

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS
COVISHIELD™

Vaccin contre la COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant])

COVISHIELD (fabriqué par Serum Institute of India) et Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 (fabriqué par AstraZeneca) sont des vaccins recombinants ChAdOx1-S développés par l'Université d'Oxford et AstraZeneca. Santé Canada a examiné les renseignements sur la fabrication de ces vaccins et les a trouvés comparables.

Solution pour injection intramusculaire

Fliale multidose
(chaque fiole contient 10 doses de 0,5 mL)

Agent d'immunisation active

SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE VACCIN CONTRE LA COVID-19 EN VERTU D'UN ARRÊTÉ D'URGENCE.

VACCIN D'ASTRAZENECA CONTRE LA COVID-19 est indiqué pour :

l'immunisation active des personnes âgées de 18 ans et plus, afin de prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

Une autorisation provisoire de l'utilisation de COVISHIELD a été délivrée en application de l'article 5 de l'arrêté d'urgence concernant la COVID-19*. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Cette autorisation provisoire est assortie de conditions que le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché doit respecter afin de garantir en tout temps la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit. Pour obtenir un complément d'information sur les autorisations délivrées suivant ce mécanisme, veuillez consulter l'*Arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19* pris par Santé Canada.

* Disponible au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/arrete-urgence-vente-importation-medicaments-publicitaires.html#>

Verity Pharmaceuticals Inc
2560 Matheson Blvd E, Suite 220
Mississauga, ON
L4W 4Y9
www.veritypharma.com

Date d'autorisation
initiale :
26 FÉVRIER 2021

Date de révision
14 AVRIL 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 251532

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES (3)	04-2021
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4.4)	03-2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (7)	03-2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (7)	04-2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 Indications.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 Posologie et administration.....	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	9
7.1.3 Enfants.....	9

7.1.4	Personnes âgées	9
8	EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1	Aperçu des effets indésirables	9
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	11
8.3	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	17
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	17
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
14	ÉTUDES CLINIQUES	18
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	18
14.2	Résultats de l'étude	20
15	MICROBIOLOGIE.....	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

COVISHIELD (ChAdOx1-S [recombinant]) est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 18 ans et plus, afin de prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de COVISHIELD contre la COVID-19 n'ont pas encore été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. On ne dispose d'aucune donnée en la matière.

1.2 Personnes âgées

Pour l'instant, les données disponibles sur l'efficacité de COVISHIELD chez les personnes âgées de 65 ans et plus provenant des études cliniques sont limitées. Aucun ajustement posologique n'est requis.

2 CONTRE-INDICATIONS

COVISHIELD est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à l'ingrédient actif ou à tout autre ingrédient du vaccin. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Une association de cas de thrombose et de thrombocytopenie, dont certains accompagnés de saignements, a été très rarement observée à la suite de l'administration de COVISHIELD et/ou le Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

COVISHIELD est une solution pour injection intramusculaire qui doit être administrée par un professionnel de la santé formé à cet effet.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La série de vaccination par COVISHIELD consiste en l'administration de deux doses distinctes de 0,5 mL chacune. La deuxième dose doit être administrée de 4 à 12 semaines après la première dose. Les personnes doivent compléter la série de vaccination en recevant soit COVISHIELD ou Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On ne dispose d'aucune donnée sur l'interchangeabilité de COVISHIELD et d'autres vaccins contre la COVID-19 qui ne sont pas à base de ChAdOx1-S (recombinant).

4.3 Reconstitution

COVISHIELD **ne** doit être **ni** reconstitué **ni** dilué **ni** mélangé avec d'autres produits médicaux.

4.4 Administration

COVISHIELD se présente sous la forme d'une solution incolore ou légèrement brunâtre, qui est limpide ou légèrement opaque qui est essentiellement exempte de particules visibles. Avant l'administration, le vaccin doit faire l'objet d'une inspection visuelle visant à détecter la présence de matières particulières et de coloration anormale. Jeter la fiole si la solution est de couleur anormale ou si des particules sont visibles.

Chaque dose de 0,5 mL de vaccin est prélevée de la fiole au moyen d'une seringue pour injection, puis administrée par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde. Utiliser une aiguille et une seringue stériles différentes pour chaque personne.

Chaque fiole contient au moins le nombre indiqué de doses. Il est normal qu'il reste un résidu de vaccin dans la fiole après le prélèvement de la dernière dose. Lorsqu'on utilise des seringues et/ou des aiguilles à faible volume mort, la quantité restante dans la fiole pourrait être suffisante pour administrer une dose additionnelle. Il faut veiller à administrer une dose complète de 0,5 mL. Si on ne peut extraire une dose complète de 0,5 mL, il faut jeter la quantité restante. Il ne faut pas regrouper l'excédent de vaccin provenant de plusieurs fioles.

Le vaccin ne contient pas d'agent de conservation. Après la première ouverture, utilisez la fiole dans les :

- 6 heures qui suivent, si elle est conservée à la température ambiante (jusqu'à 30°C), ou
- 48 heures qui suivent, si elle est conservée au réfrigérateur (2 à 8°C).

La fiole peut être remise au réfrigérateur, mais la durée cumulative de conservation à la température ambiante ne doit pas excéder 6 heures, et la durée cumulative totale de conservation ne doit pas excéder 48 heures. Passés ces délais, la fiole doit être mise au rebut.

5 SURDOSAGE

En cas de surdose présumée du vaccin, la surveillance des fonctions vitales et un traitement des symptômes sont recommandés. Communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Solution Fiole multidose (fioles de 10 doses)	<ul style="list-style-type: none">• Chlorhydrate de L-histidine monohydraté• Chlorure de magnésium hexahydraté• Chlorure de sodium• Édétate (EDTA) disodique dihydraté• Eau pour injection• Éthanol• L-histidine• Polysorbate 80• Saccharose

COVISHIELD se présente sous la forme d'une solution pour injection intramusculaire stérile, limpide ou légèrement opaque, incolore ou légèrement brunâtre, essentiellement exempte de particules visibles et sans agent de conservation.

Une dose (0,5 mL) de COVISHIELD contient :

le vaccin contre la COVID-19 (**ChAdOx1-S*** [recombinant]) à raison de

5×10^{10} particules virales (PV) (pas moins de $2,5 \times 10^8$ unités infectieuses)

* Vecteur recombinant non répliquatif dérivé d'un adénovirus de chimpanzé, qui code pour la glycoprotéine de spicule (S) du SRAS-CoV-2 non modifiée et qui est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules rénales d'embryon humain génétiquement modifiées (cellules HEK293).

COVISHIELD est conditionné dans les formats d'emballage suivants :

- une fiole (en verre de type I) de 5 mL contenant 10 doses et munie d'un bouchon (en élastomère avec un opercule en aluminium).

Pour faciliter la traçabilité des vaccins aux fins de tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que de pharmacovigilance, les professionnels de la santé doivent noter l'heure et la date d'administration, la dose administrée (le cas échéant), le point

anatomique et la voie d'administration, le nom commercial et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date de péremption.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Comme c'est le cas de tout vaccin, il est possible que COVISHIELD ne protège pas toutes les personnes vaccinées.

Il se peut que la protection conférée aux personnes vaccinées ne soit optimale qu'après l'administration de la deuxième dose du vaccin.

Généralités

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité, y compris de l'anaphylaxie et un œdème de Quincke, sont survenues à la suite de l'administration de COVISHIELD.

Une surveillance et un traitement médical appropriés doivent toujours être immédiatement accessibles au cas où une réaction anaphylactique se produirait après la vaccination.

Il faut garder les personnes vaccinées en observation pendant au moins 15 minutes après la vaccination.

On ne doit pas administrer une deuxième dose du vaccin aux personnes qui ont présenté une réaction d'hypersensibilité lors de l'administration de la première dose de COVISHIELD.

Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une maladie aiguë grave accompagnée de fièvre ou une infection aiguë. En revanche, il ne faut pas la reporter en cas d'infection mineure et/ou de légère fièvre.

Interchangeabilité

On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité, l'immunogénicité ou l'efficacité qui étayent l'interchangeabilité de COVISHIELD et d'autres vaccins contre la COVID-19 qui ne sont pas à base de ChAdOx1-S (recombinant).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

COVISHIELD a une influence négligeable ou nulle sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cela dit, certains effets indésirables énumérés dans la section **EFFETS INDÉSIRABLES** peuvent amoindrir temporairement la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Système sanguin

Thrombose et thrombocytopénie

Une association de cas de thrombose et de thrombocytopénie, dont certains accompagnés de saignements, a été très rarement observée à la suite de l'administration de COVISHIELD. Cela comprend des cas graves se présentant sous

forme de thrombose veineuse, y compris des cas touchant des endroits inhabituels tels que la thrombose des sinus veineux cérébraux (TSVC) et la thrombose de la veine splanchnique, ainsi que la thrombose artérielle, en concomitance avec une thrombocytopénie. La majorité de ces cas sont survenus dans les 14 premiers jours suivant la vaccination. Certains cas ont eu une issue fatale.

Les professionnels de la santé doivent être à l'affût des signes et symptômes de thromboembolie et/ou de thrombocytopénie, de même que d'autres coagulopathies. Il faut informer les personnes vaccinées d'obtenir immédiatement des soins médicaux si elles présentent les symptômes suivants : essoufflement, douleur à la poitrine, enflure des jambes, douleur abdominale persistante à la suite de la vaccination. De plus, toute personne ayant des symptômes neurologiques, notamment des maux de tête graves ou persistants ou qui s'aggravent, ou une vision trouble après la vaccination, ou qui présente des contusions ou des pétéchies au-delà du point d'injection après quelques jours, doit obtenir des soins médicaux sans tarder.

Les personnes qui ont déjà présenté une TSVC ou une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) ne doivent recevoir COVISHIELD/Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques potentiels. Les patients qui ont éprouvé une thrombose veineuse ou artérielle majeure accompagnée d'une thrombocytopénie à la suite de l'administration de COVISHIELD/Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 ne doivent pas recevoir une deuxième dose de COVISHIELD/Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19.

Risque de saignements causés par une administration intramusculaire

Comme c'est le cas avec d'autres injections intramusculaires, COVISHIELD doit être administré avec prudence aux personnes qui présentent une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation et à celles qui reçoivent un traitement anticoagulant, puisqu'un saignement ou des ecchymoses peuvent être observés à la suite d'une injection intramusculaire chez ces personnes.

Système immunitaire

Personnes immunodéprimées

Il se peut que la réponse immunitaire déclenchée par le vaccin soit moindre chez les personnes immunodéprimées, y compris celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur.

Syncope

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, voire avant toute vaccination, en raison d'une réaction psychogène à l'injection à l'aiguille. Il faut mettre en place les mesures nécessaires pour prévenir les blessures en cas d'évanouissement et prendre en charge les syncopes.

Fertilité

On ignore si COVISHIELD peut nuire à la fertilité. On ne dispose d'aucune donnée en la matière.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité et l'efficacité de COVISHIELD n'ont pas encore été établies chez la femme enceinte.

COVISHIELD ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'à la lumière d'une évaluation visant à déterminer si les bienfaits de la vaccination l'emportent sur les risques qu'elle pourrait comporter.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si COVISHIELD est excrété dans le lait maternel chez l'humain. On ne peut toutefois exclure l'existence d'un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson. Il convient de mettre en balance les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé du nourrisson avec la nécessité de vacciner la mère contre la COVID-19 d'un point de vue clinique.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de COVISHIELD n'ont pas encore été établies chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans). On ne dispose d'aucune donnée en la matière.

7.1.4 Personnes âgées

Pour l'instant, les données disponibles sur l'efficacité de COVISHIELD chez les personnes âgées de 65 ans et plus provenant des études cliniques sont limitées (voir EFFETS INDÉSIRABLES et ÉTUDES CLINIQUES). Aucun ajustement posologique n'est requis.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil global d'innocuité de Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 a été établi à partir des résultats d'une analyse intermédiaire des données groupées de quatre essais cliniques menés actuellement au Royaume-Uni (études COV001 et COV002), au Brésil (étude COV003) et en Afrique du Sud (COV005). Lorsque cette analyse a été effectuée, 23 745 participants âgés de ≥ 18 ans avaient été répartis de manière aléatoire pour recevoir une ou deux doses de Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 ($n = 12\ 021$) ou une substance témoin ($n = 11\ 724$). Au total, 7598 participants de 18 à 64 ans et 668 patients de 65 ans et plus ont reçu deux doses de Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19. Le suivi médian après l'administration de la deuxième dose était respectivement de 63,0 et 30,0 jours dans ces deux groupes d'âge.

Le traitement témoin était un vaccin approuvé contre le méningocoque (MenACWY),

un placebo (solution saline) ou une combinaison des deux. Du nombre total de doses de substance témoin administrées durant les études, 77,7 % étaient des doses de vaccin MenACWY et 22,3 % étaient des doses de solution saline.

En général, les caractéristiques démographiques des participants qui ont reçu Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et de ceux qui ont reçu la substance témoin étaient similaires. Dans l'ensemble, 90,3 % des participants qui ont reçu Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 étaient âgés de 18 à 64 ans, et 9,7 % étaient âgés de 65 ans et plus. La majorité des participants étaient blancs (75,5 %), 10,1 % étaient noirs et 3,5 % étaient asiatiques; 55,8 % des participants étaient des femmes et 44,2 % étaient des hommes.

Après l'administration, les personnes vaccinées pourraient présenter plusieurs effets indésirables en même temps (par exemple, myalgie/arthralgie, maux de tête, frissons, pyrexie et malaise).

Comparativement à la première dose, les effets indésirables rapportés après la deuxième dose ont été généralement plus légers et ont été signalés moins fréquemment.

Les effets indésirables ont été généralement plus légers et ont été signalés moins fréquemment chez les adultes plus âgés (≥ 65 ans).

Les données présentées ici sont celles du sous-groupe de l'analyse de la réactogénicité formé par les participants admis aux études COV001, COV002 et COV003 qui ont reçu une dose standard (DS) du vaccin à la première injection et auxquels on a remis des fiches de suivi sur lesquelles ils devaient consigner les effets indésirables sollicités. Les participants à l'étude COV005 ont été exclus de ce sous-groupe parce que les méthodes de collecte des données différaient de celles utilisées dans les autres études. Dans ce sous-groupe d'analyse, 1736 participants (dont 402 âgés de 65 ans et plus) ont reçu Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et 1596 participants (dont 324 âgés de 65 ans et plus) ont reçu la substance témoin.

Dans le sous-groupe de l'analyse de la réactogénicité, les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent chez les participants âgés de 18 ans et plus (pourcentage de participants) étaient les suivants : sensibilité au point d'injection (75,3 %), douleur au point d'injection (54,2 %), fatigue (62,3 %), céphalées (57,5 %), myalgie (48,6 %), malaise (44,2 %), pyrexie (33,6 %), frissons (31,9 %), arthralgie (27,0 %) et nausées (21,9 %).

Une étude justificative comparant l'innocuité et l'immunogénicité de COVISHIELD a été menée en Inde. Parmi les participants ayant reçu COVISHIELD, 87,33 % étaient âgés de 18 à 59 ans, et 12,67 % étaient âgés de 60 ans et plus. Au point d'analyse intermédiaire, l'analyse non planifiée comprenait des données provenant de 1 181 participants (98,3 %) ayant reçu la deuxième dose de COVISHIELD. L'immunogénicité (mesurée selon les anticorps bloquants de type IgG contre la protéine de spicule de SRAS-CoV-2) et le profil d'innocuité de COVISHIELD semblent

être comparables à ceux de Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les données sur les effets indésirables sollicités ont été recueillies du 1^{er} au 7^e jour (elles ont été consignées par les participants sur une fiche de suivi des symptômes après l'administration de chaque dose et dans des cahiers d'observation électroniques). Les effets indésirables locaux et généraux sollicités sont présentés respectivement dans les tableaux 1 à 4.

Tableau 1 – Effets indésirables locaux sollicités au cours des 7 jours ayant suivi la 1^{re} et la 2^e injection, selon le grade : participants âgés de 18 à 64 ans (sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité formé uniquement de participants aux études COV001, COV002 et COV003 qui ont reçu la dose standard à la 1^{re} injection)

EI locaux sollicités	1 ^{re} dose		2 ^e dose	
	Groupe vacciné n (%) N = 1323	Groupe témoin ^a n (%) N = 1260	Groupe vacciné n (%) N = 567	Groupe témoin ^a n (%) N = 484
Douleur				
Tous les grades	798 (60,3)	468 (37,1)	195 (34,4)	158 (32,6)
Grade 3 ou 4 ^b	9 (0,7)	2 (0,2)	0	1 (0,2)
Sensibilité				
Tous les grades	1041 (78,7)	1041 (78,7)	338 (59,6)	251 (51,9)
Grade 3 ou 4 ^b	8 (0,6)	3 (0,2)	0	2 (0,4)
Rougeur				
Tous les grades	35 (2,6)	23 (1,8)	6 (1,1)	4 (0,8)
> 10 cm ou nécrose ou DE	2 (0,2)	2 (0,2)	0	1 (0,2)
Chaleur				
Tous les grades	230 (17,4)	178 (14,1)	62 (10,9)	56 (11,6)
Grade 3 ou 4 ^b	0	0	0	0
Démangeaisons				
Tous les grades	86 (6,5)	55 (4,4)	24 (4,2)	13 (2,7)
Grade 3 ou 4 ^b	0	0	0	0
Enflure				
Tous les grades	38 (2,9)	29 (2,3)	5 (0,9)	5 (1,0)
> 10 cm ou IVAQ ou nécrose	2 (0,2)	0	0	0
Induration				
Tous les grades	40 (3,0)	28 (2,2)	4 (0,7)	11 (2,3)
> 10 cm ou nécrose ou DE	2 (0,2)	0	0	0

^a Lors des études COV001 et COV002, c'est le vaccin MenACWY qui a été administré comme substance témoin à la 1^{re} et à la 2^e injection. Lors de l'étude COV003, le vaccin MenACWY a été administré en guise de placebo à la 1^{re} injection et un placebo (solution saline) a été administré à la 2^e injection.

^b Grade 3 : Incapacité de vaquer aux activités quotidiennes normales (COV001, COV002) ou limitation importante de la capacité à vaquer aux activités quotidiennes, nécessitant généralement une certaine assistance; intervention médicale ou traitement nécessaire (COV003). Grade 4 : Consultation à l'urgence ou admission à l'hôpital requise (COV001, COV002) ou état pouvant mettre la vie en danger : évaluation à l'urgence ou hospitalisation nécessaire (COV003).

Remarque : Il a été recommandé aux participants de certains groupes d'étude de prendre 1 g d'acétaminophène toutes les 6 heures, à titre prophylactique, au cours des 24 premières heures qui suivaient la vaccination.

DE = dermatite exfoliative; EI = effet indésirable; IVAC = impossibilité de vaquer à ses activités quotidiennes

Tableau 2 – Effets indésirables locaux sollicités au cours des 7 jours ayant suivi la 1^{re} et la 2^e injection, selon le grade : participants âgés de 65 ans et plus (sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité formé uniquement de participants aux études COV001, COV002 et COV003 qui ont reçu la dose standard à la 1^{re} injection)

EI locaux sollicités	1 ^{re} dose		2 ^e dose	
	Groupe vacciné n (%) N = 399	Groupe témoin ^a n (%) N = 318	Groupe vacciné n (%) N = 256	Groupe témoin ^a n (%) N = 223
Douleur				
Tous les grades	91 (22,8)	44 (13,8)	26 (10,2)	11 (4,9)
Grade 3 ou 4 ^b	0	0	0	0
Sensibilité				
Tous les grades	202 (50,6)	94 (29,6)	82 (32,0)	41 (18,4)
Grade 3 ou 4 ^b	0	0	0	0
Rougeur				
Tous les grades	9 (2,3)	3 (0,9)	1 (0,4)	0
> 10 cm ou nécrose ou DE	0	0	0	0
Chaleur				
Tous les grades	42 (10,5)	21 (6,6)	9 (3,5)	8 (3,6)
Grade 3 ou 4 ^b	0	0	0	0
Démangeaisons				
Tous les grades	14 (3,5)	15 (4,7)	6 (2,3)	4 (1,8)
Grade 3 ou 4 ^b	0	0	0	0
Enflure				
Tous les grades	8 (2,0)	1 (0,3)	2 (0,8)	1 (0,4)
> 10 cm ou IVAQ ou nécrose	0	0	0	0
Induration				
Tous les grades	5 (1,3)	0	1 (0,4)	0
> 10 cm ou nécrose ou DE	0	0	0	0

^a Lors des études COV001 et COV002, c'est le vaccin MenACWY qui a été administré comme substance témoin à la 1^{re} et à la 2^e injection. Lors de l'étude COV003, le vaccin MenACWY a été administré en guise de placebo à la 1^{re} injection et un placebo (solution saline) a été administré à la 2^e injection.

^b Grade 3 : Incapacité de vaquer aux activités quotidiennes normales (COV001, COV002) ou limitation importante de la capacité à vaquer aux activités quotidiennes, nécessitant généralement une certaine assistance; intervention médicale ou traitement nécessaire (COV003). Grade 4 : Consultation à l'urgence ou admission à l'hôpital requise (COV001, COV002) ou état pouvant mettre la vie en danger : évaluation à l'urgence ou hospitalisation nécessaire (COV003).

Remarque : Il a été recommandé aux participants de certains groupes d'étude de prendre 1 g d'acétaminophène toutes les 6 heures, à titre prophylactique, au cours des 24 premières heures qui suivaient la vaccination.

DE = dermatite exfoliative; EI = effet indésirable; IVAC = impossibilité de vaquer à ses activités quotidiennes

Tableau 3 – Effets indésirables généraux sollicités au cours des 7 jours ayant suivi la 1^{re} et la 2^e injection, selon le grade : participants âgés de 18 à 64 ans (sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité formé uniquement de participants aux études COV001, COV002 et COV003 qui ont reçu la dose standard à la 1^{re} injection)

El généraux sollicités	1 ^{re} dose		2 ^e dose	
	Groupe vacciné n (%) N = 1323	Groupe témoin ^a n (%) N = 1260	Groupe vacciné n (%) N = 573	Groupe témoin ^a n (%) N = 486
Fièvre				
Tous les grades	152 (11,6)	5 (0,4)	4 (0,7)	3 (0,6)
Grade 3 ou 4 ^b	11 (0,8)	0	1 (0,2)	1 (0,2)
État fébrile				
Tous les grades	509 (38,5)	124 (9,9)	68 (12,0)	33 (6,8)
Grade 3 ou 4 ^c	59 (4,5)	1 (0,1)	2 (0,4)	1 (0,2)
Frissons				
Tous les grades	492 (37,2)	96 (7,6)	37 (6,5)	26 (5,4)
Grade 3 ou 4 ^c	58 (4,4)	0	1 (0,2)	0
Douleurs aux articulations				
Tous les grades	371 (28,0)	113 (9,0)	66 (11,6)	32 (6,6)
Grade 3 ou 4 ^c	14 (1,1)	3 (0,2)	0	0
Douleurs musculaires				
Tous les grades	692 (52,3)	300 (23,8)	145 (25,6)	74 (15,3)
Grade 3 ou 4 ^c	30 (2,3)	1 (0,1)	0	0
Fatigue				
Tous les grades	854 (64,6)	582 (46,2)	244 (43,0)	163 (33,7)
Grade 3 ou 4 ^c	53 (4,0)	7 (0,6)	6 (1,1)	3 (0,6)
Céphalées				
Tous les grades	809 (61,1)	533 (42,3)	217 (38,3)	143 (29,5)
Grade 3 ou 4 ^c	38 (2,9)	6 (0,5)	2 (0,4)	1 (0,2)
Malaise				
Tous les grades	634 (47,9)	233 (18,5)	122 (21,5)	65 (13,4)
Grade 3 ou 4 ^c	59 (4,5)	3 (0,2)	5 (0,9)	2 (0,4)
Nausées				
Tous les grades	316 (23,9)	152 (12,1)	55 (9,7)	49 (10,1)
Grade 3 ou 4 ^c	12 (0,9)	1 (0,1)	3 (0,5)	1 (0,2)
Vomissements				
Tous les grades	23 (1,7)	10 (0,8)	5 (0,9)	2 (0,4)
Grade 3 ou 4 ^c	4 (0,3)	1 (0,1)	2 (0,4)	0

^a Lors des études COV001 et COV002, c'est le vaccin MenACWY qui a été administré comme substance témoin à la 1^{re} et à la 2^e injection. Lors de l'étude COV003, le vaccin MenACWY a été administré en guise de placebo à la 1^{re} injection et un placebo (solution saline) a été administré à la 2^e injection.

^b > 39,0 °C

^c Grade 3 : Incapacité de vaquer aux activités quotidiennes normales (COV001, COV002) ou limitation importante de la capacité à vaquer aux activités quotidiennes, nécessitant généralement une certaine assistance; intervention médicale ou traitement nécessaire (COV003). Grade 4 : Consultation à l'urgence ou admission à l'hôpital requise (COV001, COV002) ou état pouvant mettre la vie en danger : évaluation à l'urgence ou hospitalisation nécessaire (COV003).

Remarque : Il a été recommandé aux participants de certains groupes d'étude de prendre 1 g d'acétaminophène toutes les 6 heures, à titre prophylactique, au cours des 24 premières heures qui suivaient la vaccination.

El = effet indésirable

Tableau 4 – Effets indésirables généraux sollicités au cours des 7 jours ayant suivi la 1^{re} et la 2^e injection, selon le grade : participants âgés de 65 ans et plus (sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité formé uniquement de participants aux études COV001, COV002 et COV003 qui ont reçu la dose standard à la 1^{re} injection)

El généraux sollicités	1 ^{re} dose		2 ^e dose	
	Groupe vacciné n (%) N = 399	Groupe témoin ^a n (%) N = 318	Groupe vacciné n (%) N = 265	Groupe témoin ^a n (%) N = 227
Fièvre				
Tous les grades	4 (1,0)	1 (0,3)	0	0
Grade 3 ou 4 ^b	0	0	0	0
État fébrile				
Tous les grades	37 (9,3)	14 (4,4)	11 (4,3)	7 (3,1)
Grade 3 ou 4 ^c	0	0	0	0
Frissons				
Tous les grades	43 (10,8)	12 (3,8)	5 (2,0)	6 (2,7)
Grade 3 ou 4 ^c	0	0	1 (0,4)	0
Douleurs aux articulations				
Tous les grades	52 (13,0)	24 (7,5)	19 (7,4)	15 (6,7)
Grade 3 ou 4 ^c	0	0	0	0
Douleurs musculaires				
Tous les grades	90 (22,6)	36 (11,3)	35 (13,7)	19 (8,5)
Grade 3 ou 4 ^c	0	0	0	0
Fatigue				
Tous les grades	163 (40,9)	87 (27,4)	69 (27,0)	47 (21,1)
Grade 3 ou 4 ^c	0	2 (0,6)	1 (0,4)	0
Céphalées				
Tous les grades	127 (31,8)	77 (24,2)	51 (19,9)	32 (14,3)
Grade 3 ou 4 ^c	0	0	1 (0,4)	0
Malaise				
Tous les grades	69 (17,3)	32 (10,1)	25 (9,8)	15 (6,7)
Grade 3 ou 4 ^c	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,8)	1 (0,4)
Nausées				
Tous les grades	32 (8,0)	22 (6,9)	14 (5,5)	7 (3,1)
Grade 3 ou 4 ^c	0	0	0	0
Vomissements				
Tous les grades	1 (0,3)	2 (0,6)	0	1 (0,4)
Grade 3 ou 4 ^c	0	0	0	1 (0,4)

^a Lors des études COV001 et COV002, c'est le vaccin MenACWY qui a été administré comme substance témoin à la 1^{re} et à la 2^e injection. Lors de l'étude COV003, le vaccin MenACWY a été administré en guise de placebo à la 1^{re} injection et un placebo (solution saline) a été administré à la 2^e injection.

^b > 39,0 °C

^c Grade 3 : Incapacité de vaquer aux activités quotidiennes normales (COV001, COV002) ou limitation importante de la capacité à vaquer aux activités quotidiennes, nécessitant généralement une certaine assistance; intervention médicale ou traitement nécessaire (COV003). Grade 4 : Consultation à l'urgence ou admission à l'hôpital requise (COV001, COV002) ou état pouvant mettre la vie en danger : évaluation à l'urgence ou hospitalisation nécessaire (COV003).

Remarque : Il a été recommandé aux participants de certains groupes d'étude de prendre 1 g d'acétaminophène toutes les 6 heures, à titre prophylactique, au cours des 24 premières heures qui suivaient la vaccination.

EI = effet indésirable

Effets indésirables non sollicités

Selon l'analyse des données groupées des participants âgés de ≥ 18 ans qui ont reçu une injection, quelle qu'elle soit (groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 : $n = 12\,021$, dont 1169 participants de 65 ans et plus, et groupe témoin : $n = 11\,724$, dont 940 participants de 65 ans et plus), des effets indésirables non sollicités survenus au cours des 28 jours ayant suivi chaque injection ont été signalés par 37,8 % des participants qui ont reçu Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et par 27,9 % des participants qui ont reçu la substance témoin. La plupart de ces effets ont été observés au cours des 7 jours qui suivaient l'injection d'une dose, quelle qu'elle soit : 9,4 % des participants du groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et 9,0 % des participants du groupe témoin ont signalé un effet indésirable entre 7 et 28 jours après avoir reçu une dose, quelle qu'elle soit. Les effets indésirables qui sont survenus chez ≥ 2 % des participants étaient principalement des effets de réactogénicité (douleur au point d'injection, céphalées, fièvre, myalgie, fatigue, frissons, asthénie, malaise, nausées, etc.).

Les autres effets indésirables signalés spontanément dont la fréquence n'était pas similaire dans le groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et le groupe témoin et qui sont survenus chez $> 0,1$ % des participants du groupe vacciné comprenaient l'hyperhydrose (0,3 % dans le groupe vacciné et 0,1 % dans le groupe témoin) et la baisse d'appétit (0,2 % dans le groupe vacciné et 0,1 % dans le groupe témoin).

La lymphadénopathie, le prurit et les éruptions cutanées sont des effets indésirables reconnus mais peu fréquents du vaccin MenACWY qui a été utilisé comme agent de comparaison. Dans les deux groupes, la fréquence de la lymphadénopathie était de 0,3 %, celle du prurit était de 0,2 % et celle des éruptions cutanées était aussi de 0,2 %.

Des effets indésirables touchant le système nerveux ont été signalés spontanément par 11,7 % des participants du groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et 7,8 % des participants du groupe témoin. La plupart de ces effets étaient des effets de réactogénicité qui apparaissaient dans les 7 jours suivant la vaccination et qui disparaissaient d'eux-mêmes. Les effets plus fréquents dans le groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 que dans le groupe témoin comprenaient les céphalées (9,3 % vs 6,1 %, respectivement), les étourdissements (0,6 % vs 0,5 %) et la somnolence (0,3 % vs 0,2 %). Une paralysie faciale est survenue chez 3 participants du groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et 3 participants du groupe témoin, qui avaient tous reçu le vaccin contre le méningocoque.

Aucun décès lié au vaccin n'avait été enregistré au moment où l'analyse des données groupées sur l'innocuité a été effectuée.

Effets indésirables graves

Au total, 79 participants (0,7 %) du groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et 89 participants (0,8 %) du groupe témoin ont subi un effet indésirable grave entre la 1^{re} injection et l'analyse intermédiaire. La durée médiane du suivi après la 1^{re} dose était de 105 jours dans le groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et de 104 jours dans le groupe témoin.

Deux (2) effets indésirables graves étaient possiblement liés à l'injection de Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 : il s'agissait de 1 cas de pyrexie (40,5 °C) survenu 2 jours après l'administration de la 1^{re} dose et de 1 cas de myélite transverse survenu 14 jours après l'administration de la 2^e dose. Deux (2) effets indésirables graves possiblement liés à l'injection ont été observés dans le groupe témoin, soit 1 cas d'anémie hémolytique auto-immune survenu 9 jours après l'administration d'une dose unique d'un vaccin MenACWY et 1 cas de myélite survenu 54 jours après l'administration d'une dose unique d'un vaccin MenACWY.

8.3 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés de manière spontanée pendant l'utilisation mondiale après commercialisation de Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et/ou COVISHIELD. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au produit. Ces effets sont inclus : a) parce qu'il s'agit d'effets connus qui surviennent habituellement à la suite de l'administration de vaccins; ou b) parce qu'ils sont potentiellement graves; ou c) en raison de la fréquence de déclaration de ces effets.

Troubles du système immunitaire : Réaction anaphylactique.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Angiodème.

Troubles vasculaires : Une association de cas de thrombose et de thrombocytopénie, dont certains accompagnés de saignements, a été très rarement observée à la suite de l'administration de Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et/ou COVISHIELD. Cela comprend des cas graves se présentant sous forme de thrombose veineuse, y compris des cas touchant des endroits inhabituels tels que la thrombose des sinus veineux cérébraux et la thrombose de la veine splanchnique, ainsi que la thrombose artérielle, en concomitance avec une thrombocytopénie. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

Il ne faut pas mélanger COVISHIELD avec d'autres vaccins/produits dans la même seringue.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

COVISHIELD est un vaccin monovalent composé d'un seul vecteur recombinant non réplicatif dérivé d'un adénovirus de chimpanzé (ChAdOx1), qui code pour la glycoprotéine S du SRAS-CoV-2. La glycoprotéine S du SRAS-CoV-2 immunogène dont la production est stimulée par le vaccin est exprimée dans sa conformation trimérique préfusion; la séquence codante n'a pas été modifiée afin de stabiliser la glycoprotéine S exprimée dans sa conformation préfusion. Après l'administration de ce vaccin, la glycoprotéine S du SRAS-CoV-2 est exprimée localement par les cellules, ce qui stimule des réponses immunitaires humorale (production d'anticorps neutralisants) et cellulaire qui peuvent contribuer à protéger la personne vaccinée contre la COVID-19.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Fiole multidose non ouverte

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C).

Ne pas congeler.

Garder le vaccin dans la boîte pour le protéger de la lumière.

Utiliser le produit avant la date de péremption figurant sur l'étiquette de la fiole.

Fiole multidose ouverte

Pour les conditions de conservation suivant la première ouverture du produit médicamenteux, voir ci-dessous.

Après la première ouverture, la stabilité physico-chimique a été démontrée depuis le prélèvement dans la fiole jusqu'au début de l'administration pour un maximum de :

- 6 heures à la température ambiante jusqu'à 25 °C, ou
- 48 heures dans un réfrigérateur (2 à 8 °C).

La fiole peut être remise au réfrigérateur, mais la durée cumulative de conservation à la température ambiante ne doit pas excéder 6 heures, et la durée cumulative totale de conservation ne doit pas excéder 48 heures.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Mise au rebut

COVISHIELD contient des organismes génétiquement modifiés (OGM). Tout déchet ou résidu de vaccin inutilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur. En cas de déversement, il faut nettoyer la zone concernée avec un désinfectant antiviral approprié.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : vaccin contre la COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant])

Caractéristiques du produit

COVISHIELD se présente sous la forme d'une solution pour injection intramusculaire stérile, limpide ou légèrement opaque, incolore ou légèrement brunâtre, essentiellement exempte de particules visibles, sans agent de conservation et de pH 6,6.

Une dose (0,5 mL) de COVISHIELD contient :

le vaccin contre la COVID-19 (ChAdOx1-S* [recombinant]) à raison de 5 x 10¹⁰ particules virales (pas moins de 2,5 x 10⁸ unités infectieuses)

* Vecteur recombinant non répliquatif dérivé d'un adénovirus de chimpanzé, qui code pour la glycoprotéine de spicule (S) du SRAS-CoV-2 non modifiée et qui est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules rénales d'embryon humain génétiquement modifiées (cellules HEK293).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'autorisation de COVISHIELD est fondée sur sa comparabilité au Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19, qui a été déterminée par l'évaluation et la comparaison directe des procédés de fabrication et des contrôles ainsi que les attributs de qualité de ces deux produits. Les résultats de cette comparaison ont permis de déterminer que les deux produits sont suffisamment semblables pour que l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité de COVISHIELD peuvent être inférées des études non cliniques et cliniques menées sur le vaccin d'AstraZeneca.

Analyse intermédiaire des données groupées provenant des études COV001, COV002, COV003 et COV005

Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 a été évalué à partir des résultats d'une analyse intermédiaire des données groupées de quatre essais contrôlés en cours, menés à l'insu avec répartition aléatoire, soit une étude de phase I/II menée au Royaume-Uni auprès d'adultes en bonne santé âgés de 18 à 55 ans (étude COV001; NCT04324606); une étude de phase II/III menée au Royaume-Uni auprès d'adultes âgés de ≥ 18 ans (étude COV002; NCT04400838); une étude de phase III menée au Brésil auprès d'adultes âgés de ≥ 18 ans (étude COV003; ISRCTN89951424); et une

étude de phase I/II menée en Afrique du Sud auprès d'adultes âgés de 18 à 65 ans (étude COV005; NCT04444674). Les participants qui avaient des antécédents d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke, une maladie cardiovasculaire, gastro-intestinale, hépatique, rénale, endocrinienne/métabolique ou neurologique grave et/ou non maîtrisée ou des antécédents avérés d'infection par le SRAS-CoV-2 et ceux qui étaient gravement immunodéprimés ont été exclus de ces études, tout comme les femmes enceintes et les femmes qui allaitaient.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le nombre de cas symptomatiques de COVID-19*, confirmés par un test de dépistage virologique et par un comité d'arbitrage clinique.

** Infection par le SRAS-CoV-2 confirmée par PCR (réaction en chaîne par polymérase) et présence d'au moins un des symptômes suivants : fièvre (par définition, température $\geq 37,8$ °C selon une méthode de mesure objective), toux, essoufflement, anosmie ou agueusie.*

D'après les critères prédéfinis pour l'analyse intermédiaire de l'efficacité (date limite de collecte des données : 4 novembre 2020), le nombre de cas de COVID-19 confirmés par un comité d'arbitrage a dépassé le seuil établi (≥ 5 cas par étude) dans les études COV002 et COV003. Les données de ces études ont donc été prises en compte dans l'analyse intermédiaire de l'efficacité, tandis que celles des études COV001 et COV005 en ont été exclues, parce que le nombre de cas confirmés de COVID-19 n'avait pas dépassé le seuil établi dans ces études. Les participants pris en compte dans l'analyse des données groupées sur l'efficacité (données des études COV002 et COV003) étaient âgés de ≥ 18 ans et avaient reçu deux doses de Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 ou d'une substance témoin (vaccin contre le méningocoque ou placebo [solution saline]). La dose prévue était de 5×10^{10} particules virales (PV) administrées par injection intramusculaire. La population de l'analyse intermédiaire du critère d'évaluation principal de l'efficacité englobait les participants qui ont reçu deux doses de Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 ou de la substance témoin et qui n'ont présenté aucun signe évocateur d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'au 15^e jour ayant suivi l'administration de la 2^e dose. Plus précisément, elle comprenait en tout 7548 participants de l'étude COV002 (soit 3744 participants qui avaient reçu Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et 3804 participants qui avaient reçu deux doses d'un vaccin contre le méningocoque servant de substance témoin) et 4088 participants de l'étude COV003 (soit 2063 participants qui avaient reçu Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et 2025 participants qui avaient reçu une dose de vaccin contre le méningocoque suivie d'une dose de la solution saline ayant servi de placebo).

En principe, les participants seront suivis pendant une période maximale de 12 mois aux fins de l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité du vaccin contre la COVID-19.

Tableau 5 – Caractéristiques démographiques des participants qui n’ont présenté aucun signe d’infection jusqu’au 15^e jour ayant suivi l’administration de la 2^e dose (population évaluable quant à l’efficacité; études COV002 et COV003)

Caractéristique	Étude COV002 (Royaume-Uni)		Étude COV003 (Brésil)	
	Vaccin d’AstraZeneca contre la COVID-19 (N = 3744)	Vaccin contre le méningocoque (N = 3804)	Vaccin d’AstraZeneca contre la COVID-19 (N = 2063)	Vaccin contre le méningocoque / placebo (N = 2025)
Sexe				
Féminin	2264 (60,5)	2365 (62,2)	1261 (61,1)	1156 (57,1)
Masculin	1480 (39,5)	1438 (37,8)	802 (38,9)	869 (42,9)
Âge (ans)				
Moyenne (écart-type)	43,0 (13,1)	43,2 (13,0)	38,9 (11,5)	38,6 (11,2)
Médiane	42	42	37	36
Min., max.	18; 86	18; 88	19; 84	18; 77
Groupe d’âge				
18 à 64 ans	3467 (92,6)	3525 (92,7)	1999 (96,9)	1985 (98,0)
≥ 65 ans	277 (7,4)	279 (7,3)	64 (3,1)	40 (2,0)
Race				
Blancs	3450 (92,1)	3534 (92,9)	1357 (65,8)	1366 (67,5)
Asiatiques	213 (5,7)	197 (5,2)	54 (2,6)	53 (2,6)
Noirs	23 (0,6)	16 (0,4)	230 (11,1)	210 (10,4)
Autres	22 (0,6)	19 (0,5)	260 (12,6)	260 (12,8)
Métis	34 (0,9)	37 (1,0)	159 (7,7)	133 (6,6)
Non précisée	2 (0,1)	1 (< 0,1)	3 (0,1)	3 (0,1)
Maladie concomitante au départ^a				
Oui	1311 (35,0)	1398 (36,8)	759 (36,8)	735 (36,3)
Non	2432 (65,0)	2401 (63,1)	1301 (63,1)	1282 (63,3)
Données manquantes	1 (< 0,1)	5 (0,1)	3 (0,1)	8 (0,4)

^a Nombre (%) de participants qui présentaient au départ au moins une des maladies concomitantes suivantes qui accroissent le risque de contracter une forme grave de la COVID-19 : indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m², trouble cardiovasculaire, maladie respiratoire ou diabète.

14.2 Résultats de l’étude

L’analyse intermédiaire du critère d’évaluation principal de l’efficacité (date limite de collecte des données : 4 novembre 2020) a porté sur les données de 11 636 participants âgés de 18 ans et plus (soit 5807 participants du groupe Vaccin d’AstraZeneca contre la COVID-19 et 5829 participants du groupe témoin). Lorsque cette analyse intermédiaire a été effectuée, les participants avaient fait l’objet d’un suivi médian de 63 jours visant à déceler les symptômes de COVID-19 (min., max. : 16; 94 jours) après l’administration de la 2^e dose, ce qui correspond à 921 années-personnes

d'exposition dans le groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et à 925 années-personnes d'exposition dans le groupe témoin.

Les participants affectés au hasard au groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 ont reçu soit deux doses standards [DS] (5×10^{10} PV par dose) (DS/DS), soit une faible dose (FD) ($2,2 \times 10^{10}$ PV) suivie d'une DS (5×10^{10} PV par dose) (FD/DS), en raison d'une différence observée entre deux méthodes analytiques dans la détermination de la concentration.

Pour ces données, l'intervalle entre la 1^{re} dose et la 2^e dose a varié entre 3 et 26 semaines. Des 11 636 participants séronégatifs, 86 (0,7 %) ont eu un intervalle entre les doses de moins de 4 semaines, 8786 (75,5 %), ont eu un intervalle entre les doses de 4 à 12 semaines, et 2764 (23,8 %) ont eu un intervalle entre les doses de plus de 12 semaines.

Des cas de COVID-19 confirmés par un test de dépistage virologique du SRAS-CoV-2 ont été observés chez 131 participants au moins 15 jours après l'administration de la 2^e dose. Plus précisément, l'analyse intermédiaire du critère d'évaluation principal de l'efficacité a révélé qu'il y avait eu 30 cas confirmés de COVID-19 dans le groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et qu'il y en avait eu 101 dans le groupe témoin. Le taux d'efficacité de Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 comparativement à la substance témoin était de 70,42 % (intervalle de confiance [IC] bilatéral à 95,84 % : de 58,84 à 80,63 %; $p < 0,001$) chez les participants pour lesquels le premier cas de COVID-19 a été décelé à partir du 15^e jour qui suivait l'administration de la 2^e dose. Il n'y a eu aucun cas d'hospitalisation en raison de la COVID-19 (score de gravité de l'OMS ≥ 4) dans le groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 alors qu'il y en a eu 5 dans le groupe témoin.

L'évaluation de l'efficacité du vaccin était fondée sur une analyse préétablie; cependant, les résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné que cette analyse exclut 51 % des sujets répartis aléatoirement et vaccinés, dont la majorité n'avaient reçu qu'une seule dose. De plus, une différence significative d'efficacité du vaccin a été observée entre la cohorte FD/DS et la cohorte DS/DS. Les résultats peuvent également être biaisés en raison de la variabilité de l'intervalle posologique.

Parmi les participants qui ont reçu deux doses standard du vaccin (DS/DS) ou du placebo correspondant (4440 dans le groupe vacciné et 4455 dans le groupe témoin), 98 ont reçu un diagnostic de COVID-19 confirmé par un test de dépistage virologique du SRAS-CoV-2 15 jours et plus après avoir reçu la 2^e dose (27 cas dans le groupe Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et 71 cas dans le groupe témoin). Dans cette population, le taux d'efficacité du vaccin à partir de 15 jours après la 2^e dose était de 62,10 % (IC bilatéral à 95 % : de 39,96 à 76,08 %).

Les données montrent que la protection commence environ 3 semaines après la première dose de vaccin et persiste pendant une période allant jusqu'à 12 semaines. Une deuxième dose doit être administrée à un intervalle de 4 à 12 semaines après la

première dose, les données indiquant que l'efficacité augmente avec la durée de l'intervalle.

D'après une analyse actualisée (date limite de collecte des données : 7 décembre 2020), le taux d'efficacité du vaccin était de 59,5 % (IC bilatéral à 95 % : de 45,8 à 69,7 %) chez les participants qui avaient reçu deux doses standard, la 2^e dose ayant été administrée entre 4 et 12 semaines après la 1^{re} dose. En ce qui concerne le nombre d'hospitalisations en raison de la COVID-19 (score de gravité de l'OMS \geq 4), toujours selon cette analyse, il n'y a eu aucun cas parmi les participants ayant reçu 2 doses de Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 (0,0 %; N = 5258) (\geq 15 jours après la 2^e dose) alors qu'il y en a eu 8 dans le groupe témoin (0,2 %; N = 5210), y compris 1 cas grave (score de gravité de l'OMS \geq 6) et 0 cas grave de COVID-19 avec Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19.

Lorsque l'analyse intermédiaire a été effectuée, le nombre de cas de COVID-19 observés chez les personnes âgées de \geq 65 ans était limité.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

L'administration intramusculaire de COVISHIELD à la dose de $3,7 \times 10^{10}$ PV/animal 1 fois par semaine pendant 3 semaines (soit 3 doses en tout) a entraîné une inflammation passagère du point d'injection, des fascias et du tissu conjonctif sous-jacents, une élévation de la température corporelle, une augmentation du poids de la rate, une diminution du compte de monocytes et des changements biochimiques indicateurs d'une réponse active.

Toutes ces anomalies, qui cadrent bien avec la réponse immunostimulatrice prévisible après l'administration d'un vaccin par voie intramusculaire, avaient complètement disparu après une période de récupération de 28 jours.

Cancérogénicité

Le pouvoir cancérogène de COVISHIELD n'a pas été évalué chez l'animal, puisque la réalisation d'études de cancérogénicité n'a pas été jugée pertinente en l'occurrence.

Génotoxicité

Le pouvoir génotoxique de COVISHIELD n'a pas été évalué, puisque la réalisation d'études de génotoxicité n'a pas été jugée pertinente en l'occurrence.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Une étude concluante sur la reproduction et la toxicité pour le développement chez l'animal n'est pas encore terminée.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

COVISHIELD

Vaccin contre la COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant]), solution pour injection intramusculaire

COVISHIELD (fabriqué par Serum Institute of India) et Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 (fabriqué par AstraZeneca) sont des vaccins recombinants ChAdOx1-S développés par l'Université d'Oxford et AstraZeneca. Santé Canada a examiné les renseignements sur la fabrication de ces vaccins et les a trouvés comparables.

Santé Canada a autorisé la vente de ce vaccin contre la COVID-19 en vertu d'un arrêté d'urgence.

Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce vaccin. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur COVISHIELD sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on COVISHIELD?

COVISHIELD est un vaccin utilisé pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le virus SRAS-CoV-2. Il peut être administré aux adultes âgés de 18 ans et plus.

Comment COVISHIELD agit-il?

La COVID-19 est causée par un virus appelé *coronavirus* (SRAS-CoV-2).

COVISHIELD stimule les mécanismes de défense naturels du corps humain (système immunitaire), c'est-à-dire qu'il aide votre corps à préparer son propre système de protection contre le SRAS-CoV-2 (virus à l'origine de la COVID-19) en produisant des anticorps.

Ce vaccin est injecté à l'aide d'une seringue dans la partie supérieure du bras. Vous devrez en recevoir deux doses à 4 à 12 semaines d'intervalle. Comme c'est le cas de tout vaccin, il est possible que COVISHIELD ne protège pas complètement toutes les personnes qui le reçoivent.

Par conséquent, vous devrez continuer à suivre les recommandations formulées par les responsables de la santé publique pour prévenir la propagation de la COVID-19, et ce, même si vous avez reçu les deux doses de ce vaccin.

Il se peut que la protection conférée aux personnes vaccinées ne soit optimale qu'après l'administration de la 2^e dose du vaccin.

Ce vaccin ne vous donnera pas la COVID-19.

Quels sont les ingrédients de COVISHIELD?

Ingrédient médicinal : ChAdOx1-S (recombinant)

Ingrédients non médicinaux :

- Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
- Chlorure de magnésium hexahydraté
- Chlorure de sodium
- Eau pour injection
- Édétate (EDTA) disodique dihydraté
- Éthanol
- L-histidine
- Polysorbate 80
- Saccharose

COVISHIELD se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution pour injection, limpide ou légèrement opaque, incolore ou légèrement brunâtre, essentiellement exempte de particules visibles et sans agent de conservation. Il est livré dans des fioles multidoses qui contiennent 10 doses (de 0,5 mL chacune).

N'utilisez pas COVISHIELD dans les cas suivants :

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique grave à l'un des ingrédients médicinaux ou à l'un des autres ingrédients du vaccin (voir **Quels sont les ingrédients de COVISHIELD**). En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Si vous avez déjà eu une réaction allergique à une dose antérieure de COVISHIELD.
- Si vous avez n'importe quel symptôme qui pourrait être attribuable à la COVID-19. Décrivez vos symptômes à votre professionnel de la santé et demandez-lui comment passer un test de dépistage de la COVID-19. Il vous précisera quand vous serez en mesure de recevoir le vaccin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir COVISHIELD, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- Si vous avez déjà eu une allergie ou des problèmes après l'administration d'une dose de COVISHIELD, tels qu'une réaction allergique ou des difficultés à respirer, ou une thrombose veineuse ou artérielle majeure accompagnée d'une thrombocytopenie.
- Si vous avez des antécédents de thrombose des sinus veineux dans le cerveau ou des antécédents de thrombocytopenie induite par l'héparine (TIH).
- Si vous avez déjà eu une réaction allergique grave après l'injection de n'importe quel autre vaccin.
- Si votre système immunitaire est affaibli par une maladie (immunodéficience) ou si vous prenez des médicaments qui agissent sur celui-ci (tels que des corticostéroïdes à forte dose, des immunosuppresseurs ou des médicaments contre le cancer).
- Si vous avez actuellement une infection grave, accompagnée d'une forte température (plus de 38 °C).
- Si vous avez des problèmes de saignement ou tendance à avoir des bleus, ou si vous prenez un anticoagulant (médicament qui éclaircit le sang).
- Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, ou si vous prévoyez le devenir.
- Si vous allaitez ou prévoyez le faire.

Si vous n'êtes pas sûr(e) que l'une de ces situations s'applique à vous, parlez à un professionnel de la santé avant de vous faire vacciner.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

COVISHIELD n'a pas d'effet sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Cela dit, les effets secondaires énumérés dans la section **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à COVISHIELD** peuvent amoindrir votre capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Si vous ne vous sentez pas bien, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Informez votre professionnel de la santé si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament ou vaccin.

Comment COVISHIELD s'administre-t-il?

- Un professionnel de la santé (médecin, pharmacien ou infirmière) vous injectera le vaccin dans un muscle (injection intramusculaire) de la partie supérieure du bras.
- Il vous gardera en observation pendant au moins 15 minutes après la vaccination, afin de déceler tout signe éventuel de réaction allergique.

Dose habituelle

Vous recevrez 2 injections. Vous serez informé de la date à laquelle vous devrez revenir pour votre deuxième injection.

La deuxième injection peut être administrée de 4 à 12 semaines après la première.

Il est très important de retourner pour recevoir la 2^e injection, sinon le vaccin ne sera peut-être pas aussi efficace que prévu.

Les personnes doivent compléter la série de vaccination en recevant soit COVISHIELD ou Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19.

Surdose

En cas de surdosage présumé de COVISHIELD, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dose omise

Si vous oubliez de retourner voir votre professionnel de la santé pour recevoir la dose suivante à la date prévue, demandez-lui conseil. Il est très important de retourner pour recevoir la 2^e injection.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à COVISHIELD?

Comme tous les médicaments, COVISHIELD peut causer des effets secondaires, même si ce ne sont pas toutes les personnes qui en présentent.

En cas d'apparition de symptômes graves, quels qu'ils soient, ou de symptômes qui pourraient être liés à une réaction allergique, obtenez des soins médicaux sans tarder. Voici quelques exemples de symptômes de réaction allergique :

- Urticaire (apparition de petites bosses sur la peau qui causent souvent de vives démangeaisons)
- Sensation d'être sur le point de s'évanouir ou sensation de tête légère
- Changement de votre rythme cardiaque
- Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- Difficulté à respirer, essoufflement ou respiration sifflante

Une association de cas de caillots sanguins et d'un faible nombre de plaquettes, dont certains accompagnés de saignements, a été très rarement observée à la suite de l'administration de COVISHIELD et/ou Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19. Vous devez obtenir immédiatement des soins médicaux si vous présentez ce qui suit : essoufflement, douleur à la poitrine, enflure des jambes ou douleur abdominale persistante à la suite de la vaccination. Vous devez aussi obtenir immédiatement des soins médicaux si vous présentez ce qui suit après quelques jours : maux de tête graves ou persistants ou vision trouble, ou l'apparition après quelques jours de contusions ou de petits points ronds au-delà du point d'injection.

Lors des études cliniques, la plupart des effets secondaires ont été légers ou modérés et ont disparu en l'espace de quelques jours. Moins d'effets secondaires ont été rapportés après la deuxième dose.

Après la vaccination, vous pourriez avoir plus d'un effet secondaire en même temps (par exemple, douleur aux articulations/douleurs musculaires, maux de tête, frissons et malaise général). Si l'un de vos symptômes persiste, veuillez consulter votre professionnel de la santé.

Voici la liste des effets secondaires qui sont survenus lors des essais cliniques sur COVISHIELD :

Très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10)

- Sensibilité, douleur, chaleur, ou démangeaisons à l'endroit où l'injection a été administrée
- Malaise général
- Fatigue
- Frissons ou sensation d'avoir la fièvre
- Maux de tête
- Nausées (maux de cœur)
- Douleur aux articulations ou douleurs musculaires

Fréquents (pouvant survenir chez 1 personne sur 10 ou moins)

- Enflure ou rougeur à l'endroit où l'injection a été administrée
- Fièvre
- Vomissements ou diarrhée
- Douleur dans les jambes ou les bras
- Symptômes ressemblant à la grippe, tels que température élevée, irritation de la gorge, écoulement nasal, toux et frissons

Peu fréquents (pouvant survenir chez 1 personne sur 100 ou moins)

- Somnolence ou étourdissements
- Baisse d'appétit

- Douleur abdominale
- Ganglions enflés
- Sudation excessive, démangeaisons, éruptions cutanées, ou urticaire

Fréquence inconnue (la fréquence ne peut être déterminée à partir des données disponibles)

- Réaction allergique grave (anaphylaxie)
- Enflure grave des lèvres, de la bouche, de la gorge (qui pourrait causer de la difficulté à avaler ou à respirer)

Lorsque vous recevrez COVISHIELD, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessus. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

En cas de réaction allergique sévère, composez le 9-1-1, ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

À l'attention du grand public : Si vous avez un effet secondaire après avoir reçu un vaccin, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Verity Pharmaceuticals Inc. ne peuvent pas donner de conseils médicaux.

À l'attention des professionnels de la santé : Si un patient présente un effet secondaire après avoir reçu un vaccin, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) approprié à votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Conservation

C'est votre professionnel de la santé qui est chargé de conserver ce vaccin et d'éliminer correctement tout résidu de vaccin inutilisé.

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur COVISHIELD :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits->

[pharmaceutiques.html](#)), le site Web du fabricant (www.veritypharma.com) ou le site www.covishield-canada.ca, ou encore en composant le 1-800-977-9778.

Cette notice a été préparée par Verity Pharmaceuticals Inc., Mississauga, Ontario L4W 4Y9.

© Verity Pharmaceuticals 2021. Tous droits réservés.

www.veritypharma.com

Dernière révision : 14 AVRIL 2021