एकत्र न करें।

इस टीके में कोई प्रेज़रवेटिव (परिरक्षक) नहीं है। टीका लगाने के लिए खुराक निकालते समय रोगाणुमुक्त तकनीक इस्तेमाल की जानी चाहिए।

पहली बार खोले जाने पर, बहु-खुराक वायल जितनी जल्दि व्यावहारिक रूप से संभव हो, इसतेमाल हो जानी चाहिए और जब इन्हें +2°C से +25°C के बीच स्टोर किया जाए तो 6 घंटों के भीतर इन्हें इस्तेमाल किया जाना चाहिए। इस्तेमाल के बाद बचा हुआ टीका फेंक दें।टीके के विवरण पता करना सुविधाजनक हो, इसके लिए प्रत्येक प्राप्तकर्ता को दिए जा रहे टीके का नाम और बैच संख्या रिकॉर्ड किया जाना चाहिए।

निपटान

कोविशील्ड™ में आनुवांशिक रूप से परिवर्तित जीव हैं (जीएमओ)। किसी भी अप्रयुक्त टीके या अपशिष्ट पदार्थ का स्थानीय आवश्यकताओं के अनुसार निपटान किया जाना चाहिए। छलकाव होने पर उपयुक्त ऐंटिवायरल डिसइन्फेक्टेंट (जैसे कि हाइड्रोजेन परऑक्साइड आधारित डिसइन्फेक्टेंट) से उसे रोगाणुमुक्त किया जाना चाहिए।

निर्माता:
SERUM INSTITUTE OF INDIA PVT. LTD.
212/2, Hadapsar, Pune 411 028, INDIA

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