

UA /19180/01/01
big 01.02.2022

189

Для використання виключно дипломованим медичним працівником, лікувальним закладом або лабораторією

Вакцина для профілактики коронавірусу (SARS-CoV-2), цільновіріонна, інактивована
КОВАКСИН

1. НАЗВА ТА ОПИС ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ:

КОВАКСИН (Вакцина для профілактики коронавірусу (SARS-CoV-2), цільновіріонна, інактивована) / COVAXIN® (Whole Virion Inactivated Coronavirus (SARS-CoV-2) Vaccine) являє собою білу або майже білу, опалесцентну суспензію, вільну від сторонніх часток, що містить 6 мкг цільновіріонного, інактивованого антигену коронавірусу (SARS-CoV-2) (штам NIV-2020-770).

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД:

Кожна доза 0,5 мл містить:

Цільновіріонний, інактивований антиген коронавірусу (SARS-CoV-2) (штам NIV-2020-770) ... 6 мкг

Алюмінію гідроксиду гель, еквівалентний Al⁺⁺⁺0,25 мг

TLR 7/8 агоніст15 мкг

2-феноксиетанол2,5 мг

Фосфатний буферний розчин q.s. до 0,5 мл

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Стерильна суспензія для ін'єкцій.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ:

4.1 Терапевтичні показання

КОВАКСИН показаний для активної імунізації для профілактики вірусної інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2, осіб віком ≥ 18 років. Вакцина дозволена для обмеженого застосування в екстрених ситуаціях у громадських інтересах відповідно до положень Нових Правил щодо лікарських засобів та клінічних випробувань 2019 року, Закону про лікарські та косметичні засоби 1940 року.

4.2 Дози та спосіб застосування

КОВАКСИН слід вводити у вигляді двох доз: у день 0 та день 28.

Спосіб застосування: внутрішньом'язово.

Рекомендовано, особам, які отримали першу дозу **КОВАКСИН**, завершили курс вакцинації виключно другою дозою **КОВАКСИН**.

4.3 Протипоказання

- Гіперчутливість до будь-яких компонентів вакцини.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

- Не вводити внутрішньовенно, внутрішньошкірно або підшкірно.
- Як і при введенні всіх інших вакцин, слід завжди забезпечувати нагляд та мати наготові відповідні медичні засоби на випадок будь-яких анафілактичних реакцій після імунізації.
- Супутні захворювання: як і при введенні всіх інших вакцин, введення **КОВАКСИН** слід відкласти у осіб, які мають гостре фебрильне захворювання/гостру інфекцію.
- Тромбоцитопенія та порушення згортання крові: як і при введенні всіх інших



внутрішньом'язових ін'єкцій, **КОВАКСИН** слід вводити з обережністю особам з тромбоцитопенією, будь-яким порушенням згортання крові або особам, що отримують антикоагулянтну терапію, оскільки після внутрішньом'язового введення у цих осіб можуть виникати кровотечі або синці.

- Особи з послабленим імунітетом: невідомо, чи у осіб з порушенням імунної відповіді, в тому числі осіб, які отримують імунодепресивну терапію, виникатиме така ж відповідь на схему вакцинації, як і у імунокомпетентних осіб. Особи з послабленим імунітетом можуть мати відносно слабшу імунну відповідь на схему вакцинації.
- Діти: клінічні випробування з оцінки безпеки та ефективності **КОВАКСИН** у дітей та підлітків (віком до 18 років) тривають. Доступні обмежені дані.
- Взаємозамінність: відсутні дані про застосування **КОВАКСИН** особам, які раніше отримували часткові серії інших вакцин проти COVID-19.
- Вакцинована особа повинна залишатися під медичним наглядом протягом щонайменше 30 хвилин після вакцинації. Перед використанням вакцину слід добре струсити, щоб отримати однорідну, білувату прозору суспензію. Перед застосуванням флакон слід візуально оглянути на наявність будь-яких сторонніх часток або іншого забарвлення. Якщо у вас виникли сумніви, не використовуйте вміст флакона. **КОВАКСИН** не слід змішувати з іншими вакцинами.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії не проводилося. Одночасне застосування **КОВАКСИН** з іншими лікарськими засобами не досліджувалося.

4.6 Застосування під час вагітності та годування груддю

Безпека, ефективність та імуногенність у вагітних та жінок, що годують груддю не встановлена, хоча вакцинація дозволена для жінок, що годують груддю. Наявних даних щодо вакцини **КОВАКСИН**, що була введена вагітним жінкам, недостатньо для інформування про ризики, пов'язані з вакциною під час вагітності.

Застосування **КОВАКСИН** вагітним жінкам рекомендується лише у випадку, якщо користь від вакцинації для вагітної перевищує потенційні ризики. Щоб допомогти вагітним жінкам зробити цю оцінку, їм слід надати інформацію про ризики COVID-19 під час вагітності (включаючи, наприклад, що деякі вагітні жінки мають підвищений ризик інфікування або мають супутні захворювання, що підвищують ризик важкого перебігу захворювання), ймовірні переваги вакцинації в місцевому епідеміологічному контексті та поточні обмеження даних щодо безпеки для вагітних жінок.

4.7 Дослідження впливу **КОВАКСИН** на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами не проводились.

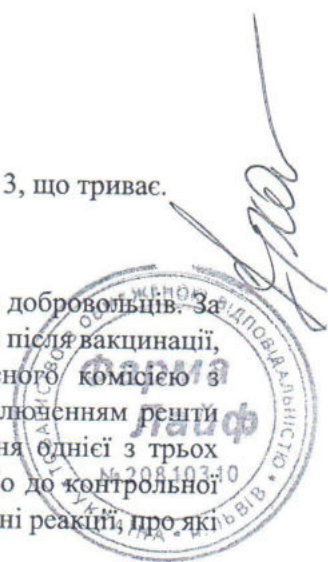
4.8 Побічні реакції

Досвід клінічних випробувань

Безпека вакцини **КОВАКСИН** була оцінена в дослідженнях фази 1, фази 2 та фази 3, що триває.

Клінічні дослідження фази 1

Клінічне дослідження фази 1 проводилося в Індії за участі 375 здорових дорослих добровольців. За першими 50 учасниками, залученими до дослідження, спостерігали протягом 7 днів після вакцинації, і на основі незалежного аналізу замаскованих даних щодо безпеки, проведеного комісією з моніторингу даних щодо безпеки, було дозволено продовжити дослідження з включенням решти учасників до всіх груп. Учасників випадковим чином розподілили для отримання однієї з трьох рецептур вакцини (3 мкг з Algel-IMDG, 6 мкг з Algel-IMDG або 6 мкг з Algel) або до контрольної групи лише з Algel. Після отримання обох доз передбачені місцеві та системні побічні реакції, про які



повідомляли пацієнти, були зареєстровані у 17 учасників (17%; 95% ДІ 10·5–26·1) у групі 3 мкг з Algel-IMDG, у 21 учасника (21%; 13·8–30·5) у групі 6 мкг з Algel-IMDG, у 14 учасників (14%; 8·1–22·7) у групі 6 мкг з Algel та у 10 (10%; 6·9–23·6) у групі лише з Algel. Найпоширенішими побічними реакціями були біль у місці ін'єкції (17 [5%] з 375 учасників), головний біль (13 [3%]), втома (11 [3%]), підвищення температури (9 [2%]) та нудота або блювання (7 [2%]). Усі передбачені побічні реакції були легкими (43 [69%] з 62) або помірної тяжкості (19 [31%]) і виникали частіше після першої дози. Одну серйозну побічну реакцію вірусного пневмоніту було зареєстроване в групі 6 мкг з Algel, не пов'язану з вакциною.

Клінічні дослідження фази 2

Клінічне дослідження фази 2 проводилося в Індії за участі 380 добровольців – підлітків та здорових дорослих. Учасники були рандомізовано поділені (1:1) для отримання препарату 3 мкг з Algel-IMDG або 6 мкг з Algel-IMDG. Після обох доз найпоширенішою передбаченою побічною реакцією був біль у місці ін'єкції, про що повідомили 5 (2·6% [95% ДІ 0·9–6·0]) з 190 учасників у групі 3 мкг з Algel-IMDG та 6 (3·2% [1·2–6·8]) з 190 учасників у групі 6 мкг з Algel-IMDG. Більшість побічних реакцій були легкими (69 [89%] з 78 учасників) і минали протягом 24 годин з моменту виникнення. За 7 днів після другої дози про передбачені місцеві та системні побічні реакції повідомили 38 (20·0% [14·7–26·5]) з 190 учасників у групі 3 мкг з Algel-IMDG та 40 (21·1% [15·6–27·7]) з 190 учасників у групі 6 мкг з Algel-IMDG. Зв'язку між дозою вакцини та кількістю побічних реакцій не спостерігалось. Найпоширенішою побічною реакцією у дослідженні фази 2 був біль у місці ін'єкції, за яким слідували головний біль, втома та підвищення температури. Не було зафіксовано жодних серйозних або небезпечних для життя (тобто 4-го та 5-го ступеня) передбачених побічних реакцій. Значних відмінностей щодо безпеки не спостерігалось між двома групами.

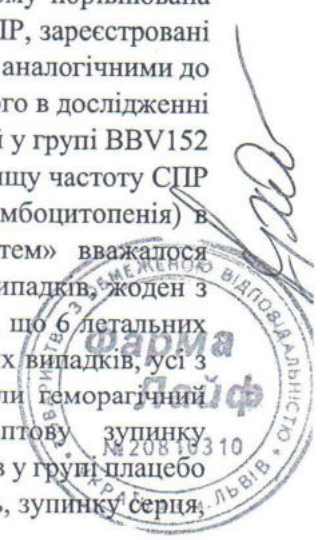
Немає суттєвої різниці у частці учасників, які мали передбачену місцеву або системну побічну реакцію у групі 3 мкг з Algel-IMDG (38 [20·0%; 95% ДІ 14·7–26·5] з 190) та групі 6 мкг з Algel-IMDG (40 [21·1%; 15·5–27·5] з 190) на 0–7 та 28–35 дні; серйозних побічних реакцій у дослідженні не спостерігалось.

Клінічні дослідження фази 3

Безпека

BBV152 продемонстрував прийнятний профіль безпеки та реактогенності у дорослих віком ≥18 років, в тому числі дорослих віком ≥60 років (у тому числі з супутніми захворюваннями, пов'язаними з підвищеним ризиком прогресування до тяжкого/критичного перебігу COVID-19). У порівнянні з іншими інактивованими вакцинами, реакції гіперчутливості після імунізації BBV152 були рідкісними та зазвичай несерйозними. Важких алергічних (анафілактичних) реакцій у клінічних дослідженнях BBV152 на сьогодні не зареєстровано.

Всього було зареєстровано 5959 побічних реакцій (ПР) у 3194 суб'єктів, при цьому порівнювана частка (12,4%) суб'єктів мала щонайменше одну ПР у групах BBV152 та плацебо. ПР, зареєстровані в групі BBV152 були легкими (11,2%), помірними (0,8%) або важкими (0,3%) і були аналогічними до зареєстрованих у групі плацебо (легкі [10,8%], помірні [1,1%] та важкі [0,4%]). Всього в дослідженні було зареєстровано 106 серйозних побічних реакцій (СПР) у 99 суб'єктів; 40 реакцій у групі BBV152 та 66 реакцій у групі плацебо. Загалом, група плацебо (60 [0,47%] суб'єктів) мала вищу частоту СПР порівняно з групою BBV152 (39 [0,30%] суб'єктів). Лише одна СПР (імунна тромбоцитопенія) в системно-органному класі «порушення з боку кров'яної та лімфатичної систем» вважалось пов'язаним з введенням BBV152. У дослідженні було зафіксовано 15 летальних випадків, жоден з яких не вважався дослідниками пов'язаним з BBV152 або плацебо; повідомлялося, що 6 летальних випадків були пов'язані з COVID-19. У групі BBV152 було зафіксовано 5 летальних випадків, усі з яких спричинені факторами, не пов'язаними з вакцинацією. Ці фактори включали геморагічний інсульт, метастатичний рак яєчників, зупинку серця, COVID-19 та раптову зупинку серця/внутрішньочерепні крововиливи (не підтверджено). Десять летальних випадків у групі плацебо були спричинені непов'язаними станами і включали серцево-легеневу недостатність, зупинку серця,



ймовірно, через гострий коронарний синдром та супутню гіпертензію, COVID-19 (5 суб'єктів), 1 летальний випадок з невідомої причини і симптомами головного болю та 2 летальні випадки, які ще слід визначити.

Не було зафіксовано жодних анафілактичних реакцій.

Приблизно 9% суб'єктів мали щонайменше одну побічну реакцію протягом 7 днів після вакцинації; загальні показники частоти передбачених побічних реакцій були нижчими після дози 2 (4,3% суб'єктів), ніж після дози 1 (5,9% суб'єктів), і мали тенденцію бути дещо вищими у групі BBV152, ніж у групі плацебо. Серед місцевих або системних передбачених ПР повідомлялося лише про біль у місці ін'єкції з частотою >1% після введення будь-якої дози або загальним сумарним показником близько 4% у різних групах. Аналогічні частки суб'єктів у групах BBV152 (3,04%) та плацебо (2,78%) повідомили про біль у місці ін'єкції після першої дози, зі зниженням до 1,81% та 1,62% суб'єктів після другої дози відповідно. Інші часті місцеві ПР включали еритему в місці ін'єкції, ущільнення в місці ін'єкції та набряк в місці ін'єкції, про які повідомляли < 0,3% суб'єктів в будь-якій групі після введення будь-якої дози.

Передбачені системні ПР спостерігалися рідше – у 2,57% та 1,92% суб'єктів після дози 1; та у 1,8% та 1,6% суб'єктів після дози 2 у групах BBV152 та плацебо відповідно. Найчастішою системною побічною реакцією був головний біль, за яким слідували гіпертермія, втома та міалгія; у обох групах частота випадків становила менше 1%. Всього було зареєстровано 767 непередбачених побічних реакцій у 450 суб'єктів; 1,76% у групі BBV152 та 1,74% у групі плацебо. Усі непередбачені побічні реакції спостерігалися у <1% суб'єктів із аналогічною частотою у групах BBV152 та плацебо; найпоширенішими побічними реакціями були гіпертермія, кашель, головний біль та біль у ротоглотці. Негайні ПР в межах 30 хвилин спостерігалися лише у 0,1 % суб'єктів після введення дози 1 та у 0,04% суб'єктів після введення дози 2. Більша кількість негайних ПР в межах 30 хвилин після введення дози спостерігалася в групі плацебо (29 явищ, 23 суб'єкти) порівняно з групою BBV152 (14 явищ, 12 суб'єктів); більшість з цих негайних ПР виникали після введення дози 1. Частка суб'єктів, у яких спостерігалися будь-які побічні реакції, що вимагали надання медичної допомоги, та побічні реакції особливого значення, була подібною у групах BBV152 та плацебо. Побічні реакції призвели до припинення застосування препарату, що вивчається, у 19 суб'єктів: 13 суб'єктів у групі BBV152 та 6 суб'єктів у групі плацебо. В цілому, препарат BBV152 продемонстрував хороший профіль реактогенності з аналогічними показниками передбачених, непередбачених та серйозних побічних реакцій, а також побічних реакцій особливого значення у групах BBV152 та плацебо.

Побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень, перераховані нижче за категоріями частоти: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (≥ 1/10 000 до < 1/1000).

Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні BBV152 в клінічному дослідженні фази 3:

Системно-органный клас за класифікацією MedDRA	Частота виникнення	Побічні реакції
Порушення з боку нервової системи	Часто	Головний біль



	Нечасто	Запаморочення
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння	Часто	Кашель
	Нечасто	Біль в ротоглотці
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Часто	Міалгія
	Нечасто	Артралгія
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто	Нудота
	Нечасто	Діарея
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасто	Свербіж
Загальні розлади та реакції в місці ін'єкції	Часто	Біль в місці ін'єкції, підвищення температури тіла, втома
	Нечасто	Еритема в місці ін'єкції, ущільнення в місці ін'єкції, набряк в місці ін'єкції, свербіж в місці ін'єкції, озноб

На підставі звіту аналізу безпеки, оформленого Національним комітетом з ППР (поствакцинальних побічних реакцій) Міністерства охорони здоров'я та добробуту сім'ї від 17.05.2021 р., після введення 6 784 562 доз BBV152, не було зареєстровано потенційних тромбоемболічних явищ через платформу CO-WIN.

Дані про побічні реакції, що вимагали надання медичної допомоги, серйозні побічні реакції (СПР) та летальні випадки були зібрані від усіх 25 798 учасників, які отримали вакцинацію в рамках дослідження, і будуть збиратися протягом 1 року.

4.9 Імунна відповідь та ефективність

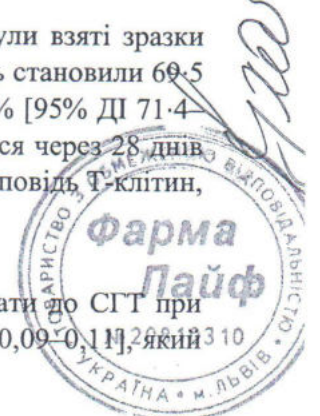
Коронавірусна хвороба COVID-19 спричиняється інфікуванням вірусом SARS-CoV-2.

Дослідження імуногенності у людей (фаза 1 та 2)

Дослідження фази 1 показало, що частота сероконверсії (%) становила 91.9% у 6 мкг з Algel-IMDG після введення дози 2. Через 28 днів після другої дози середнє геометричне титрів (СГТ) становило 66.4 [95% ДІ 53.4–82.4] у групі 6 мкг Algel-IMDG на основі MNT50. Відповіді Т-клітин CD4+ та CD8+ були виявлені у підгрупі з 8 учасників з груп 6 мкг Algel-IMDG. Крім того, за допомогою аналізів ELISA визначали IgG до спайку глікопротеїну (S1), рецептор-зв'язувального домену (RBD) та нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2, що швидко збільшувалися після введення у дводозовому режимі. Середні коефіцієнти ізотипування (IgG1/IgG4) становили більше 1 для вакцинованої групи, що свідчило про зміщення до Th1 в імунній відповіді.

Через три місяці після отримання другої дози в учасників дослідження фази 1 були взяті зразки сироватки для подальшого спостереження. У групі 6 мкг СГТ (MNT₅₀) на 104-й день становили 69.5 [95% ДІ 53.7–90.0]. Сероконверсія на основі MNT50 була зареєстрована у 76 (81.1% [95% ДІ 71.4–88.1]) учасників у групі 6 мкг з Algel-IMDG. Це свідчить про те, що СГТ зберігалися через 28 днів після введення другої дози та через 104 дні. Також було оцінено вторинну імунну відповідь Т-клітин, яка виявилася стійкою серед реципієнтів вакцини фази 1.

У дослідженні фази 2 для групи 6 мкг Algel-IMDG були виявлені подібні результати до СГТ при проведенні тесту нейтралізації бляшкоутворення (PRNT₅₀) на день 0 з 0.10 [95% ДІ 0.09–0.11], який



потім збільшився до 197·0 (95% ДІ 155·6–249·4) на день 56. Сероконверсія на основі PRNT50 на 56 день була зареєстрована у 174 (98·3% [95% ДІ 95·1-99·7]) з 177 учасників. СГТ (MNT50) на 56 день становили 160·1 (95% ДІ 135·8–188·8). Сероконверсія на основі MNT50 на 56 день була зареєстрована у 171 (96·6% [95% ДІ 92·6– 98·5]) з 177 учасників. Після введення вакцини були виявлені титри антитіл IgG (GMT) до всіх епітопів (спайк глікопротеїн, рецептор-зв'язуючий домен і нуклеокапсидний білок). Співвідношення Th1/Th2 цитокінів вказує на зміщення відповіді Th1 клітин на 42 день.

Дослідження імуногенності проти варіантів, що викликають занепокоєння:

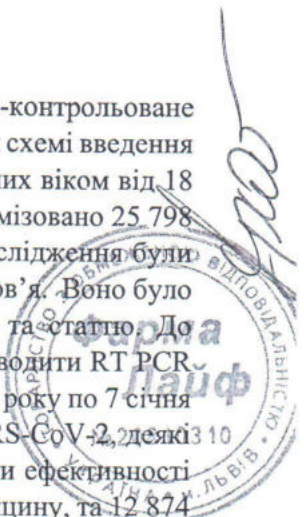
Титри нейтралізуючих антитіл (PRNT 50) сироваток, зібраних (через 4 тижні після другої дози) у 38 реципієнтів вакцини, які отримували вакцину-кандидата BBV152 у фазі II дослідження (немає доказів попередньої інфекції SARS-CoV-2), оцінювали для визначення імуногенності вакцини-кандидата BBV152 проти трьох різних штамів вірусу, включаючи варіанти, що викликають занепокоєння, Alpha (B.1.1.7). Також був протестований репрезентативний набір з 20 зразків сироватки реципієнтів вакцини – вони служили порівняльними зразками. Використання значень PRNT50 з цих груп продемонструвало незначну різницю (P > 0,05) в нейтралізації між трьома досліджуваними штамми.

Подальші дослідження імуногенності проводилися наступним чином: з використанням сироваток 28 осіб, імунізованих BBV152 (немає доказів попередньої інфекції SARS-CoV-2), зібраних під час фази II клінічного дослідження, та зразків сироваток, зібраних у осіб, які одужали від COVID-19 (n=17), було проведено тестування PRNT₅₀. Це продемонструвало, що нейтралізуюча здатність проти дельта-варіантів, що викликають занепокоєння (VOC) (B.1.617.1), мала аналогічні показники до сироваток вакцинованих осіб і осіб, що одужали. Інше дослідження було проведено з метою визначення імунної відповіді IgG та нейтралізуючої активності у 19 зразках реконвалесцентної сироватки, отриманих у осіб, що одужали від COVID-19 та мали підтвержені VOC Alpha (B.1.1.7, [n = 2]), Beta (B.1.351 [n = 2]), B.1.1.28.2 (n = 2), лінія B1 (n = 13) (15–113 днів після позитивного тесту). Дані порівнювали з сироватками 42 учасників, імунізованих BBV152 в рамках клінічного дослідження II фази (через 2 місяці після другої дози). Це дослідження виявило високий рівень перехресної нейтралізації в сироватках, зібраних у осіб, інфікованих варіантами вірусу, у порівнянні з тими, хто вакцинований BBV152. Повідомлялося про ще одне дослідження, в якому порівнювалися нейтралізуючі антитіла в сироватках, зібраних у осіб, що одужали від COVID-19 (n = 20), та осіб, вакцинованих двома дозами препарату BBV152 (n = 17) проти VOC Beta (B.1.351) та VOC Delta (B.1.617.2). Хоча спостерігалася зниження нейтралізуючих титрів у сироватках осіб, що одужали від COVID-19 (в 3,3 та 4,6 рази), а також осіб, вакцинованих препаратом BBV152 (в 3,0 та 2,7 рази) проти VOC Beta (B.1.351) та VOC Delta (B.1.617.2) відповідно, спостерігалася перехресна нейтралізація проти цих двох VOC.

Клінічні дослідження фази 3

Ефективність

Дослідження фази 3 – це багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження в Індії, що триває, яке оцінює ефективність, безпеку та імуногенність при схемі введення двох доз препарату BBV152 для профілактики симптоматичного COVID-19 у дорослих віком від 18 років. Дослідження проводиться в 25 різних клінічних базах Індії. Всього було рандомізовано 25 798 учасників, з яких 24 419 були вакциновані двома дозами BBV152 або плацебо. У дослідження були включені дорослі старше 18 років, які були здоровими або мали стабільний стан здоров'я. Воно було відносно добре збалансоване серед підгруп за віком, супутніми захворюваннями та статтю. До дослідження було залучено учасників у 25 клінічних базах, що мали можливість проводити RT-PCR (ПЛР в реальному часі) та серологічні дослідження на COVID-19, з 16 листопада 2020 року по 7 січня 2021 року. Період включення до дослідження збігався з появою нових варіантів SARS-CoV-2, деякі учасники дослідження включали ці варіанти, що викликали занепокоєння. Результати ефективності ґрунтувалися на первинному аналізі, який включав 12 879 учасників, що отримали вакцину, та 12 874



учасників, що отримали плацебо, в якості першої дози. Цей проміжний аналіз включав дані до 17 травня 2021 року і включав медіану 146 днів даних з безпеки, доступних після першої дози, і медіану 99 днів спостереження ефективності через два тижні після другої дози.

На момент складання звіту протокольного аналізу спостерігалось 130 випадків первинної кінцевої точки, лабораторно підтверджених, з початком принаймні через 14 днів після вакцинації дозою 2. З цих випадків 24 виникли в групі вакцинованих та 106 (виникли в групі плацебо). Було встановлено, що ефективність вакцини становить 77,8% (95% СІ: 65,2 – 86,4). Подальший аналіз проводився для розгляду вторинних кінцевих точок, в тому числі важкого перебігу захворювання. У цьому аналізі загалом 16 учасників (1 реципієнт вакцини, 15 реципієнтів плацебо) продемонстрували ефективність вакцини 93·4% (95% СІ: 57·1–99·8) проти важкого перебігу захворювання.

При аналізі підтверджених симптоматичних випадків COVID-19 було зареєстровано загалом 79 варіантів з 16 973 зразків, 18 – у групі вакцини та 61 – у групі плацебо. Серед 50 позитивно підтверджених випадків Delta (B.1.617.2) 13 та 37 учасників були в групах вакцини та плацебо, що продемонструвало ефективність вакцини 65·2% (95% СІ: 33·1–83·0).

Дизайн дослідження також включав рутинне щомісячне ПЛР-тестування, тому дослідники могли визначити, що ефективність проти безсимптомного COVID-19 становила 63·6% (95% СІ: 29·0–82·4); всього 46 безсимптомних випадків (13 у реципієнтів вакцини та 33 у реципієнтів плацебо) (n = 6289).

Імуногенність:

Значення СГТ для SARS-CoV-2, специфічного nAb, були аналогічними у всіх групах на день 0. На 56-й день у групах, які отримували серії 1, 2, 3 BBV152 або плацебо, СГТ до SARS-CoV-2 nAb становили 130,3 [95% ДІ: 105,8–160,4], 121,2 [95% ДІ: 97,6–150,5], 125,4 [95% ДІ: 101,3–155,1] та 13,7 [95% ДІ: 10,7–17,4] відповідно. Точкова оцінка співвідношень СГТ [95% ДІ] для нейтралізуючих антитіл специфічних до SARS-CoV-2 між усіма трьома парами серій була послідовно схожою: 1,075 [0,798–1,449] в серії 1 проти серії 2; 1,039 [0,772–1,398] в серії 1 проти серії 3; і 0,966 [0,714–1,308] в серії 2 проти серії 3. Всі 95% ДІ для співвідношень СГТ містилися в межах [0,5 – 2,0] для ІНДІІ та [0,67–1,5] для Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США, таким чином, відповідаючи заздалегідь визначеному критерію послідовної імунної відповіді для всіх серій.

4.10 Передозування:

Про жодні випадки передозування не повідомлялось.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинамічні властивості

Коронавірусна хвороба COVID-19 спричиняється інфікуванням вірусом SARS-CoV-2. Вакцина **КОВАКСИН** досліджувалась у клінічних дослідженнях фази 1 та 2, що тривають, щодо безпеки та імуногенності, та була визнана безпечною й імуногенною. У дослідженні фази 3, що триває, було продемонстровано, що **КОВАКСИН** запобігає COVID-19 після введення 2-х доз вакцини з інтервалом в 4 тижні, на основі проміжного аналізу, який показує, що ефективність вакцини становить 77,8%. Тривалість захисту від COVID-19 наразі невідома.

5.2 Фармакокінетичні властивості:

Оцінка фармакокінетичних властивостей не вимагається для вакцин.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Всі форми випуску препарату тестували на імуногенність на мишах, щурах та кроликах. Мишей, 10 щурів та кроликів вакцинували в день 0, 7 та 14 (n+1 доза). Крім того, ці форми випуску перевіряються



на імуногенність, безпеку та захисну ефективність на моделі сирійських хом'яків, що піддавались контрольному інфікуванню, та моделі приматів (макак-резус), що піддавались контрольному інфікуванню. Хом'яки були вакциновані в дні 0, 14, і 35 (n+1 доза), живий вірус SARS-CoV-2 був введений інтраназальним шляхом в якості контрольного інфікування на день 50. Аналогічно макак-резус вакцинували в дні 0 та 14, а живий вірус SARS-CoV-2 був введений інтраназальним та інтратрахеальним шляхом в якості контрольного інфікування на день 28. Всі форми випуску були визнані безпечними, імуногенними та забезпечили ефективний захист як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1 Допоміжні речовини

Алюмінію гідроксиду гель, TLR7/8 агоніст, 2-феноксіетанол, фосфатний буферний розчин

6.2 Основні випадки несумісності

Дану вакцину не можна змішувати з будь-яким іншим лікарським засобом чи активною імунізуючою речовиною.

6.3 Термін придатності

Термін придатності **КОВАКСИН** зазначено на етикетці та на картонній коробці вакцини. Не застосовуйте вакцину після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці та на картонній коробці вакцини.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати при температурі від +2 до +8 °C. Не заморожувати. Якщо була заморожена – утилізуйте.

Перед використанням добре струсити. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати у захищеному від світла місці. Зберігати флакони в оригінальній упаковці.

7. ФОРМИ ВИПУСКУ

КОВАКСИН форма випуска: флакони з скла, USP типу 1.

Однодозовий флакон – 0,5 мл

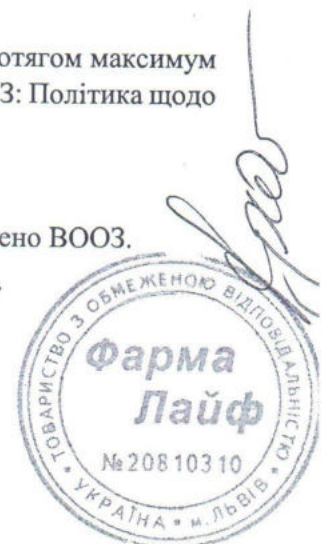
Багатодозовий флакон – 2,5 мл (5 доз)

Багатодозовий флакон – 5,0 мл (10 доз)

Багатодозовий флакон – 10,0 мл (20 доз)

Після відкриття флакони можуть бути використані у наступних сесіях імунізації протягом максимум 28 днів за умов виконання всіх наступних умов (як вказано у Програмній заяві ВООЗ: Політика щодо багатодозових флаконів (БДФ), версія 2014 WHO/IVB/14.07).

- Термін придатності вакцини не закінчився.
- Вакцина схвалена для застосування до 28 днів після відкриття флакону, як визначено ВООЗ.
- Флакон з вакциною зберігався й буде зберігатися при температурі від +2 до +8 °C.
- Вакцини зберігаються у відповідних умовах холодового ланцюга.
- Мембрана флакону з вакциною не була занурена у воду.
- Правила асептики застосовувалися для набирання всіх доз.
- Флаконний термоіндикатор (VVM), за його наявності, не досяг точки утилізації.

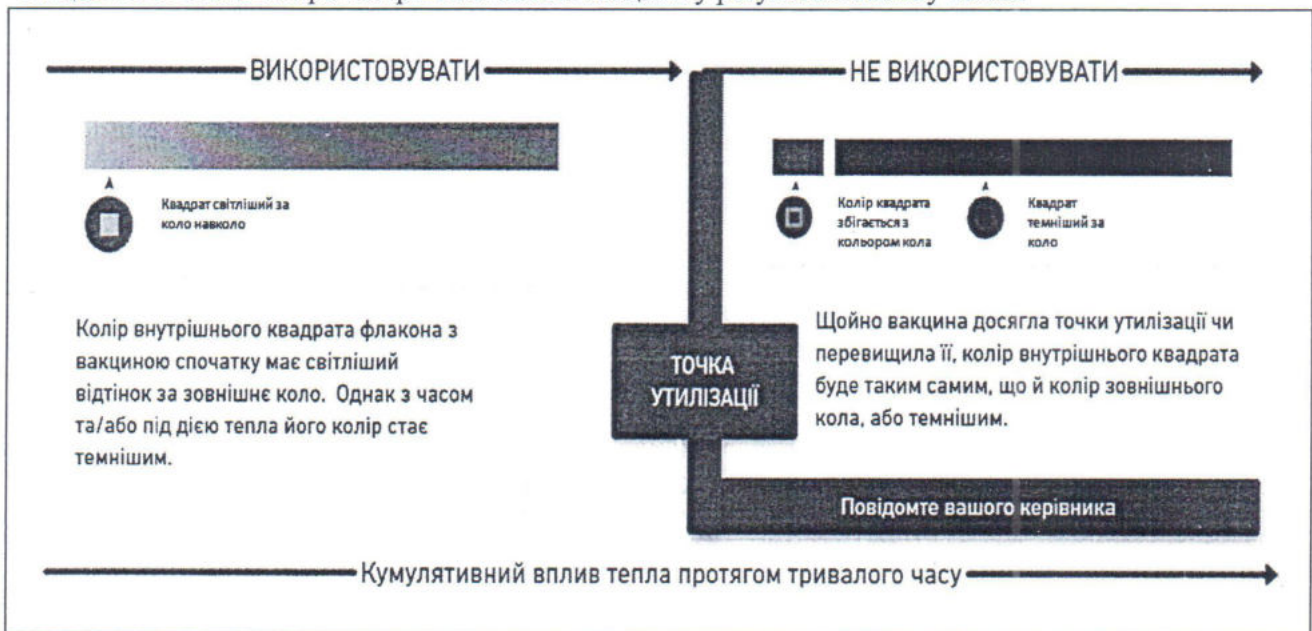


- Відкритий флакон необхідно негайно утилізувати, якщо застосовується будь-яка з наступних умов.
- Стерильні процедури не були повністю дотримані.
- Існує хоча б підозра на те, що відкритий флакон був забруднений або
- Існують видимі докази забруднення, наприклад, зміна зовнішнього вигляду плаваючих часток.
- Якщо флакон з вакциною заморожений або пошкоджено флакон (тріщина/витік).

8. ФЛАКОННИЙ ТЕРМОІНДИКАТОР (ОПЦІЯ)

Доступні форми випуску вакцини з флаконним термоіндикатором або без нього

Флаконний термоіндикатор (VVM 7) розташований на кришці флакону по 0,5 мл. Флаконний термоіндикатор VVM7 є частиною етикетки на флаконах **КОВАКСИН** по 2,5 мл, 5 мл та 10 мл, що постачаються компанією «Бхарат Біотек» (Bharat Biotech). VVM7 постачаються компанією «ТЕМПТАЙМ Корпорейшн» (TEMPTIME Corporation), США. Це точка залежності температури від часу показує кумулятивний вплив тепла, якому піддавався флакон з вакциною. Індикатор попереджає кінцевого споживача про погіршення якості вакцини у результаті впливу тепла.



Інтерпретація індикатора VVM7 проста: сфокусуйтеся на квадраті в центрі; його колір буде змінюватися поступово. Якщо колір квадрата світліший за коло навколо, вакцину можна використовувати. Якщо колір квадрата в центрі та зовнішнього кола став однаковим або темніше кольору зовнішнього кола, флакон необхідно утилізувати.

Дата перегляду: серпень 2021 р.

Виготовлено та представлено на ринку компанією

BHARAT
BIOTECH
Lead Innovation

Бхарат Біотек Інтернешнл Лімітед,



адреса: Сурвей № 230, 231 & 235, Геном Веллі, Туркапаллі, Шамірпет Мандал, Медчал-Малкаджгірі
Дістрікт - 500 078, Телангана Стейт, Індія.

E-mail: feedback@bharatbiotech.com | www.bharatbiotech.com

Скарги та пропозиції щодо лікарського засобу, а також інформацію щодо будь-якої побічної реакції надсилайте на електронну адресу feedback@bharatbiotech.com або телефонуйте за безкоштовним номером: 1800 102 2245*

*Лише для Індії



UA/19180/01/01 vip
01.02.2022 194



COVAXIN™

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Сторінка 1 з





1. НАЗВА ТА ОПИС ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ:

КОВАКСИН (Вакцина для профілактики коронавірусу (SARS-CoV-2), цільновіріонна, інактивована) / COVAXIN® (Whole Virion Inactivated Coronavirus (SARS-CoV-2) Vaccine) являє собою білу або майже білу, опалесцентну суспензію, вільну від сторонніх часток, що містить 6 мкг цільновіріонного, інактивованого антигену коронавірусу (SARS-CoV-2) (штам NIV-2020-770).

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД:

Кожна доза 0,5 мл містить:

Цільновіріонний, інактивований антиген коронавірусу (SARS-CoV-2) (штам NIV-2020-770) ... 6 мкг

Алюмінію гідроксиду гелю, еквівалентний Al⁺⁺⁺ 0,25 мг

TLR 7/8 агоніст 15 мкг

2-феноксietанол 2,5 мг

Фосфатний буферний розчин q.s. до 0,5 мл

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Стерильна суспензія для ін'єкцій.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ:

4.1 Терапевтичні показання

КОВАКСИН показаний для активної імунізації для профілактики вірусної інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2, осіб віком ≥18 років. Вакцина дозволена для обмеженого застосування в екстрених ситуаціях у громадських інтересах відповідно до положень Нових Правил щодо лікарських засобів та клінічних випробувань 2019 року, Закону про лікарські та косметичні засоби 1940 року.

4.2 Дози та спосіб застосування

КОВАКСИН слід вводити у вигляді двох доз: у день 0 та день 28.

Спосіб застосування: внутрішньом'язово.

Рекомендовано, особам, які отримали першу дозу КОВАКСИН, завершили курс вакцинації виключно другою дозою КОВАКСИН.

4.3 Протипоказання

- Гіперчутливість до будь-яких компонентів вакцини.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

- Не вводити внутрішньовенно, внутрішньошкірно або підшкірно.



- Як і при введенні всіх інших вакцин, слід завжди забезпечувати нагляд та мати наготові відповідні медичні засоби на випадок будь-яких анафілактичних реакцій після імунізації.
- Супутні захворювання: як і при введенні всіх інших вакцин, введення КОВАКСИН слід відкласти у осіб, які мають гостре фебрильне захворювання/гостру інфекцію.
- Тромбоцитопенія та порушення згортання крові: як і при введенні всіх інших внутрішньом'язових ін'єкцій, КОВАКСИН слід вводити з обережністю особам з тромбоцитопенією, будь-яким порушенням згортання крові або особам, що отримують антикоагулянтну терапію, оскільки після внутрішньом'язового введення у цих осіб можуть виникати кровотечі або синці.
- Особи з послабленим імунітетом: невідомо, чи у осіб з порушенням імунної відповіді, в тому числі осіб, які отримують імунодепресивну терапію, виникатиме така ж відповідь на схему вакцинації, як і у імунокомпетентних осіб. Особи з послабленим імунітетом можуть мати відносно слабшу імунну відповідь на схему вакцинації.
- Діти: клінічні випробування з оцінки безпеки та імуногенності КОВАКСИН у дітей та підлітків (віком до 18 років) тривають. Доступні обмежені дані.
- Взаємозамінність: відсутні дані про застосування КОВАКСИН особам, які раніше отримували часткові серії інших вакцин проти COVID-19.
- Вакцинована особа повинна залишатися під медичним наглядом протягом щонайменше 30 хвилин після вакцинації. Перед використанням вакцину слід добре струсити, щоб отримати однорідну, білувату прозору суспензію. Перед застосуванням флакон слід візуально оглянути на наявність будь-яких сторонніх часток або іншого забарвлення. Якщо у вас виникли сумніви, не використовуйте вміст флакона. КОВАКСИН не слід змішувати з іншими вакцинами.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Одночасне застосування КОВАКСИН з іншими лікарськими засобами не досліджувалося.

4.6 Застосування під час вагітності та годування груддю

Безпека, ефективність та імуногенність у вагітних та жінок, що годують груддю не встановлена, хоча вакцинація дозволена для жінок, що годують груддю. Наявних даних щодо вакцини **КОВАКСИН**, що була введена вагітним жінкам, недостатньо для інформування про ризики, пов'язані з вакциною під час вагітності.

Застосування **КОВАКСИН** вагітним жінкам рекомендується лише у випадку, якщо користь від вакцинації для вагітної перевищує потенційні ризики. Щоб допомогти вагітним жінкам зробити цю оцінку, їм слід надати інформацію про ризики COVID-19 під час вагітності (включаючи, наприклад, що деякі вагітні жінки мають підвищений ризик інфікування або мають супутні захворювання, що підвищують ризик важкого перебігу захворювання), ймовірні переваги вакцинації в місцевому епідеміологічному контексті та поточні обмеження даних щодо безпеки для вагітних жінок.

4.7 Дослідження впливу **КОВАКСИН** на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами не проводились.

4.8 Побічні реакції

Досвід клінічних випробувань

Безпека вакцини **КОВАКСИН** була оцінена в дослідженнях фази 1, фази 2 та фази 3, що триває.

Клінічні дослідження фази 1

Клінічне дослідження фази 1 проводилося в Індії за участі 375 здорових дорослих добровольців (віком ≥ 18 – ≤ 55 років). За першими 50 учасниками, залученими до дослідження, спостерігали протягом 7 днів після вакцинації, і на основі незалежного аналізу замаскованих даних щодо безпеки, проведеного комісією з моніторингу даних щодо безпеки, було дозволено продовжити дослідження з включенням решти учасників до всіх груп. Учасників випадковим чином розподілили для отримання однієї з трьох рецептур вакцини (3 мкг з Algel-IMDG, 6 мкг з Algel-IMDG або 6 мкг з Algel) або до контрольної групи лише з Algel. Після отримання обох доз передбачені місцеві та системні побічні реакції, про які повідомляли пацієнти, були зареєстровані у 17 учасників (17%; 95% ДІ 10·5–26·1) у групі 3 мкг з Algel-IMDG, у 21 учасника (21%; 13·8–30·5) у групі 6 мкг з Algel-IMDG, у 14 учасників (14%; 8·1–22·7) у групі 6 мкг з Algel та у 10 (10%; 6·9–23·6) у групі лише з Algel. Найпоширенішими побічними реакціями були біль у місці ін'єкції (17 [5%] з 375 учасників), головний біль (13 [3%]), втома (11 [3%]), підвищення температури (9 [2%]) та нудота або блювання (7 [2%]). Усі передбачені побічні реакції були легкими (43 [69%] з 62) або помірної тяжкості (19 [31%]) і виникали частіше після першої дози. Одну серйозну побічну реакцію вірусного пневмоніту було зареєстроване в групі 6 мкг з Algel, не пов'язану з вакциною.

Клінічні дослідження фази 2

Клінічне дослідження фази 2 проводилося в Індії за участі 380 добровольців – підлітків та здорових дорослих (віком ≥ 12 - ≤ 65 років). Учасники були рандомізовано поділені (1:1) для отримання препарату 3 мкг з Algel-IMDG або 6 мкг з Algel-IMDG. Після обох доз найпоширенішою передбаченою побічною реакцією був біль у місці ін'єкції, про що повідомили 5 (2·6% [95% ДІ 0·9–6·0]) з 190 учасників у групі 3 мкг з Algel-IMDG та 6 (3·2% [1·2–6·8]) з 190 учасників у групі 6 мкг з Algel-IMDG. Більшість побічних реакцій були легкими (69 [89%] з 78 учасників) і минали протягом 24 годин з моменту виникнення. За 7 днів після другої дози про передбачені місцеві та системні побічні реакції повідомили 38 (20·0% [14·7–26·5]) з 190 учасників у групі 3 мкг з Algel-IMDG та 40 (21·1% [15·6–27·7]) з 190 учасників у групі 6 мкг з Algel-IMDG. Зв'язку між дозою вакцини та кількістю побічних реакцій не спостерігалось. Найпоширенішою побічною реакцією у дослідженні фази 2 був біль у місці ін'єкції, за яким слідували головний біль, втома та підвищення температури. Не було зафіксовано жодних серйозних або небезпечних для життя (тобто 4-го та 5-го ступеня) передбачених побічних реакцій. Значних відмінностей щодо безпеки не спостерігалось між двома групами.

Немає суттєвої різниці у частці учасників, які мали передбачену місцеву або системну побічну реакцію у групі 3 мкг з Algel-IMDG (38 [20·0%; 95% ДІ 14·7–26·5] з 190) та групі 6 мкг



з Algel-IMDG (40 [21·1%; 15·5–27·5] з 190) на 0–7 та 28–35 дні; серйозних побічних реакцій у дослідженні не спостерігалось.

Клінічні дослідження фази 3

BBV152 продемонстрував прийнятний профіль безпеки та реактогенності у дорослих віком ≥ 18 років, в тому числі дорослих віком ≥ 60 років (у тому числі з супутніми захворюваннями, пов'язаними з підвищеним ризиком прогресування до тяжкого/критичного перебігу COVID-19). У порівнянні з іншими інактивованими вакцинами, реакції гіперчутливості після імунізації BBV152 були рідкісними та зазвичай несерйозними. Важких алергічних (анафілактичних) реакцій у клінічних дослідженнях BBV152 на сьогодні не зареєстровано.

Всього було зареєстровано 5959 побічних реакцій (ПР) у 3194 суб'єктів, при цьому порівнювана частка (12,4%) суб'єктів мала щонайменше одну ПР у групах BBV152 та плацебо. ПР, зареєстровані в групі BBV152 були легкими (11,2%), помірними (0,8%) або важкими (0,3%) і були аналогічними до зареєстрованих у групі плацебо (легкі [10,8%], помірні [1,1%] та важкі [0,4%]). Всього в дослідженні було зареєстровано 106 серйозних побічних реакцій (СПР) у 99 суб'єктів; 40 реакцій у групі BBV152 та 66 реакцій у групі плацебо. Загалом, група плацебо (60 [0,47%] суб'єктів) мала вищу частоту СПР порівняно з групою BBV152 (39 [0,30%] суб'єктів). Лише одна СПР (імунна тромбоцитопенія) в системно-органному класі «порушення з боку кров'яної та лімфатичної систем» вважалось пов'язаним з введенням BBV152. У дослідженні було зафіксовано 15 летальних випадків, жоден з яких не вважався дослідниками пов'язаним з BBV152 або плацебо; повідомлялося, що 6 летальних випадків були пов'язані з COVID-19. У групі BBV152 було зафіксовано 5 летальних випадків, усі з яких спричинені факторами, не пов'язаними з вакцинацією. Ці фактори включали геморагічний інсульт, метастатичний рак яєчників, зупинку серця, COVID-19 та раптову зупинку серця/внутрішньочерепні крововиливи (не підтверджено). Десять летальних випадків у групі плацебо були спричинені непов'язаними станами і включали серцево-легеневу недостатність, зупинку серця, ймовірно, через гострий коронарний синдром та супутню гіпертензію, COVID-19 (5 суб'єктів), 1 летальний випадок з невідомої причини і симптомами головного болю та 2 летальні випадки, які ще слід визначити.

Не було зафіксовано жодних анафілактичних реакцій.

Приблизно 9% суб'єктів мали щонайменше одну побічну реакцію протягом 7 днів після вакцинації; загальні показники частоти передбачених побічних реакцій були нижчими після дози 2 (4,3% суб'єктів), ніж після дози 1 (5,9% суб'єктів), і мали тенденцію бути дещо вищими у групі BBV152, ніж у групі плацебо. Серед місцевих або системних передбачених ПР повідомлялося лише про біль у місці ін'єкції з частотою $> 1\%$ після введення будь-якої дози або загальним сумарним показником близько 4% у різних групах. Аналогічні частки суб'єктів у групах BBV152 (3,04%) та плацебо (2,78%) повідомили про біль у місці ін'єкції після першої дози, зі зниженням до 1,81% та 1,62% суб'єктів після другої дози відповідно. Інші часті місцеві ПР включали еритему в місці ін'єкції, ущільнення в місці ін'єкції та набряк в місці ін'єкції, про які повідомляли $< 0,3\%$ суб'єктів в будь-якій групі після введення будь-якої дози.

Передбачені системні ПР спостерігалися рідше – у 2,57% та 1,92% суб'єктів після дози 1; та у 1,8% та 1,6% суб'єктів після дози 2 у групах BBV152 та плацебо відповідно. Найчастішою системною побічною реакцією був головний біль, за яким слідували гіпертермія, втома та міалгія; у обох





групах частота випадків становила менше 1%. Всього було зареєстровано 767 непередбачених побічних реакцій у 450 суб'єктів; 1,76% у групі BBV152 та 1,74% у групі плацебо. Усі непередбачені побічні реакції спостерігалися у <1% суб'єктів із аналогічною частотою у групах BBV152 та плацебо; найпоширенішими побічними реакціями були гіпертермія, кашель, головний біль та біль у ротоглотці. Негайні ПР в межах 30 хвилин спостерігалися лише у 0,1 % суб'єктів після введення дози 1 та у 0,04% суб'єктів після введення дози 2. Більша кількість негайних ПР в межах 30 хвилин після введення дози спостерігалася в групі плацебо (29 явищ, 23 суб'єкти) порівняно з групою BBV152 (14 явищ, 12 суб'єктів); більшість з цих негайних ПР виникали після введення дози 1. Частка суб'єктів, у яких спостерігалися будь-які побічні реакції, що вимагали надання медичної допомоги, та побічні реакції особливого значення, була подібною у групах BBV152 та плацебо. Побічні реакції призвели до припинення застосування препарату, що вивчається, у 19 суб'єктів: 13 суб'єктів у групі BBV152 та 6 суб'єктів у групі плацебо. В цілому, препарат BBV152 продемонстрував хороший профіль реактогенності з аналогічними показниками передбачених, непередбачених та серйозних побічних реакцій, а також побічних реакцій особливого значення у групах BBV152 та плацебо.

Дані про побічні реакції, що вимагали надання медичної допомоги, серйозні побічні реакції (СПР) та летальні випадки були зібрані від усіх 25 798 учасників, які отримали вакцинацію в рамках дослідження, і будуть збиратися протягом 1 року.

Побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень, перераховані нижче за категоріями частоти: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (≥ 1/10 000 до < 1/1000).

Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні BBV152 в клінічному дослідженні фази 3:

Системно-органный клас за класифікацією MedDRA	Частота виникнення	Побічні реакції
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто	Нудота
	Нечасто	Діарія
Загальні розлади та реакції в місці ін'єкції	Часто	Біль в місці ін'єкції, підвищення температури тіла, втома
	Нечасто	Еритема в місці ін'єкції, ущільнення в місці ін'єкції, набряк в місці ін'єкції, свербіж в місці ін'єкції, озноб
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Часто	Міалгія
	Нечасто	Артралгія
Порушення з боку нервової системи	Часто	Головний біль
	Нечасто	Запаморочення





Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння	Часто	Кашель
	Нечасто	Біль в ротоглотці
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасто	Свербіж

На підставі звіту аналізу безпеки, оформленого Національним комітетом з ППР (поствакцинальних побічних реакцій) Міністерства охорони здоров'я та добробуту сім'ї від 17.05.2021 р., після введення 6 784 562 доз BBV152, не було зареєстровано потенційних тромбоемболічних явищ через платформу CO-WIN.

4.9 Передозування:

Про жодні випадки передозування не повідомлялось.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинамічні властивості

Імунна відповідь та ефективність

Коронавірусна хвороба COVID-19 спричиняється інфікуванням вірусом SARS-CoV-2. Вакцина **КОВАКСИН** досліджувалась у клінічних дослідженнях фази 1 та 2 щодо безпеки та імуногенності, та була визнана безпечною й імуногенною. У дослідженні фази 3, що триває, було продемонстровано, що **КОВАКСИН** запобігає COVID-19 після введення 2-х доз вакцини з інтервалом в 4 тижні, на основі проміжного аналізу, який показує, що ефективність вакцини становить 77,8%. Тривалість захисту від COVID-19 наразі невідома.

Дослідження імуногенності у людей

Клінічні дослідження фази 1

Дослідження фази 1 показало, що частота сероконверсії (%) становила 91,9% у 6 мкг з Algel-IMDG після введення дози 2. Через 28 днів після другої дози середнє геометричне титрів (СГТ) становило 66,4 [95% ДІ 53,4–82,4] у групі 6 мкг Algel IMDG на основі MNT₅₀. Відповіді Т-клітин CD4+ та CD8+ були виявлені у підгрупі з 8 учасників з груп 6 мкг Algel-IMDG. Крім того, за допомогою аналізів ELISA визначали IgG до спайку глікопротеїну (S1), рецептор-зв'язувального домену (RBD) та нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2, що швидко збільшувалися після введення у дводозовому режимі. Середні коефіцієнти ізотипування (IgG1/IgG4) становили більше 1 для вакцинованої групи, що свідчило про зміщення до Th1 в імунній відповіді.

Через три місяці після отримання другої дози в учасників дослідження фази 1 були взяті зразки сироватки для подальшого спостереження. У групі 6 мкг СГТ (MNT₅₀) на 104-й день становили 69,5 [95% ДІ 53,7–90,0]. Сероконверсія на основі MNT₅₀ була зареєстрована у 76 (81,1% [95% ДІ 71,4–88,1]) учасників у групі 6 мкг з Algel-IMDG. Це свідчить про те, що СГТ зберігалися через 28 днів після введення другої дози та через 104 дні. Також було оцінено вторинну імунну відповідь Т-клітин, яка виявилася стійкою серед реципієнтів вакцини фази 1.



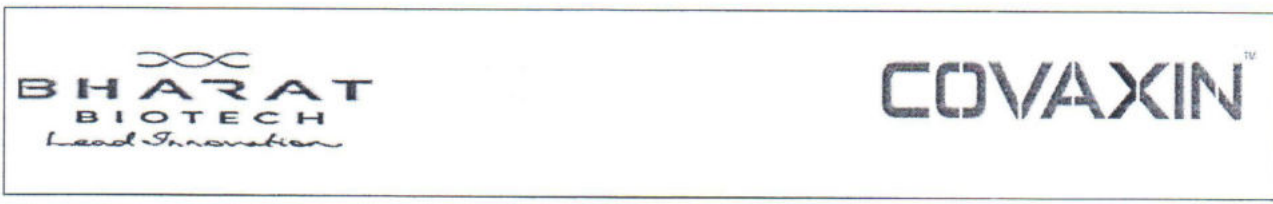
Клінічні дослідження фази 2

У дослідженні фази 2 для групи 6 мкг Algel-IMDG були виявлені подібні результати до СГТ при проведенні тесту нейтралізації бляшкоутворення (PRNT₅₀) на день 0 з 0·10 [95% ДІ 0,09–0,11], який потім збільшився до 197·0 (95% ДІ 155·6–249·4) на день 56. Сероконверсія на основі PRNT₅₀ на 56 день була зареєстрована у 174 (98·3% [95% ДІ 95·1–99·7]) з 177 учасників. СГТ (MNT₅₀) на 56 день становили 160·1 (95% ДІ 135·8–188·8). Сероконверсія на основі MNT₅₀ на 56 день була зареєстрована у 171 (96·6% [95% ДІ 92·6–98·5]) з 177 учасників. Після введення вакцини були виявлені титри антитіл IgG (GMT) до всіх епітопів (спайк глікопротеїн, рецептор-зв'язуючий домен і нуклеокапсидний білок). Співвідношення Th1/Th2 цитокінів вказує на зміщення відповіді Th1 клітин на 42 день.

Дослідження імуногенності проти варіантів, що викликають занепокоєння:

Титри нейтралізуючих антитіл (PRNT₅₀) сироваток, зібраних (через 4 тижні після другої дози) у 38 реципієнтів вакцини, які отримували вакцину-кандидата BBV152 у фазі II дослідження (немає доказів попередньої інфекції SARS-CoV-2), оцінювали для визначення імуногенності вакцини-кандидата BBV152 проти трьох різних штамів вірусу, включаючи варіанти, що викликають занепокоєння, Alpha (B.1.1.7). Також був протестований репрезентативний набір з 20 зразків сироватки реципієнтів вакцини – вони служили порівняльними зразками. Використання значень PRNT₅₀ з цих груп продемонструвало незначну різницю ($P > 0,05$) в нейтралізації між трьома досліджуваними штамми.

Подальші дослідження імуногенності проводилися наступним чином: з використанням сироваток 28 осіб, імунізованих BBV152 (немає доказів попередньої інфекції SARS-CoV-2), зібраних під час фази II клінічного дослідження, та зразків сироваток, зібраних у осіб, які одужали від COVID-19 ($n=17$), було проведено тестування PRNT₅₀. Це продемонструвало, що нейтралізуюча здатність проти дельта-варіантів, що викликають занепокоєння (VOC) (B.1.617.1), мала аналогічні показники до сироваток вакцинованих осіб і осіб, що одужали. Інше дослідження було проведено з метою визначення імунної відповіді IgG та нейтралізуючої активності у 19 зразках реконвалесцентної сироватки, отриманих у осіб, що одужали від COVID-19 та мали підтверджені VOC Alpha (B.1.1.7, [$n = 2$]), Beta (B.1.351 [$n = 2$]), B.1.1.28.2 ($n = 2$), лінія B1 ($n = 13$) (15–113 днів після позитивного тесту). Дані порівнювали з сироватками 42 учасників, імунізованих BBV152 в рамках клінічного дослідження II фази (через 2 місяці після другої дози). Це дослідження виявило високий рівень перехресної нейтралізації в сироватках, зібраних у осіб, інфікованих варіантами вірусу, у порівнянні з тими, хто вакцинований BBV152. Повідомлялося про ще одне дослідження, в якому порівнювалися нейтралізуючі антитіла в сироватках, зібраних у осіб, що одужали від COVID-19 ($n = 20$), та осіб, вакцинованих двома дозами препарату BBV152 ($n = 17$) проти VOC Beta (B.1.351) та VOC Delta (B.1.617.2). Хоча спостерігалася зниження нейтралізуючих титрів у сироватках осіб, що одужали від COVID-19 (в 3,3 та 4,6 рази), а також осіб, вакцинованих препаратом BBV152 (в 3,0 та 2,7 рази) проти VOC Beta (B.1.351) та VOC Delta (B.1.617.2) відповідно, спостерігалася перехресна нейтралізація проти цих двох VOC.



Клінічні дослідження фази 3

Ефективність

Дослідження фази 3 – це багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження в Індії, що триває, яке оцінює ефективність, безпеку та імуногенність при схемі введення двох доз препарату BBV152 для профілактики симптоматичного COVID-19 у дорослих віком від 18 років. Дослідження проводиться в 25 різних клінічних базах Індії. Всього було рандомізовано 25 798 учасників, з яких 24 419 були вакциновані двома дозами BBV152 або плацебо. У дослідження були включені дорослі старше 18 років, які були здоровими або мали стабільний стан здоров'я. Воно було відносно добре збалансоване серед підгруп за віком, супутніми захворюваннями та статтю. До дослідження було залучено учасників у 25 клінічних базах, що мали можливість проводити RT PCR (ПЛР в реальному часі) та серологічні дослідження на COVID-19, з 16 листопада 2020 року по 7 січня 2021 року. Період включення до дослідження збігався з появою нових варіантів SARS-CoV-2, деякі учасники дослідження включали ці варіанти, що викликали занепокоєння. Результати ефективності ґрунтувалися на первинному аналізі, який включав 12 879 учасників, що отримали вакцину, та 12 874 учасників, що отримали плацебо, в якості першої дози. Цей проміжний аналіз включав дані до 17 травня 2021 року і включав медіану 146 днів даних з безпеки, доступних після першої дози, і медіану 99 днів спостереження ефективності через два тижні після другої дози.

На момент складання звіту протокольного аналізу спостерігалось 130 випадків первинної кінцевої точки, лабораторно підтверджених, з початком принаймні через 14 днів після вакцинації дозою 2. З цих випадків 24 виникли в групі вакцинованих та 106 (виникли в групі плацебо). Було встановлено, що ефективність вакцини становить 77,8% (95% CI: 65,2 – 86,4). Подальший аналіз проводився для розгляду вторинних кінцевих точок, в тому числі важкого перебігу захворювання. У цьому аналізі загалом 16 учасників (1 реципієнт вакцини, 15 реципієнтів плацебо) продемонстрували ефективність вакцини 93,4% (95% CI: 57,1–99,8) проти важкого перебігу захворювання.

При аналізі підтверджених симптоматичних випадків COVID-19 було зареєстровано загалом 79 варіантів з 16 973 зразків, 18 – у групі вакцини та 61 – у групі плацебо. Серед 50 позитивно підтверджених випадків Delta (B.1.617.2) 13 та 37 учасників були в групах вакцини та плацебо, що продемонструвало ефективність вакцини 65,2% (95% CI: 33,1–83,0).

Дизайн дослідження також включав рутинне щомісячне ПЛР-тестування, тому дослідники могли визначити, що ефективність проти безсимптомного COVID-19 становила 63,6% (95% CI: 29,0–82,4); всього 46 безсимптомних випадків (13 у реципієнтів вакцини та 33 у реципієнтів плацебо) (n = 6289).

Імуногенність:

Значення СГТ для SARS-CoV-2, специфічного NAb, були аналогічними у всіх групах на день 0. На 56-й день у групах, які отримували серії 1, 2, 3 BBV152 або плацебо, СГТ до SARS-CoV-2 NAb




COVAXIN™

становили 130,3 [95% ДІ: 105,8–160,4], 121,2 [95% ДІ: 97,6–150,5], 125,4 [95% ДІ: 101,3–155,1] та 13,7 [95% ДІ: 10,7–17,4] відповідно. Точкова оцінка співвідношень СГТ [95% ДІ] для нейтралізуючих антитіл специфічних до SARS-CoV-2 між усіма трьома парами серій була послідовно схожою: 1,075 [0,798–1,449] в серії 1 проти серії 2; 1,039 [0,772–1,398] в серії 1 проти серії 3; і 0,966 [0,714–1,308] в серії 2 проти серії 3. Всі 95% ДІ для співвідношень СГТ містилися в межах [0,5 – 2,0] для ІНДІІ та [0,67–1,5] для Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США, таким чином, відповідаючи заздалегідь визначеному критерію послідовної імунної відповіді для всіх серій.

5.2 Фармакокінетичні властивості:

Оцінка фармакокінетичних властивостей не вимагається для вакцин.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Всі форми випуску препарату тестували на імуногенність на мишах, щурах та кроликах. Мишей, щурів та кроликів вакцинували в день 0, 7 та 14 (n+1 доза). Крім того, ці форми випуску перевіряються на імуногенність, безпеку та захисну ефективність на моделі сирійських хом'яків, що піддавались контрольному інфікуванню, та моделі приматів (макак-резус), що піддавались контрольному інфікуванню. Хом'яки були вакциновані в дні 0, 14, і 35 (n+1 доза), живий вірус SARS-CoV-2 був введений інтраназальним шляхом в якості контрольного інфікування на день 50. Аналогічно макак-резус вакцинували в дні 0 та 14, а живий вірус SARS-CoV-2 був введений інтраназальним та інтратрахеальним шляхом в якості контрольного інфікування на день 28. Всі форми випуску були визнані безпечними, імуногенними та забезпечили ефективний захист як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

6.1 Допоміжні речовини

Алюмінію гідроксиду гель, TLR7/8 агоніст, 2-феноксietанол, фосфатний буферний розчин

6.2 Основні випадки несумісності

Дану вакцину не можна змішувати з будь-яким іншим лікарським засобом чи активною імунізуючою речовиною.

6.3 Термін придатності

Термін придатності **КОВАКСИН** зазначено на етикетці та на картонній коробці вакцини. Не застосовуйте вакцину після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці та на картонній коробці вакцини.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати при температурі від +2 до +8 °С. Не заморожувати. Якщо була заморожена – утилізуйте.

Перед використанням добре струсити. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати у захищеному від світла місці. Зберігати флакони в оригінальній упаковці.



COVAXIN™

7. ФОРМИ ВИПУСКУ

КОВАКСИН форма випуска: флакони з скла, USP типу 1.

Однодозовий флакон – 0,5 мл

Багатодозовий флакон – 2,5 мл (5 доз)

Багатодозовий флакон – 5,0 мл (10 доз)

Багатодозовий флакон – 10,0 мл (20 доз)

Після відкриття флакони можуть бути використані у наступних сесіях імунізації протягом максимум 28 днів за умови виконання всіх наступних умов (як вказано у Програмній заяві ВООЗ: Політика щодо багатодозових флаконів (БДФ), версія 2014 WHO/TVB/14.07).

- Термін придатності вакцини не закінчився.
- Вакцина схвалена для застосування до 28 днів після відкриття флакону, як визначено ВООЗ.
- Флакон з вакциною зберігався й буде зберігатися при температурі від +2 до +8 °С.
- Вакцини зберігаються у відповідних умовах холодового ланцюга.
- Мембрана флакону з вакциною не була занурена у воду.
- Правила асептики застосовувалися для набирання всіх доз.
- Флаконний термоіндикатор (VVM), за його наявності, не досяг точки утилізації.
- Відкритий флакон необхідно негайно утилізувати, якщо застосовується будь-яка з наступних умов.
- Стерильні процедури не були повністю дотримані.
- Існує хоча б підозра на те, що відкритий флакон був забруднений або
- Існують видимі докази забруднення, наприклад, зміна зовнішнього вигляду плаваючих часток.
- Якщо флакон з вакциною заморожений або пошкоджено флакон (тріщина/витік).

8. ФЛАКОННИЙ ТЕРМОІНДИКАТОР (ОПЦІЯ)

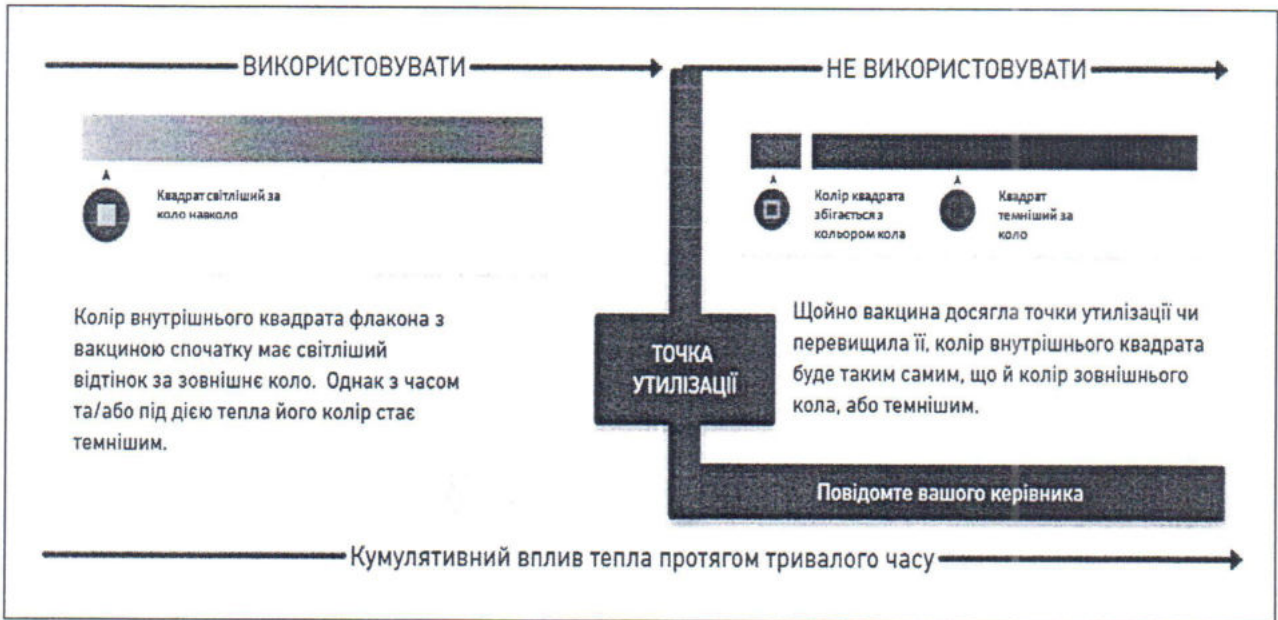
Доступні форми випуску вакцини з флаконним термоіндикатором або без нього

Флаконний термоіндикатор (VVM 7) розташований на кришці флакону по 0,5 мл. Флаконний термоіндикатор VVM7 є частиною етикетки на флаконах **КОВАКСИН** по 2,5 мл, 5 мл та 10 мл, що постачаються компанією «Бхарат Біотек» (Bharat Biotech). VVM7 постачаються компанією «ТЕМПТАЙМ Корпорейшн» (TEMPTIME Corporation), США. Це точка залежності температури від часу показує кумулятивний вплив тепла, якому піддавався флакон з вакциною. Індикатор попереджає кінцевого споживача про погіршення якості вакцини у результаті впливу тепла.





COVAXIN™



Інтерпретація індикатора VVM7 проста: сфокусуйтеся на квадраті в центрі; його колір буде змінюватися поступово. Якщо колір квадрата світліший за коло навколо, вакцину можна використовувати. Якщо колір квадрата в центрі та зовнішнього кола став однаковим або темніше кольору зовнішнього кола, флакон необхідно утилізувати.

9. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

MF/BIO/21/000002 від 3 січня 2021 р.

10. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:



«Бхарат Біотек Інтернешнл Лімітед» (Bharat Biotech International Limited),
адреса: Sy. No. 230, 231 and 235, Genome Valley,
Turkapally, Shamirpet Mandal,

Medchal-Malkajgiri District-500 078,
Telangana State, India

[Сурвей № 230, 231 та 235, Геном Веллі, Туркапаллі, Шамірпет Мандал, Медчал-Малкаджірі Дістрікт 500 078, Телангана Стейт, Індія].

E-mail: feedback@bharatbiotech.com | www.bharatbiotech.com

Скарги та пропозиції щодо лікарського засобу, а також інформацію щодо будь-якої побічної реакції надсилайте на електронну адресу feedback@bharatbiotech.com або телефонуйте за безкоштовним номером: 1800 102 2245*



UA/19180/01/01
big 01.02.2022 14/6



COVAXIN

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
(SmPC)





1. NAME AND DESCRIPTION OF THE MEDICINAL PRODUCT:

COVAXIN® (Whole Virion Inactivated Coronavirus (SARS-CoV-2) Vaccine) is a white to off white, opalescent suspension free from extraneous particles containing 6 µg of Whole Virion, Inactivated (SARS-CoV-2) Antigen (strain NIV-2020-770).

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:

Each dose of 0.5mL contains:

- Whole Virion, Inactivated Coronavirus (SARS-CoV-2) Antigen (Strain: NIV-2020-770) ... 6 µg
- Aluminum Hydroxide Gel equivalent to Al⁺⁺⁺ 0.25 mg
- TLR7/8 Agonist 15 µg
- 2-Phenoxyethanol 2.5 mg
- Phosphate Buffered Saline q.s. to 0.5 mL

3. PHARMACEUTICAL FORM

Sterile suspension for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS:

4.1 Therapeutic indication

COVAXIN® is indicated for active immunization against SARS-CoV-2 Virus infection for age ≥18years. The vaccine is permitted for restricted use in emergency situation in public interest, under the provisions of New Drugs and Clinical Trials Rules, 2019, the Drugs & Cosmetics Act 1940.

4.2 Posology and method of administration.

COVAXIN® should be administered as two doses on Day 0 and Day 28.

Method of administration: Intramuscular injection (IM).

It is recommended that individuals who receive a first dose of **COVAXIN®** should complete the vaccination course with second dose of **COVAXIN®** only.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to any constituents of the vaccine.

4.4 Special warnings and precautions for use

- Do not administer intravenously, intradermally, or subcutaneously.





- Like all other vaccines, supervision and appropriate medical treatment should always be available to treat any anaphylactic reactions following immunization.
- Concurrent illness: As with other vaccines, administration of COVAXIN® should be postponed in individuals suffering from an acute febrile illness/acute infection.
- Thrombocytopenia and coagulation disorders: As with other intramuscular injections, COVAXIN® should be given with caution to individuals with thrombocytopenia, any coagulation disorder or to persons on anticoagulation therapy, because bleeding or bruising may occur following an intramuscular administration in these individuals.
- Immunocompromised individuals: It is not known whether individuals with impaired immune responsiveness, including individuals receiving immunosuppressant therapy, will elicit the same response as immunocompetent individuals to the vaccine regimen. Immunocompromised individuals may have relatively weaker immune response to the vaccine regimen.
- Paediatric population: Clinical trials for the evaluation of Safety and immunogenicity of COVAXIN® in children and adolescents (aged below 18 years) are ongoing. Limited data is available.
- Interchangeability: No data are available on the use of COVAXIN® in persons that have previously received partial vaccine series with another COVID-19 vaccine.
- Vaccinees should remain under medical supervision for at least 30 minutes after vaccination.

Before administration, the vaccine vial should be shaken well to obtain a uniform, whitish translucent suspension. Vial should be visually checked for the presence of any particulate matter or other coloration, if any, prior to its administration. If in doubt, do not use the contents of the vial. COVAXIN® should not be mixed with other vaccines.

4.5 Interaction with other medicinal products.

Concomitant administrations of COVAXIN® with other medicinal products have not been studied.

4.6 Pregnancy and Lactation

Safety, efficacy, and immunogenicity have not been established in pregnant women and nursing mothers, though vaccine is permitted in lactating mothers. Available data on COVAXIN® Vaccine administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine associated risks in pregnancy.

The use of COVAXIN® in pregnant women is recommended only if the benefits of vaccination to the pregnant woman outweigh the potential risks. To help pregnant women make this assessment, they should be provided with information about the risks of COVID-19 in pregnancy (including, for example, that some pregnant women are at increased risk of infection or have co-morbidities that add to their risk of severe disease), the likely benefits of vaccination in the local epidemiologic context, and the current limitations of the safety data in pregnant women.





4.7 No studies on the effect of COVAXIN® on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Clinical Trial Experience

Safety of the COVAXIN® vaccine was evaluated in the Phase 1, Phase 2 and ongoing Phase 3 studies.

Phase 1 clinical trial

The Phase 1 clinical trial was conducted in India in 375 healthy adult volunteers (≥18 - ≤55 years of age). The first 50 enrolled participants were monitored for 7 days after vaccination, and on the basis of the independent data safety monitoring board review of masked safety data, the trial was allowed to continue with enrolment of the remaining participants into all groups. Participants were randomly assigned to receive either one of three vaccine formulations (3 µg with Algel-IMDG, 6 µg with Algel-IMDG, or 6 µg with Algel) or an Algel only control vaccine group. After both doses, solicited local and systemic adverse reactions were reported by 17 (17%; 95% CI 10.5–26.1) participants in the 3 µg with Algel-IMDG group, 21 (21%; 13.8–30.5) in the 6 µg with Algel-IMDG group, 14 (14%; 8.1–22.7) in the 6 µg with Algel group, and ten (10%; 6.9–23.6) in the Algel only group. The most common solicited adverse events were injection site pain (17 [5%] of 375 participants), headache (13 [3%]), fatigue (11 [3%]), fever (9 [2%]), and nausea or vomiting (7 [2%]). All solicited adverse events were mild (43 [69%] of 62) or moderate (19 [31%]) and were more frequent after the first dose. One serious adverse event of viral pneumonitis was reported in the 6 µg with Algel group, unrelated to the vaccine.

Phase 2 clinical trial

The Phase 2 clinical trial was conducted in India in 380 adolescents and healthy adult volunteers (≥12 - ≤65 years of age). Participants were randomly assigned (1:1) to receive either 3 µg with Algel-IMDG or 6 µg with Algel-IMDG. After both doses, the most common solicited adverse events were injection site pain, reported in five (2.6% [95% CI 0.9–6.0]) of 190 participants in the 3 µg with Algel-IMDG group and six (3.2% [1.2–6.8]) of 190 participants in the 6 µg with Algel-IMDG group. Most adverse events were mild (69 [89%] of 78 participants) and resolved within 24 h of onset. At 7 days after the second dose, solicited local and systemic adverse reactions were reported in 38 (20.0% [14.7–26.5]) of 190 participants in the 3 µg with Algel-IMDG group and 40 (21.1% [15.6–27.7]) of 190 participants in the 6 µg with Algel-IMDG group. No association between the dose of vaccine and the number of adverse events was observed. The most common adverse event in the phase 2 trial was pain at the injection site, followed by headache, fatigue, and fever. No severe or life-threatening (ie, grade 4 and 5) solicited adverse events were reported. No significant differences in safety were observed between the two groups.

No significant difference in the proportion of participants who had a solicited local or systemic adverse reaction in the 3 µg with Algel-IMDG group (38 [20.0%; 95% CI 14.7–26.5] of 190) and the 6 µg



150



with Algel-IMDG group (40 [21.1%; 15.5–27.5] of 190) was observed on days 0–7 and days 28–35; no serious adverse events were reported in the study.

Phase 3 clinical Trial

BBV152 demonstrated an acceptable safety and reactogenicity profile in adults ≥18 years of age, including adults ≥60 years of age (including those with comorbidities associated with an increased risk of progressing to severe/critical COVID-19). In line with other inactivated vaccines, hypersensitivity reactions following immunization with BBV152 were rare and usually non-serious. Severe allergic (anaphylactic) reactions have not been reported in BBV152 clinical studies to date.

A total of 5959 adverse events (AEs) were reported by 3194 subjects, with a comparable proportion (12.4%) of subjects experiencing at least one AE in the BBV152 and placebo groups. The AEs reported in the BBV152 group were mild (11.2%), moderate (0.8%), or severe (0.3%) and were comparable to the placebo group (mild [10.8%], moderate [1.1%], and severe [0.4%]). A total of 106 serious adverse events (SAEs) were reported by 99 subjects in the study; 40 events in the BBV152 group and 66 events in the placebo group. Overall, the placebo group (60 [0.47%] subjects) had a higher incidence of SAEs as compared to the BBV152 group (39 [0.30%] subjects). Only one SAE (Immune thrombocytopenia) under the System Organ Class of ‘blood and lymphatic disorders’ was considered related to BBV152 administration. There were 15 deaths in the study, none of which were considered by the investigators to be related to BBV152 or placebo; 6 deaths were reported to be related to COVID-19. In the BBV152 group, there were 5 deaths all due to causes unrelated to vaccination. These causes included hemorrhagic stroke, metastatic ovarian cancer, cardiac arrest, COVID-19 and sudden cardiac arrest/intracranial hemorrhage (unconfirmed). Ten deaths in the placebo group were due to unrelated conditions and included cardiopulmonary failure, cardiac arrest probably due to acute coronary syndrome and with underlying hypertension, COVID 19 (5 subjects), 1 death with unknown cause and symptoms of headache, and 2 deaths which remain to be determined.

No anaphylactic events were reported.

Approximately 9% of subjects experienced at least one AE within 7 days post vaccination; overall incidence rates of solicited AEs were lower after Dose 2 (4.3% subjects) than Dose 1 (5.9% subjects) and tended to be slightly higher in the BBV152 group than the placebo group. Among the local or systemic solicited AEs, only local injection pain was reported with an incidence >1% after either dose or an overall combined incidence of about 4% across groups. Similar proportions of subjects in BBV152 (3.04%) and placebo (2.78%) groups reported local pain after the first dose, falling to 1.81% and 1.62% subjects after the second dose, respectively. Other frequently reported local AEs included injection site erythema, injection site induration, and injection site swelling, reported by < 0.3% of subjects in any group after either dose.

Solicited systemic AE were reported less frequently –in 2.57% and 1.92% subjects after Dose 1; and in 1.8% and 1.6% subjects after Dose 2 in the BBV152 and placebo groups, respectively. The most frequent solicited systemic AE overall was headache, followed by pyrexia, fatigue and myalgia; all



with incidences below 1% in both groups. A total of 767 unsolicited AEs were reported from 450 subjects; 1.76% in the BBV152 group and 1.74% in the placebo group. All unsolicited AEs occurred in <1% of subjects with a comparable incidence between BBV152 and placebo groups; the most common events were pyrexia, cough, headache, and oropharyngeal pain. Immediate AEs within 30 minutes were observed in only 0.1 % of subjects post Dose 1 and 0.04% of subjects post Dose 2. A higher number of immediate AEs within 30 minutes post-dose were observed in the placebo group (29 events, 23 subjects) as compared to the BBV152 group (14 events, 12 subjects); most of these immediate AEs occurred post Dose1. The proportion of subjects experiencing any MAAEs and AESIs were comparable between the BBV152 and placebo groups. Adverse events led to discontinuation of study intervention in overall 19 subjects—13 subjects in the BBV152 group and 6 subjects in the placebo group. Overall, BBV152 exhibited a good reactogenicity profile with similar rates of solicited, unsolicited, and serious adverse events, and AESIs in BBV152 and placebo groups.

Data on medically attended adverse events (MAAEs), serious adverse events (SAEs) and deaths were collected from all 25,798 participants who received a study vaccination and will continue to be collected for a total of 1 year.

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by the frequency categories as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$).

Adverse Events observed with BBV152 in Phase 3 clinical trial:

MedDRA System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea
	Uncommon	Diarrhoea
General disorders and administration site conditions	Common	Injection site pain, Pyrexia, Fatigue
	Uncommon	Injection site erythema, Injection site induration, Injection site swelling, Injection site pruritus, Chills
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia
	Uncommon	Arthralgia
Nervous system disorders	Common	Headache
	Uncommon	Dizziness

152



Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Cough
	Uncommon	Oropharyngeal Pain
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Pruritus

Based on a safety review report by the National AEFI (Adverse Event Following Immunization) Committee to the Ministry of Health & Family Welfare dated 17th May 2021, after administration of 6,784,562 doses of BBV152, there were no potential thromboembolic events reported through the CO-WIN platform.

4.9 Overdose:

No case of overdose has been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Immune Response and Efficacy

COVID-19 disease is caused due to SARS-CoV-2 virus infection. **COVAXIN[®]** has been studied in aPhase 1 and 2 clinical studies for safety and immunogenicity and found to be safe and immunogenic. In the ongoing Phase 3 trial, **COVAXIN[®]** has been shown to prevent COVID-19 following 2 doses of vaccine given 4 weeks apart based on the interim analysis showing vaccine efficacy to be 77.8%. The duration of protection against COVID-19 is currently unknown.

Immunogenicity studies in humans

Phase 1 Clinical trial

The Phase 1 trial showed seroconversion rates (%) were 91.9% in the 6 mcg with Algel-IMDG post dose 2. Post 28 days second-dose Geometric mean titres (GMTs) were 66.4 [95% CI 53.4–82.4] in the 6 mcg Algel IMDG group based on MNT₅₀. CD4+ and CD8+ T-cell responses were detected in a subset of 8 participants from 6 mcg Algel-IMDG groups. Additionally, IgG using ELISA assays were determined against spike (S1) glycoprotein, receptor-binding domain, and nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 increased rapidly after the administration of the two-dose regimen. The mean isotyping ratios (IgG1/IgG4) were greater than 1 for the vaccinated group, which was indicative of a Th1 bias in immune response.

Three months after dose two receipt, follow up serum samples were collected from the Phase 1 study participants. In the 6mcg group, GMTs (MNT₅₀) at day 104 were 69.5 [95% CI 53.7–90.0]. Seroconversion based on MNT₅₀ was reported in 76 (81.1% [95% CI 71.4–88.1]) participants in the 6 mcg with Algel-IMDG group. This suggests that GMTs were maintained after 28 days post dose two





and 104 days. T-cell memory responses were also evaluated and found to be persistent among phase 1 vaccine recipients.

Phase 2 Clinical trial

In the phase 2 trial, for the 6mcg Algel-IMDG group similar results were found with GMTs plaque reduction neutralization test (PRNT₅₀) at day 0 of 0.10 [95% CI 0.09-0.11], which then increased to 197.0 (95% CI 155.6–249.4) at day 56. Seroconversion based on PRNT₅₀ at day 56 was reported in 174 (98.3% [95% CI 95.1–99.7]) of 177 participants. GMTs (MNT₅₀) at day 56 were 160.1 (95% CI 135.8–188.8). Seroconversion based on MNT₅₀ at day 56 was reported in 171 (96.6% [95% CI 92.6–98.5]) of 177 participants. IgG antibody titres (GMTs) to all epitopes (spike glycoprotein, receptor-binding domain, and nucleocapsid protein) were detected after the administration of the vaccine. The Th1/Th2 cytokine ratio indicated bias to a Th1 cell response at day 42.

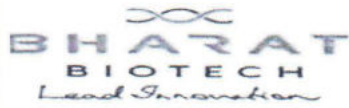
Immunogenicity studies against Variants of Concern:

Neutralizing antibody titres (PRNT₅₀) of sera collected (4 weeks after the second dose) from 38 vaccine recipients, who received the BBV152 vaccine candidate in the Phase II trial (no evidence of previous SARS-CoV-2 infection) were evaluated to determine the immunogenicity of the BBV152 vaccine candidate against of the three different virus strains including VOC Alpha (B.1.1.7). A representative set of 20 serum samples of vaccine recipients were also tested to serve as comparison samples. Using PRNT₅₀ values from these groups showed a non-significant difference (P > 0.05) in neutralization between the three tested strains.

Further immunogenicity studies were done as described as follows: using sera of 28 BBV152 vaccinated individuals (no evidence of previous SARS-CoV-2 infection), collected during the phase II clinical trial and sera samples collected from COVID-19 recovered individuals (n=17) PRNT₅₀ testing was conducted. This demonstrated that neutralizing capacity against Delta Variants of Concern (VOC) (B.1.617.1) was similar from sera of vaccinated individuals and that of recovered cases. Another study was done to determine the IgG immune response and neutralizing activity of 19 convalescent sera specimens obtained from recovered cases of COVID-19 and confirmed for VOC Alpha (B.1.1.7, [n = 2]), Beta (B.1.351 [n = 2]), B.1.1.28.2 (n = 2), B1 lineage (n = 13) (15–113 days post positive test). The data were compared with sera from 42 participants immunized with BBV152 as part of phase II clinical trial (2 months post the second dose). This study found a high level of cross-neutralization in sera collected from variant infected individuals compared to those vaccinated with BBV152. One other study was reported where the neutralization antibodies in sera collected from COVID-19 recovered cases (n=20) and vaccinees with two doses of BBV152 (n=17) against VOC Beta (B.1.351) and VOC Delta (B.1.617.2) compared. While there was a reduction in neutralization titers in sera of COVID-19 recovered cases (3.3-fold and 4.6-fold) and BBV152 vaccinees (3.0 and 2.7-fold) against VOC Beta (B.1.351) and VOC Delta (B.1.617.2) respectively, there was cross neutralization against these two VOCs.



154



COVAXIN

Phase 3 clinical trial

Efficacy

The phase 3 study is an ongoing, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled in India that assesses the efficacy, safety, and immunogenicity of a two-dose regimen of BBV152 for the prevention of symptomatic COVID-19 in adults aged 18 years and older. The study is being conducted in 25 different sites in India. A total of 25,798 participants were randomized of whom 24,419 were vaccinated with either two doses of BBV152 or placebo. The study included adults over 18 years of age who were healthy or had stable medical conditions. It was relatively well-balanced among subgroups with regard to age, comorbidities and sex. The study enrolled participants at 25 sites with the ability to conduct RT PCR and serology for COVID-19, from November 16, 2020 to January 7, 2021. The time of study enrolment coincided with the emergence of new SARS-CoV-2 variants; some participants within the study included these variants of concern. Efficacy results were based on the primary analysis, which included 12,879 participants who received the vaccine and 12,874 participants who received placebo, as first dose. This interim analysis included data up to May 17, 2021 and included a median of 146 days of safety data available after the first dose and a median of 99 days of efficacy follow up two weeks after a second dose.

At the time of the reported per-protocol analysis, 130 laboratory-confirmed primary endpoint cases were observed with an onset at least 14 days after vaccination with dose 2. Of these cases, 24 occurred in the vaccinated group and 106 (occurred in the placebo group). The vaccine efficacy was found to be 77.8% (95% CI: 65.2 – 86.4). Further analysis was conducted to look at secondary endpoints including severe disease. In this analysis a total of 16 participants (1 vaccine recipient, 15 placebo recipients) yielding a vaccine efficacy of 93.4% (95% CI: 57.1–99.8) against severe disease.

In the analysis of confirmed symptomatic COVID-19 cases a total of 79 variants were reported from 16,973 samples, 18 in the vaccine and 61 in the placebo group. Among 50 Delta (B.1.617.2) positive-confirmed cases, 13 and 37 participants were in the vaccine and placebo arms, resulting in vaccine efficacy of 65.2% (95% CI: 33.1–83.0).

The study design also included routine monthly PCR testing, therefore, the investigators were able to determine efficacy against asymptomatic COVID-19 was 63.6% (95% CI: 29.0–82.4), with a total of 46 asymptomatic cases (13 in vaccine recipients and 33 in placebo recipients) (n = 6289).

Immunogenicity:

The GMT values for SARS-CoV-2 specific NAb were comparable across all groups at Day 0. At Day 56, in the groups who received BBV152 Lots 1, 2, 3, or placebo, the GMTs of SARS-CoV-2 NAb



155



were 130.3 [95% CI: 105.8 – 160.4], 121.2 [95% CI: 97.6 – 150.5], 125.4 [95% CI: 101.3 – 155.1], and 13.7 [95% CI: 10.7 – 17.4], respectively. The point estimate of GMT [95% CIs] ratios for SARS-CoV-2 specific neutralizing antibody between all three pairs of lots was consistently similar: 1.075 [0.798 – 1.449] in Lot 1 vs. Lot 2; 1.039 [0.772 – 1.398] in Lot 1 vs. Lot 3; and 0.966 [0.714 – 1.308] in Lot 2 vs. Lot 3. All the 95% CIs for the GMT ratios were contained within [0.5 – 2.0] for INDIA and [0.67 – 1.5] for US-FDA, thus, meeting the predefined criterion for consistent immune response across lots.

5.2 Pharmacokinetic properties:

Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

5.3 Preclinical safety data

All the formulations were tested for immunogenicity in mice, rats, and rabbits. Mice, rats, and rabbits were vaccinated on days 0, 7, and 14 (n+1 doses). Further, these formulations are tested for immunogenicity, safety, and protective efficacy in the Syrian Hamster challenge model and Non-Human Primates (Rhesus macaque) challenge model. The Hamsters were vaccinated on Days 0, 14, and 35 (n+1 doses), the live SARS-CoV-2 virus was challenged through the intranasal route on Day 50. Likewise, the Rhesus macaques were vaccinated on Days 0 and 14, and the live SARS-CoV-2 virus was challenged through intranasal and intratracheal routes on Day 28. All the formulations were found to be safe, immunogenic, and provided effective protection to both the upper and lower respiratory tract.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Aluminum hydroxide gel, TLR7/8 Agonist, 2-Phenoxyethanol, Phosphate Buffered Saline

6.2 Incompatibilities

The vaccine should not be mixed with any other medicinal products or active immunizing agents.

6.3 Shelf life

The expiry date of COVAXIN® is indicated on the label and carton of the vaccine. Do not use the vaccine after the expiration date shown on the label and carton of the vaccine.

6.4 Special precautions for storage

Store at +2° to +8 °C, do not freeze. Discard if frozen.

Shake well before use. Keep out of reach of children. Protect from light.

Store vials in the original carton till the vial is used.



156



COVAXIN

7. PRESENTATION

COVAXIN® is presented in USP type 1 glass.

Single dose vial - 0.5mL

Multi dose vial - 2.5mL (5 dose)

Multi dose vial - 5.0mL (10 dose)

Multi dose vial - 10.0mL (20 dose)

Opened vials may be used in subsequent immunization session for up to a maximum of 28 days provided that all of the following conditions are met (as described in the WHO policy statement: Multi-dose vial Policy (MDVP) Revision 2014 WHO/IVB/14.07).

- The expiry date of the vaccine has not passed.
- The vaccine is approved for use for up to 28 days after opening the vial, as determined by WHO.
- The vaccine vial has been, and will continue to be, stored at +2°C to +8°C.
- The vaccines are stored under appropriate cold chain conditions.
- The vaccine vial septum has not been submerged in water.
- The aseptic technique has been used to withdraw all doses.
- The vaccine vial monitor (VVM), if attached, has not reached the discard point.
- An opened vial must be discarded immediately if any of the following conditions apply.
- Sterile procedures have not been fully observed.
- There is even a suspicion that the opened vial has been contaminated or
- There is visible evidence of contamination, such as a change in the appearance of floating particles.
- If the vaccine vial is frozen or breakage in the continuity of the vials (crack/leaks).

8. THE VACCINE VIAL MONITOR(OPTIONAL)

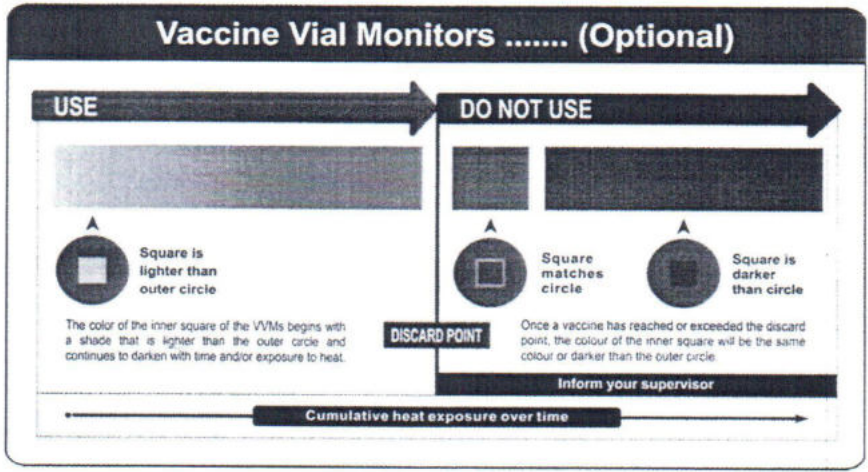
Presentation available with or without vaccine vial monitor

Vaccine Vial Monitors (VVM7) dot is on the seal of 0.5mL vials and VVM7 is part of the label on 2.5mL, 5mL & 10mL COVAXIN® vials supplied through Bharat Biotech. VVM7 are supplied by TEMPTIME Corporation, USA. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end-user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.





COVAXIN



The interpretation of the VVM7 is simple: Focus on the central square; its color will change progressively. As long as the color of this square is lighter than the color of the ring, the vaccine can be used. As soon as the color of the central square is the same color as the ring or of a darker color than the ring, the vial should be discarded.

9. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER(S)

MF/BIO/21/000002, dated 3rd January, 2021.

10. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER:



Bharat Biotech International Limited,
 Sy. No. 230, 231 and 235, Genome Valley,
 Turkapally, Shamirpet Mandal,
 Medchal-Malkajgiri District - 500 078,
 Telangana State, India.
 E-mail: feedback@bharatbiotech.com | www.bharatbiotech.com

For complaints and suggestions about the product and any adverse event,
 Please email to feedback@bharatbiotech.com or call on Toll-free number: 1800 102 2245*



UA/19180/01/01
big 01.02.2022

135

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

Whole Virion, Inactivated Coronavirus (SARS-CoV-2) Vaccine COVAXIN®

1. NAME AND DESCRIPTION OF THE MEDICINAL PRODUCT:

COVAXIN® (Whole Virion Inactivated Coronavirus (SARS-CoV-2) Vaccine) is a white to off white, opalescent suspension free from extraneous particles containing 6 µg of Whole Virion, Inactivated SARS-CoV-2 Antigen (strain NIV-2020-770).

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:

Each dose of 0.5mL contains:

Whole Virion, Inactivated Coronavirus (SARS-CoV-2) Antigen (Strain: NIV-2020-770)	6 µg
Aluminium Hydroxide Gel equivalent to Al+++	0.25 mg
TLR7/8 Agonist	15 µg
2-Phenoxyethanol	2.5 mg
Phosphate Buffered Saline	q.s. to 0.5 mL

3. PHARMACEUTICAL FORM

Sterile suspension for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

COVAXIN® is indicated for active immunization against SARS-CoV-2 Virus infection for age ≥18years. The vaccine is permitted for restricted use in emergency situation in public interest, under the provisions of New Drugs and Clinical Trials Rules, 2019, under the Drugs & Cosmetics Act 1940.

4.2 Posology and method of administration.

COVAXIN® should be administered as two doses on Day 0 and Day 28.

Method of administration: Intramuscular injection (IM).

It is recommended that individuals who receive a first dose of COVAXIN® complete the vaccination course with COVAXIN®



4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to any constituents of the vaccine.

4.4 Special warnings and precautions for use

- Do not administer intravenously, intradermally, or subcutaneously.
- Like all other vaccines, supervision and appropriate medical treatment should always be available to treat any anaphylactic reactions following immunization.
- Concurrent illness: As with other vaccines, administration of COVAXIN® should be postponed in individuals suffering from an acute severe febrile illness/acute infection.
- Thrombocytopenia and coagulation disorders: As with other intramuscular injections, COVAXIN® should be given with caution to individuals with thrombocytopenia, any coagulation disorder or to persons on anticoagulation therapy, because bleeding or bruising may occur following an intramuscular administration in these individuals.
- Immunocompromised individuals: It is not known whether individuals with impaired immune responsiveness, including individuals receiving immunosuppressant therapy, will elicit the same response as immunocompetent individuals to the vaccine regimen. Immunocompromised individuals may have relatively weaker immune response to the vaccine regimen.
- Paediatric population: Clinical trials for the evaluation of Safety and Efficacy of COVAXIN® in children and adolescents (aged below 18 years) are ongoing. Limited data are available
- Interchangeability: No data are available on the use of COVAXIN® in persons that have previously received partial vaccine series with another COVID-19 vaccine.
- Vaccinees should remain under medical supervision for at least 30 minutes after vaccination.

Before administration, the vaccine vial should be shaken well to obtain a uniform, whitish translucent suspension. Vial should be visually checked for the presence of any particulate matter or other colouration, if any, prior to its administration. If in doubt, do not use the contents of the vial. COVAXIN® should not be mixed with other vaccines.

4.5 Interaction with other medicinal products.

No interaction studies have been performed. Concomitant administrations of COVAXIN® with other medicinal products have not been studied.

4.6 Pregnancy and Lactation

Safety, efficacy, and immunogenicity have not been established in pregnant women and nursing mothers, though vaccine is permitted in lactating mothers. Available data on COVAXIN® Vaccine administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine associated risks in pregnancy.

The use of COVAXIN® in pregnant women is recommended only if the benefits of vaccination to the pregnant woman outweigh the potential risks. To help pregnant women make this assessment, they should be provided with information about the risks of COVID-19 in pregnancy (including, for example, that some pregnant women are at increased risk of infection or have co-morbidities that add to their risk of severe disease), the likely benefits of vaccination in the local epidemiologic context, and the current limitations of the safety data in pregnant women.

4.7 No studies on the effect of COVAXIN® on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Clinical Trial Experience



Safety of the COVAXIN® vaccine was evaluated in the ongoing Phase 1, Phase 2 and Phase 3 studies.

Phase 1 clinical trial

The Phase 1 clinical trial was conducted in India in 375 healthy adult volunteers. The first 50 participants enrolled were monitored for 7 days after vaccination, and on the basis of the independent data safety monitoring board review of masked safety data, the trial was allowed to continue with enrolment of the remaining participants into all groups. Participants were randomly assigned to receive either one of three vaccine formulations (3 µg with Algel-IMDG, 6 µg with Algel-IMDG, or 6 µg with Algel) or an Algel only control vaccine group. After both doses, solicited local and systemic adverse reactions were reported by 17 (17%; 95% CI 10.5–26.1) participants in the 3 µg with Algel-IMDG group, 21 (21%; 13.8–30.5) in the 6 µg with Algel-IMDG group, 14 (14%; 8.1–22.7) in the 6 µg with Algel group, and ten (10%; 6.9–23.6) in the Algel-only group. The most common solicited adverse events were injection site pain (17 [5%] of 375 participants), headache (13 [3%]), fatigue (11 [3%]), fever (nine [2%]), and nausea or vomiting (seven [2%]). All solicited adverse events were mild (43 [69%] of 62) or moderate (19 [31%]) and were more frequent after the first dose. One serious adverse event of viral pneumonitis was reported in the 6 µg with Algel group, unrelated to the vaccine.

Phase 2 clinical trial

The Phase 2 clinical trial was conducted in India in 380 adolescents and healthy adult volunteers. Participants were randomly assigned (1:1) to receive either 3 µg with Algel-IMDG or 6 µg with Algel-IMDG. After both doses, the most common solicited adverse events were injection site pain, reported in five (2.6% [95% CI 0.9–6.0]) of 190 participants in the 3 µg with Algel-IMDG group and six (3.2% [1.2–6.8]) of 190 participants in the 6 µg with Algel-IMDG group. Most adverse events were mild (69 [89%] of 78 participants) and resolved within 24 h of onset. At 7 days after the second dose, solicited local and systemic adverse reactions were reported in 38 (20.0% [14.7–26.5]) of 190 participants in the 3 µg with Algel-IMDG group and 40 (21.1% [15.6–27.7]) of 190 participants in the 6 µg with Algel-IMDG group. No association between the dose of vaccine and the number of adverse events was observed. The most common adverse event in the phase 2 trial was pain at the injection site, followed by headache, fatigue, and fever. No severe or life-threatening (ie, grade 4 and 5) solicited adverse events were reported. No significant differences in safety were observed between the two groups.

No significant difference in the proportion of participants who had a solicited local or systemic adverse reaction in the 3 µg with Algel-IMDG group (38 [20.0%; 95% CI 14.7–26.5] of 190) and the 6 µg with Algel-IMDG group (40 [21.1%; 15.5–27.5] of 190) was observed on days 0–7 and days 28–35; no serious adverse events were reported in the study.

Phase 3 clinical Trial

Safety

BBV152 demonstrated an acceptable safety and reactogenicity profile in adults ≥18 years of age, including adults ≥60 years of age (including those with comorbidities associated with an increased risk of progressing to severe/critical COVID-19). In line with other inactivated vaccines, hypersensitivity reactions following immunization with BBV152 were rare and usually nonserious. Severe allergic (anaphylactic) reactions have not been reported in BBV152 clinical studies to date.

A total of 5959 adverse events (AEs) were reported by 3194 subjects, with a comparable proportion (12.4%) of subjects experiencing at least one AE in the BBV152 and placebo groups. The AEs reported in the BBV152 group



were mild (11.2%), moderate (0.8%), or severe (0.3%) and were comparable to the placebo group (mild [10.8%], moderate [1.1%], and severe [0.4%]). A total of 106 serious adverse events (SAEs) were reported by 99 subjects in the study; 40 events in the BBV152 group and 66 events in the placebo group. Overall, the placebo group (60 [0.47%] subjects) had a higher incidence of SAEs as compared to the BBV152 group (39 [0.30%] subjects). Only one SAE (Immune thrombocytopenia) under the System Organ Class of 'blood and lymphatic disorders' was considered related to BBV152 administration. There were 15 deaths in the study, none of which were considered by the investigators to be related to BBV152 or placebo; 6 deaths were reported to be related to COVID-19. In the BBV152 group, there were 5 deaths all due to causes unrelated to vaccination. These causes included haemorrhagic stroke, metastatic ovarian cancer, cardiac arrest, COVID-19 and sudden cardiac arrest/intracranial haemorrhage (unconfirmed). Ten deaths in the placebo group were due to unrelated conditions and included cardiopulmonary failure, cardiac arrest probably due to acute coronary syndrome and with underlying hypertension, COVID 19 (5 subjects), 1 death with unknown cause and symptoms of headache, and 2 deaths which remain to be determined.

No anaphylactic events were reported.

Approximately 9% of subjects experienced at least one solicited AE within 7 days post vaccination; overall incidence rates of solicited AEs were lower after Dose 2 (4.3% subjects) than Dose 1 (5.9% subjects) and tended to be slightly higher in the BBV152 group than the placebo group. Among the local or systemic solicited AEs, only local injection pain was reported with an incidence >1% after either dose and an overall combined incidence of about 4% across groups. Similar proportions of subjects in BBV152 (3.04%) and placebo (2.78%) groups reported local pain after the first dose, falling to 1.81% and 1.62% subjects after the second dose, respectively. Other frequently reported local AEs included injection site erythema, injection site induration, and injection site swelling, reported by < 0.3% of subjects in any group after either dose.

Solicited systemic AE were reported less frequently –in 2.57% and 1.92% subjects after Dose 1; and in 1.8% and 1.6% subjects after Dose 2 in the BBV152 and placebo groups, respectively. The most frequent solicited systemic AE overall was headache, followed by pyrexia, fatigue and myalgia; all with incidences below 1% in both groups. A total of 767 unsolicited AEs were reported from 450 subjects; 1.76% in the BBV152 group and 1.74% in the placebo group. All unsolicited AEs occurred in <1% of subjects with a comparable incidence between BBV152 and placebo groups; the most common events were pyrexia, cough, headache, and oropharyngeal pain. Immediate AEs within 30 minutes were observed in only 0.1 % of subjects post Dose 1 and 0.04% of subjects post Dose 2. A higher number of immediate AEs within 30 minutes post-dose were observed in the placebo group (29 events, 23 subjects) as compared to the BBV152 group (14 events, 12 subjects); most of these immediate AEs occurred post Dose 1. The proportion of subjects experiencing any MAAEs and AESIs were comparable between the BBV152 and placebo groups. Adverse events led to discontinuation of study intervention in overall 19 subjects –13 subjects in the BBV152 group and 6 subjects in the placebo group. Overall, BBV152 exhibited a good reactogenicity profile with similar rates of solicited, unsolicited, and serious adverse events, and AESIs in BBV152 and placebo groups.

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by the frequency categories as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1000 to <1/100); rare (≥1/10000 to <1/1000).

Adverse Events observed in Phase 3 clinical trial of BBV152:

MedDRA System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Nervous system disorders	Common	Headache



	Uncommon	Dizziness
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Cough
	Uncommon	Oropharyngeal Pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia
	Uncommon	Arthralgia
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea
	Uncommon	Diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Pruritus
General disorders and administration site conditions	Common	Injection site pain, Pyrexia, Fatigue
	Uncommon	Injection site erythema, Injection site induration, Injection site swelling, Injection site pruritus, Chills

Based on a safety review conducted by the National AEFI (Adverse Event Following Immunization) Committee to the Ministry of Health & Family Welfare, after administration of 6,784,562 doses of BBV152, there were no potential thromboembolic events reported through the CO-WIN platform.

Data on medically attended adverse events (MAAEs), serious adverse events (SAEs) and deaths were collected from all 25,798 participants who received a study vaccination and will continue to be collected for a total of 1 year.

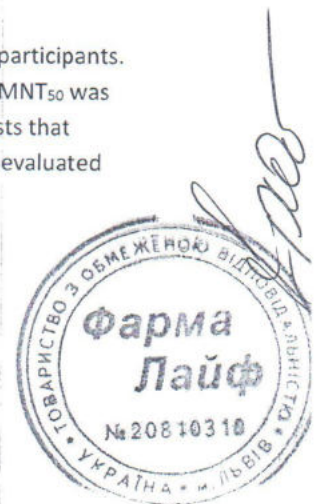
4.9 Immune Response and Efficacy

COVID-19 disease is caused due to SARS-CoV-2 virus infection.

Immunogenicity studies in humans (Phase 1 and 2)

The Phase 1 trial showed seroconversion rates (%) were 91.9% in the 6 mcg with Algel-IMDG post dose 2. Post 28 days second-dose Geometric mean titres (GMTs) were 66.4 [95% CI 53.4–82.4] in the 6 mcg Algel IMDG group based on MNT₅₀. CD4+ and CD8+ T-cell responses were detected in a subset of 8 participants from 6 mcg Algel-IMDG groups. Additionally, IgG using ELISA assays were determined against spike (S1) glycoprotein, receptor-binding domain, and nucleocapsid protein of SARS-CoV-2 increased rapidly after the administration of the two-dose regimen. The mean isotyping ratios (IgG1/IgG4) were greater than 1 for the vaccinated group, which was indicative of a Th1 bias in immune response.

Three months after dose two receipt, follow up serum samples were collected from the Phase 1 study participants. In the 6mcg group, GMTs (MNT50) at day 104 were 69.5 [95% CI 53.7–90.0]. Seroconversion based on MNT₅₀ was reported in 76 (81.1% [95% CI 71.4–88.1]) participants in the 6 mcg with Algel-IMDG group. This suggests that GMTs were maintained after 28 days post dose two and 104 days. T-cell memory responses were also evaluated and found to be persistent among phase 1 vaccine recipients.



In the phase 2 trial, for the 6mcg Algel-IMDG group similar results were found with GMTs plaque reduction neutralization test (PRNT₅₀) at day 0 of 0.10 [95% CI 0.09-0.11], which then increased to 197.0 (95% CI 155.6–249.4) at day 56. Seroconversion based on PRNT₅₀ at day 56 was reported in 174 (98.3% [95% CI 95.1–99.7]) of 177 participants. GMTs (MNT₅₀) at day 56 were 160.1 (95% CI 135.8–188.8). Seroconversion based on MNT₅₀ at day 56 was reported in 171 (96.6% [95% CI 92.6–98.5]) of 177 participants. IgG antibody titres (GMTs) to all epitopes (spike glycoprotein, receptor-binding domain, and nucleocapsid protein) were detected after the administration of the vaccine. The Th1/Th2 cytokine ratio indicated bias to a Th1 cell response at day 42.

Immunogenicity studies against Variants of Concern:

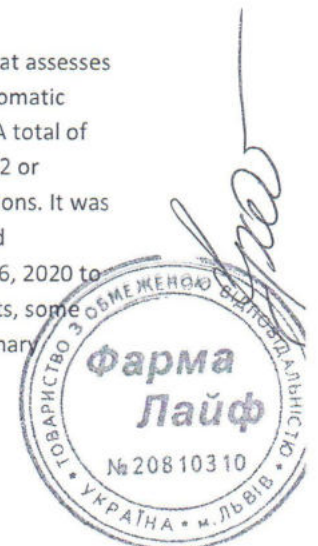
Neutralizing antibody titres (PRNT₅₀) of sera collected (4 weeks after the second dose) from 38 vaccine recipients, who received the BBV152 vaccine candidate in the Phase II trial (no evidence of previous SARS CoV-2 infection) were evaluated to determine the immunogenicity of the BBV152 vaccine candidate against of the three different virus strains including VOC Alpha (B.1.1.7). A representative set of 20 serum samples of vaccine recipients were also tested to serve as comparison samples. Using PRNT₅₀ values from these groups showed a non-significant difference ($P > 0.05$) in neutralization between the three tested strains.

Further immunogenicity studies were done as described as follows: using sera of 28 BBV152 vaccinated individuals (no evidence of previous SARS CoV-2 infection), collected during the phase II clinical trial and sera samples collected from COVID-19 recovered individuals (n=17) PRNT₅₀ testing was conducted. This demonstrated that neutralizing capacity against Delta Variants of Concern (VOC) (B.1.617.1) was similar from sera of vaccinated individuals and that of recovered cases. Another study was done to determine the IgG immune response and neutralizing activity of 19 convalescent sera specimens obtained from recovered cases of COVID-19 and confirmed for VOC Alpha (B.1.1.7, [n = 2]), Beta (B.1.351 [n = 2]), B.1.1.28.2 (n = 2), B1 lineage (n = 13) (15–113 days post positive test). The data were compared with sera from 42 participants immunized with BBV152 as part of phase II clinical trial (2 months post the second dose). This study found a high levels of cross-neutralization in sera collected from variant infected individuals compared to those vaccinated with BBV152. One other study was reported where the neutralization antibodies in sera collected from COVID-19 recovered cases (n=20) and vaccinees with two doses of BBV152 (n=17) against VOC Beta (B.1.351) and VOC Delta (B.1.617.2) compared. While there was a reduction in neutralization titers in sera of COVID-19 recovered cases (3.3-fold and 4.6-fold) and BBV152 vaccinees (3.0 and 2.7 fold) against VOC Beta (B.1.351) and VOC Delta (B.1.617.2) respectively, there was cross neutralization against these two VOCs.

Phase 3 clinical trial

Efficacy

The phase 3 study is an ongoing, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled in India that assesses the efficacy, safety, and immunogenicity of a two-dose regimen of BBV152 for the prevention of symptomatic COVID-19 in adults aged 18 years and older. The study is being conducted in 25 different sites in India. A total of 25,798 participants were randomized of whom 24,419 were vaccinated with either two doses of BBV152 or placebo. The study included adults over 18 years of age who were healthy or had stable medical conditions. It was relatively well-balanced among subgroups with regard to age, comorbidities and sex. The study enrolled participants at 25 sites with the ability to conduct RT PCR and serology for COVID-19, from November 16, 2020 to January 7, 2021. The time of study enrolment coincided with the emergence of new SARS-CoV-2 variants, some participants within the study included these variants of concern. Efficacy results were based on the primary



analysis, which included 12,879 participants who received the vaccine and 12,874 participants who received placebo, as first dose. This interim analysis included data up to May 17, 2021 and included a median of 146 days of safety data available after the first dose and a median of 99 days of efficacy follow up two weeks after a second dose.

At the time of the reported per-protocol analysis, 130 laboratory-confirmed primary endpoint cases were observed with an onset at least 14 days after vaccination with dose 2. Of these cases, 24 occurred in the vaccinated group and 106 (occurred in the placebo group. The vaccine efficacy was found to be 77.8% (95% CI: 65.2 – 86.4). Further analysis was conducted to look at secondary endpoints including severe disease. In this analysis a total of 16 participants (1 vaccine recipient, 15 placebo recipients) yielding a vaccine efficacy of 93.4% (95% CI: 57.1–99.8) against severe disease.

In the analysis of confirmed symptomatic COVID-19 cases a total of 79 variants were reported from 16,973 samples, 18 in the vaccine and 61 in the placebo group. Among 50 Delta (B.1.617.2) positive-confirmed cases, 13 and 37 participants were in the vaccine and placebo arms, resulting in vaccine efficacy of 65.2% (95% CI: 33.1–83.0).

The study design also included routine monthly PCR testing, therefore, the investigators were able to determine efficacy against asymptomatic COVID-19 was 63.6% (95% CI: 29.0–82.4), with a total of 46 asymptomatic cases (13 in vaccine recipients and 33 in placebo recipients) (n = 6289).

Immunogenicity:

The GMT values for SARS-CoV-2 specific nAb were comparable across all groups at Day 0. At Day 56, in the groups who received BBV152 Lots 1, 2, 3, or placebo, the GMTs of SARS-CoV-2 nAb were 130.3 [95% CI: 105.8 – 160.4], 121.2 [95% CI: 97.6 – 150.5], 125.4 [95% CI: 101.3 – 155.1], and 13.7 [95% CI: 10.7 – 17.4], respectively. The point estimate of GMT [95% CIs] ratios for SARS-CoV-2 specific neutralising antibody between all three pairs of lots were consistently similar: 1.075 [0.798 – 1.449] in Lot 1 vs. Lot 2; 1.039 [0.772 – 1.398] in Lot 1 vs. Lot 3; and 0.966 [0.714 – 1.308] in Lot 2 vs. Lot 3. All the 95% CIs for the GMT ratios were contained within [0.5 – 2.0] for INDIA and [0.67 – 1.5] for US-FDA, thus, meeting the predefined criterion for consistent immune response across lots.

4.10 Overdose:

No case of overdose has been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

COVID-19 disease is caused due to SARS-CoV-2 virus infection. **COVAXIN®** has been studied in an ongoing Phase 1 and 2 clinical studies for safety and immunogenicity and found to be safe and immunogenic. In the ongoing Phase 3 trial, COVAXIN® has been shown to prevent COVID-19 following 2 doses of vaccine given 4 weeks apart based on the interim analysis showing vaccine efficacy to be 77.8% . The duration of protection against COVID-19 is currently unknown.

5.2 Pharmacokinetic properties:

Evaluation of pharmacokinetic properties is not required for vaccines.

5.3 Preclinical safety data



All the formulations were tested for immunogenicity in mice, rats, and rabbits. Mice, rats, and rabbits were vaccinated on days 0, 7, and 14 (n+1 doses). Further, these formulations are tested for immunogenicity, safety, and protective efficacy in the Syrian Hamster challenge model and Non-Human Primates (Rhesus macaque) challenge model. The Hamsters were vaccinated on Days 0, 14, and 35 (n+1 doses), the live SARS-CoV-2 virus was challenged through the intranasal route on Day 50. Likewise, the Rhesus macaques were vaccinated on Days 0 and 14, and the live SARS-CoV-2 virus was challenged through intranasal and intratracheal routes on Day 28. All the formulations were found to be safe, immunogenic, and provided effective protection to both the upper and lower respiratory tract.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Aluminium hydroxide gel, TLR7/8 Agonist, 2-Phenoxyethanol, Phosphate Buffered Saline

6.2 Incompatibilities

The vaccine should not be mixed with any other medicinal products or active immunizing agents.

6.3 Shelf life

The expiry date of **COVAXIN**[®] is indicated on the label and carton of the vaccine. Do not use the vaccine after the expiration date shown on the label and carton of the vaccine.

6.4 Special precautions for storage

Store at +2° to +8 °C, do not freeze. Discard if frozen.

Shake well before use. Keep out of reach of children. Protect from light.

Store vials in the original carton till the vial is used.

7. PRESENTATION

COVAXIN[®] is presented in USP type 1 glass.

Single dose vial - 0.5mL

Multi dose vial - 2.5mL (5 dose)

Multi dose vial - 5.0mL (10 dose)

Multi dose vial - 10.0mL (20 dose)

Opened vials may be used in subsequent immunization session for up to a maximum of 28 days provided that all of the following conditions are met (as described in the WHO policy statement: Multi-dose vial Policy (MDVP) Revision 2014 WHO/IVB/14.07).

- The expiry date of the vaccine has not passed.
- The vaccine is approved for use for up to 28 days after opening the vial, as determined by WHO
- The vaccine vial has been, and will continue to be, stored at +2°C to +8°C

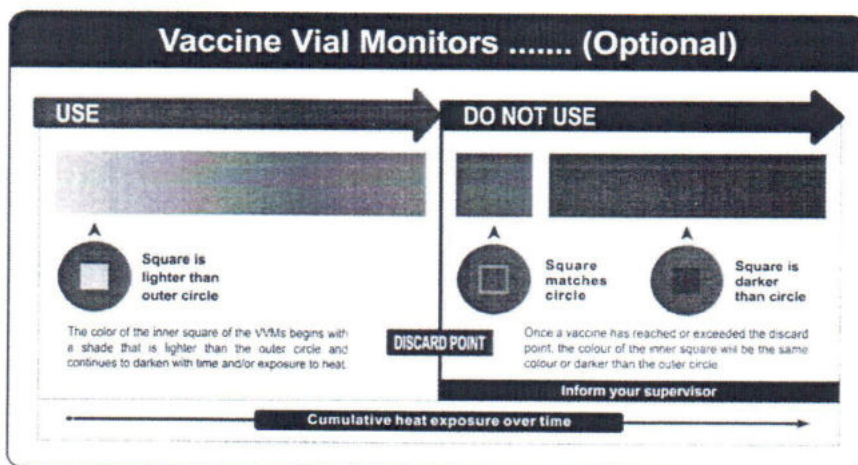


- The vaccines are stored under appropriate cold chain conditions.
- The vaccine vial septum has not been submerged in water.
- The aseptic technique has been used to withdraw all doses.
- The vaccine vial monitor (VVM), if attached, has not reached the discard point.
An opened vial must be discarded immediately if any of the following conditions apply.
- Sterile procedures have not been fully observed.
- There is even a suspicion that the opened vial has been contaminated or
- There is visible evidence of contamination, such as a change in the appearance of floating particles.
- If the vaccine vial is frozen or breakage in the continuity of the vials (crack/leaks).

8. The Vaccine Vial Monitor(Optional)

Presentation available with or without vaccine vial monitor

Vaccine Vial Monitors (VVM7) dot is on the seal of 0.5mL vials and VVM7 is part of the label on 2.5mL,5mL & 10mLCOVAXIN[®] vials supplied through Bharat Biotech. VVM7 are supplied by TEMPTIME Corporation, USA. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end-user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.



The interpretation of the VVM7 is simple: Focus on the central square; its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the ring, the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the ring or of a darker colour than the ring, the vial should be discarded.

Revision date: August 2021

Manufactured &Marketed by:



Bharat Biotech International Limited,



144

Sy. No. 230, 231 and 235, Genome Valley,
Turkapally, Shamirpet Mandal,
Medchal-Malkajgiri District - 500 078,
Telangana State, India.
E-mail: feedback@bharatbiotech.com | www.bharatbiotech.com

For complaints and suggestions about the product and any adverse event,
Please email to feedback@bharatbiotech.com Or call on Toll-free number: 1800 102 2245*

*For India only

