

FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF ZIFIVAX

Badan POM, the Indonesia Food and Drug Administration, has issued an **Emergency Use Authorization (EUA)** to permit the emergency use of Zifivax. Zifivax is a vaccine which may prevent individuals from getting COVID-19. Read this Fact Sheet for information about Zifivax prior to providing vaccination.

The Emergency Use Authorization of Zifivax is to induce immune response to SARS-CoV-2 for the prevention of COVID-19 in individuals 18 years of age and above

Zifivax is contraindicated in person who is

1. hypersensitive to any component of this vaccine, or
2. suffers from Primary Immunodeficiency.

ADMINISTRATION

The recommended route of administration is intramuscular injection in deltoid muscle in the upper arm. Shake well before injection.

The Zifivax vaccination series is 3 doses given at 1-month intervals (months 0, 1, and 2), 0.5 mL per dose.

Booster dose has not yet been determined.

Zifivax is available as a suspension for injection packed in 0,5 mL (1 dose) and 1,0 mL (2 doses) vial. This product contains no preservative.

See the Full EUA Prescribing Information for complete dosage, administration, and preparation instructions.

Health care providers must submit a report on all medication errors and **ALL SERIOUS ADVERSE EVENTS** related to Zifivax.

This Fact Sheet may have been updated. For more recent Fact Sheet see www.pom.go.id

For more information on clinical trials that are testing the use of Zifivax, please see www.clinicaltrials.gov

INSTRUCTIONS FOR ADMINISTRATION

This section provides essential information on the use of Zifivax which is to induce immune response against SARS-CoV-2 for the prevention of COVID-19 in individuals aged 18 years and above.

Please refer to this fact sheet for information on use of Zifivax under the EUA.

Composition

Each dose (0.5 mL) contains Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO cell) 25 µg NCP-RBD*/dose
*protein from receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike glycoprotein, expressed in recombinant CHO cells

Two doses (1.0 mL) contain Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO cell) 50 µg NCP-RBD.

The vaccine is a milky-white suspension, stratified precipitate may form which can be dispersed by shaking.

Excipients: aluminum hydroxide, sodium chloride, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, and Histidine.

This product contains no preservative.

Indication

This vaccine stimulates the body to induce immune response to SARS-CoV-2 for the prevention of COVID-19 in individuals 18 years of age and above.

Contraindications

This product is contraindicated in person who is hypersensitive to any component of this vaccine or suffers from Primary Immunodeficiency

Dosage and Administration

The recommended route of administration is intramuscular injection in deltoid muscle in the upper arm. Shake well before injection.

The Zifivax vaccination series is 3 doses given at 1-month intervals (months 0, 1, and 2), 0.5 mL per dose.

Booster dose has not yet been determined.

Special Populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Zifivax in children under 18 years of age have not yet been established. No data is available.

WARNINGS

1. Shake well before use. Do not use the vaccine if the vial shows abnormalities such as crack, foreign matters, clumps that can't disperse after shaking, or illegible label.
2. The vaccine shall be administered immediately after the vial is opened.
3. Adrenaline should be available for first aid in case of severe anaphylactic reactions. The recipients should be observed for at least 30 minutes on site after injection.
4. Freezing is strictly prohibited.
5. For individuals under the following circumstances, the use of this vaccine should be with caution:
 - a. Have allergies, including allergies to ingredients in the Zifivax vaccine
 - b. Experiencing a high fever
 - c. Have acute illness and/or acute attacks of chronic disease. If this condition is present, vaccination is postponed
 - d. Have coagulation/bleeding disorder or thrombocytopenia.
 - e. Suspected or confirmed immunodeficiency or currently receiving immunosuppressive therapy such as IV immunoglobulins, blood products, long-term corticosteroids, as they may lower the efficacy of the vaccine
 - f. Have epilepsy or other uncontrolled neurological disorders, such as Guillain-Barre Syndrome.
 - g. Has autoimmune disease.
 - h. Have a history of severe asthma or other severe adverse reactions to vaccines, such as urticaria, dyspnea, dan angioneurotic edema.
 - i. Have serious chronic illness (serious heart problems, uncontrolled hypertension, uncontrolled diabetes, liver/kidney disease, kidney disease, tumors and cancer)
 - j. For the elderly, when experiencing the following signs:
 - i. Difficulty climbing 10 steps of stairs
 - ii. Decreased physical activity (often experiencing fatigue)
 - iii. Have 4 of 11 diseases (hypertension, diabetes, cancer (other than minor skin cancer), chronic lung disease, heart attack, congestive heart failure, chest pain, asthma, joint pain, stroke, kidney disease)
 - iv. Difficulty walking about 100 to 200 meters.
 - v. Significant weight loss in a year.
 - k. Are pregnant or planning a pregnancy
 - l. Breastfeeding
 - m. Previously/currently suffering from COVID-19. If you are suffering from COVID-19, vaccination can be postponed

DRUG INTERACTIONS

Concomitant administration of other vaccines: there has been no clinical studies on the effect of concomitant (pre, post or simultaneous) administration of other vaccines on the immunogenicity of this vaccine. There is no data available to assess the effect of simultaneous administration of this product with other vaccines.

For patients currently receiving immunosuppressive therapy such as IV immunoglobulins, blood products, long-term corticosteroids, it is recommended that they consult a professional physician before receiving the vaccine as these may lower the efficacy of the vaccine and to avoid any possible drug interaction.

FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

There is no safety and efficacy data available for the use of Zifivax in pregnant and breastfeeding women.

ADVERSE REACTIONS

The frequencies of adverse events are defined as follows: very common ($\geq 10\%$), common ($\geq 1\%$ and $< 10\%$), uncommon (infrequent) ($\geq 0.1\%$ and $< 1\%$), rare ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$), and very rare ($< 0.01\%$).

According to the clinical trials conducted in China, Indonesia, Uzbekistan, Ecuador, and Pakistan, most of the adverse events reported in these studies were mild to moderate.

The safety of Zifivax Vaccine was evaluated in participants 18-59 years of age in one phase 1 study in China, one phase 2 study in China, and one phase 3 study conducted in China, Indonesia, Uzbekistan, Ecuador, and Pakistan. The safety in elderly participants 60 years of age and above was evaluated in one phase 1 clinical study in China and the same phase 3 global clinical study.

Phase 1 Clinical Study in China

Phase 1 clinical trial of Zifivax in China involved 50 participants 18 to 59 years of age which are included in the safety analysis that consists of 20 in high-dose group (50 $\mu\text{g}/0.5\text{ mL}$), 20 in low-dose group (25 $\mu\text{g}/0.5\text{ mL}$), and 10 in placebo group with vaccination schedule month 0, 1, 2. The incidences of adverse events related to the vaccination were 85.00% in high-dose group, 65.00% in low-dose group, and 70.00% in placebo group. The most common adverse events were pain and itching at injection site. Most of the adverse events were reported as mild (Grade 1 or 2), only 1 case was grade 3 (flush and swelling). No serious adverse event occurred in the trial.

Phase 2 Clinical Study in China

Phase 2 clinical trial of Zifivax in China involved 900 participants 18 to 59 years of age. The incidences of adverse events related to the vaccination were 20.00%, 24.00%, 14.67%, 39.33%, 32.00% and 20.67% in the low-dose 2 vaccinations group, high-dose 2 vaccinations group, placebo 2 vaccinations group, low-dose 3 vaccinations group, high-dose 3 vaccinations group and placebo 3 vaccinations group, respectively. Most of the adverse reactions fell into Grade 1 and Grade 2 in severity. The adverse reactions with statistical differences between the groups included fatigue/asthenia, pain, swelling, induration, flush and itching. The incidence of adverse reactions \geq Grade 3 after vaccination was 1.33%, 0.67%, 1.33%, 3.33% and 1.33%, respectively. The incidences of serious adverse events were 0.67% in the low-dose 2 vaccinations group, high-dose 2 vaccinations group and low-dose 3 vaccinations group, 1.33% in high-dose 3 vaccinations group and placebo 3 vaccinations group, and 0.00% for placebo 2 vaccinations group. However, none of the serious and \geq Grade 3 adverse events were judged to be related to the investigational vaccine or statistically significant.

Table 1. Post-Vaccination Overall AEs in Adult Subjects

Analyzed Item	Low-dose 2-vaccination group		High-dose 2-vaccination group		Placebo 2-vaccination group		Low-dose 3-vaccination group		High-dose 3-vaccination group		Placebo 3-vaccination group		P
	Cases	Incidence (%)	Cases	Incidence (%)	Cases	Incidence (%)	Cases	Incidence (%)	Cases	Incidence (%)	Cases	Incidence (%)	
Overall Trial													
All AEs	43	28.67	51	34.00	37	24.67	72	48.00	65	43.33	49	32.67	0.0001
AEs related to vaccine	30	20.00	36	24.00	22	14.67	59	39.33	48	32.00	31	20.67	<0.0001
Systemic adverse reaction	15	10.00	16	10.67	8	5.33	15	10.00	13	8.67	16	10.67	0.5890
Grade 3 or above	2	1.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.67	0.2189
Local adverse reaction	17	11.33	19	12.67	9	6.00	45	30.00	35	23.33	6	4.00	<0.0001
Grade 3 or above	0	0.00	1	0.67	0	0.00	2	1.33	5	3.33	0	0.00	0.0121
Unsolicited adverse reactions	5	3.33	5	3.33	9	6.00	10	6.67	9	6.00	15	10.00	0.1415
Grade 3 or above	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.67	0.4152
AEs unrelated to the vaccine	22	14.67	23	15.33	19	12.67	27	18.00	31	20.67	26	17.33	0.5023
SAE	1	0.67	1	0.67	0	0.00	1	0.67	2	1.33	2	1.33	0.7844

Phase 3 Global Clinical Study

Safety data come from 27,470 adult and elderly subjects aged 18 and over outside China (Indonesia, Uzbekistan, Ecuador, and Pakistan) who received at least one dose of this product, including 13,725 in the placebo group and 13,745 in the vaccine group.

The incidence of AE during vaccination was 37.65% among all subjects. The incidence in vaccine group and placebo group was 38.09% and 37.21%, respectively with no statistical difference. The incidence of vaccine-related AE in the vaccine group and placebo group was 31.01% and 30.07%, respectively, also with no statistical difference.

The main adverse reaction symptoms in the vaccine group were headache (12.54%), tiredness / fatigue (8.10%), fever (7.85%), myalgia (5.79%), cough (4.55%), nausea (3.59%), diarrhea (2.49%), and routine adverse reactions such as pain at the injection site (15.99%), pruritus (2.95%), swelling (0.79%), induration / sclerosis (0.37%), redness / erythema (0.73%) after vaccination, and the severity was mainly grade 1 and grade 2.

Out of 212 SAE cases, 105 cases were in vaccine group and 107 cases were in placebo group, with an incidence of 0.76% and 0.78%, respectively, but there was no significant difference (P=0.8906). For vaccine-related SAE, there were 3 cases in the vaccine group (0.02%) and 2 cases in the placebo group (0.01%), with no significant difference (P =1.0000). As of the time of this analysis, there were no SAE associated with the study vaccine resulting in death, and no adverse events of particular concern such as ADE/VED were observed.

Safety in Elderly

Phase 1 clinical study in China involved 50 participants of age 60 years and above which are included in the safety analysis that consists of 20 in high-dose vaccine group (50 µg/0.5 mL), 20 in low-dose vaccine group (25 µg/0.5 mL), and 10 in placebo vaccine group. According to the observation until 30 days after three vaccinations, the incidence rate of adverse events

in high-dose group, low-dose group and placebo group was 60.00%, 55.00% and 40.00% respectively, and there was no significant difference between groups ($P = 0.7050$).

The incidences of adverse events related to the vaccination were 50.00% in high-dose group, 50.00%, in low-dose group and 30.00% in placebo group, and there was no significant difference between groups. The most common adverse events were local adverse events in all groups (all 10% incidences) with no significant difference, manifested as pain and itching at the injection site. All of the adverse events were Grade 1 or 2, no adverse reactions \geq Grade 3 were observed. No serious adverse event occurred in the trial.

Table 2. Overall Adverse Events Post-Vaccination in Elderly Subjects

Analytical items	Low-dose group (N=20)			High-dose group (N=20)			Placebo group (N=10)			<i>P</i> value
	No. of AEs	Number of Subjects	Incidence (%)	No. of AEs	Number of Subjects	Incidence (%)	No. of AEs	Number of Subjects	Incidence (%)	
AEs after vaccination	15	11	55.00	17	12	60.00	7	4	40.00	0.7050
Study vaccine-related AEs	13	10	50.00	14	10	50.00	4	3	30.00	0.5405
Investigational drug-unrelated AEs	2	2	10.00	3	3	15.00	3	2	20.00	0.8699
Grade 3 or above AEs	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00	1.0000
Grade 3 or above investigational drug-related AEs	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00	1.0000
Adverse events leading to withdrawal from treatment	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00	1.0000
Investigational drug-related AEs leading to withdrawal from trial	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00	1.0000

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties

Mechanism of action

COVID-19 Vaccine (CHO cell), purified NCP-RBD protein from receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike glycoprotein expressed in recombinant CHO cells, developed by Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co. Ltd., can induce immune response to SARS-CoV-2 by producing neutralizing antibody and RBD protein binding antibody.

Preclinical Studies

Single-dose toxicity tests in cynomolgus monkeys (50 μ g and 100 μ g) and rats (2 human doses) showed no toxicity. A 4-week repeat-dose toxicity test in rats (0.5 and 1 human doses) and monkeys (1 human dose) did not cause toxicity. A 10-week repeated-dose toxicity test in cynomolgus monkeys (1 and 2 human doses) also did not produce toxicity. Embryo-fetal developmental toxicity test in pregnant rats had no significant toxic effects on the parental pregnant rat and embryo-fetal development, and produced antibodies that could cross the placental barrier. Muscle irritation test in rabbits showed slight stimulus response consistent with aluminum adjuvant.

Protective effects were evaluated by infecting vaccinated rhesus monkeys (3 doses of 25 μ g and 50 μ g) and mice which showed that they had significantly lower or negative viral load titers and only mild interstitial pneumonia compared to severe interstitial pneumonia in control group. Efficacy test conducted on mouse at 2 doses of 10 μ g stimulated RBD-specific

IgG and neutralizing antibodies which persisted for weeks observed with significantly lower viral loads and much milder interstitial pneumonia than placebo.

CLINICAL STUDIES

Immunogenicity

Phase 1 study of adult subjects in China

Immunogenicity analysis in Phase 1 clinical study was carried out in 2 different doses, the low dose (25 µg/0.5 mL) and the high dose (50 µg/0.5 mL) with vaccination schedule month 0, 1, 2. The positive conversion rates of live virus neutralizing antibody and RBD protein binding antibody in low-dose and high-dose groups were 100% on Day 7 after the 3rd vaccination, and remained 100.00% 1 month after third dose for RBD protein binding antibody. The GMT of neutralizing antibody on Day 7 after the 3rd vaccination for low-dose and high-dose group were 94.5 and 117.8 respectively. The GMT of RBD protein binding antibody on Day 7 after 3rd vaccination were 2016.24 and 2409.96 respectively, and on Day 30 after 3rd vaccination were 2719.53 and 2776.75 respectively.

Phase 2 study of adult subjects in China

Immunogenicity was evaluated in two different doses and two different number of vaccinations. The positive conversion rates of euvirus neutralizing antibody 14 days after full course vaccination were 76.00% (low-dose-2-vaccination), 72.00% (high-dose-2-vaccination), 96.62% (low-dose-3-vaccination), and 93.24% (high-dose-3-vaccination). The positive conversion rates of RBD protein binding antibody 14 days after full course vaccination are 92.52% (low-dose-2-vaccination), 93.20% (high-dose-2-vaccination), 99.31% (low-dose-3-vaccination), and 97.20% (high-dose-3-vaccination). The GMT values of neutralizing antibody were significantly higher on Day 14 after the 3rd vaccination (low dose–102.5; high dose–69.1) than Day 14 after the 2nd vaccination (low doses–17.7, 19.5; high doses–14.1, 12.6). GMTs for both placebo groups were 2.0. The GMT values of RBD protein binding antibodies were also significantly higher on Day 14 after the 3rd vaccination (low dose–1782.26; high dose–1139.97) than Day 14 after the 2nd vaccination (low doses – 439.82, 483.94; high doses–338.04, 265.43). GMTs were higher in low-dose groups than high-dose groups for both antibodies.

Immunogenicity in Elderly

Immunogenicity in elderly was evaluated in phase 1 clinical study in China involving 50 subjects.

In the phase 1 study, the positive conversion rates of SARS-CoV-2 euvirus neutralizing antibody in the high dose, low dose and placebo group were 95.00%, 94.74%, and 0.00% 30 days after full course vaccination . The GMT values were 37.4, 55.0, and 2.0 respectively. The positive conversion rate of RBD protein binding antibody in the high dose, low dose and placebo group were 100%, 100%, and 0.00% 30 days after full course vaccination. The GMT values were 578.60, 897.48, and 5.50 respectively.

Efficacy

Efficacy was evaluated based on a global Phase 3 study involving 28,500 adult and elderly subjects aged 18 years and above in China, Indonesia, Uzbekistan, Ecuador, and Pakistan.

Based on the global Phase 3 interim report (cut-off date 30 June 2021), the evaluation of efficacy of Zifivax vaccine in preventing COVID-19 infection compared to placebo was based

on the symptomatic cases confirmed by RT-PCR testing 7 days after full course vaccination. Based on the E-mFAS set, primary efficacy analysis based on any severity of COVID-19 cases 7 days after full vaccination is conducted based on 221 COVID-19 cases and is **81.76%** (221 cases: 35 vaccine group and 186 placebo group). Based on the E-PPS set, among the COVID-19 cases of any severity 7 days after full vaccination, 35 cases are in the vaccine group and 186 cases are in the placebo group. Compared with the placebo group, the protection rate of the vaccine group based on the person-year incidence is **81.71%**.

At present, 117 primary endpoint cases have been genotyped (52.94% of all primary endpoint cases). The preliminary analysis showed that 7 days after three doses of vaccination, the efficacy against Alpha variant (British strain) was **92.93%** (2 cases in vaccine group and 28 cases in placebo group), the efficacy against Delta variant (Indian strain) was **77.54%** (12 cases in vaccine group and 52 cases in placebo group).

For severe or above COVID-19 cases, there were 0 cases in the vaccine group and 12 cases in the placebo group, and the efficacy based on the E-mFAS set was 100%. For deaths resulting from COVID-19, there were 0 in the vaccine group and 6 in the placebo group and the efficacy was 100%. As secondary efficacy endpoint, of the 179 COVID-19 cases of any severity 14 days after full vaccination, 29 were in the vaccine group and 150 were in the placebo group. The vaccine efficacy based on the E-mFAS set is 81.46%. The vaccine efficacy based on the E-PPS set is 81.40%.

Efficacy in Elderly

Efficacy in the elderly is evaluated based on the global phase 3 study, which involved both adult and elderly subjects, as mentioned above. There was 1 case in the vaccine group and 7 cases in the placebo group and the overall primary efficacy for people over 60 years of age against any severity COVID-19 cases 7 days after full vaccination based on the E-mFAS set was **87.58%**.

STORAGE CONDITIONS

Do not reuse or save unused Zifivax vaccine. This product contains no preservative. Zifivax suspension for injection is intended for single use. Store Zifivax suspension for injection vials between 2 – 8 °C and keep away from light. Do not use after expiration date.

INSTRUCTIONS FOR HEALTH CARE PROVIDERS

As the health care provider, you must communicate to your patient or parent/caregiver information consistent with the “**Informasi Produk untuk Pasien** (Fact Sheet for Patients and Parents/Caregivers)” (and provide a copy of the Fact Sheet) prior to the patient receiving Zifivax, including:

1. That the Badan POM has authorized emergency use of Zifivax
2. The potential consequences of refusing Zifivax
3. The significant known and potential risks and benefits of Zifivax, as supplied under this EUA.
4. The alternative products that are available and their benefits and risks, including clinical trials.

MANDATORY REQUIREMENTS FOR ZIFIVAX ADMINISTRATION UNDER EMERGENCY USE AUTHORIZATION:

- A. In order to mitigate the risks of using this product under EUA and to optimize the potential benefit of Zifivax, the following items are required. Use of Zifivax under this EUA is limited to the following (all requirements **must** be met):
1. Zifivax is used to induce immune response against SARS-CoV-2 for the prevention of COVID-19. This product is suitable for people aged 18 years old and above.
 2. As the health care provider, communicate to your patient or parent/caregiver information consistent with the “**Informasi Produk untuk Pasien**” prior to the patient receiving Zifivax. Health care providers (to the extent practicable given the circumstances of the emergency) must document in the patient’s medical record that the patient/caregiver has been:
 - a) Given the “**Informasi Produk untuk Pasien**”,
 - b) Informed of alternatives to receiving Zifivax, and
 - c) Informed that Zifivax is an unapproved drug that is authorized for use under Emergency Use Authorization.
 3. Subjects with known hypersensitivity to any ingredient of Zifivax must not receive Zifivax.
 4. The prescribing health care provider and/or the provider’s designee are/is responsible for mandatory responses to requests from Badan POM for information about adverse events and medication errors following receipt of Zifivax.
 5. The prescribing health care provider and/or the provider’s designee are/is responsible for mandatory reporting of all medication errors and adverse events (death, serious adverse events*) considered to be potentially related to Zifivax occurring after vaccination within 7 calendar days from the onset of the event. The reports should include unique identifiers and the words “**Zifivax under Emergency Use Authorization (EUA)**” in the description section of the report.

1. Submit adverse event reports to:

Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional

Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif

Badan Pengawas Obat dan Makanan <https://e-meso.pom.go.id/ADR>

2. Submitted reports should include in the field name, “Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error” the statement “**Zifivax vaccination under EUA**”

APPROVED AVAILABLE ALTERNATIVES

There are EUAs for other COVID-19 treatments. The health care provider should visit <https://clinicaltrials.gov/> to determine whether the patient may be eligible for enrolment in a clinical trial.

AUTHORITY FOR ISSUANCE OF THE EUA

Indonesian Government has declared an emergency situation as a result of pandemic outbreak of COVID- 19 that justifies the emergency need of using Zifivax as a treatment option in this situation. In response to that situation, the Badan POM has issued an Emergency Use Authorization (EUA) for the

use of Zifivax is to induce immune response against SARS-CoV-2 for the prevention of COVID-19. This product is suitable for people aged 18 years old and above.

As a health care provider, you must comply with the mandatory requirements of the EUA listed above.

This product is suitable for people aged 18 years old and above, as specified in this Fact Sheet. You may be contacted and asked to provide information to help with the assessment of the use of the product during this emergency. Serious adverse events related to the use of Zifivax must be reported to Badan POM through Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan online <http://e-meso.pom.go.id/ADR>. Please include in the field name, "Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error" the following statement: **Zifivax Vaccination under Emergency Use Authorization(EUA)**.

This EUA for Zifivax will end when the Badan POM determines that the circumstances justifying the EUA no longer exist or when there is a change in the approval status of the product such that an EUA is no longer needed.

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

Packaging: Box, @0,5 mL (1 dose) or @ 1,0 ML (2 doses)

Manufactured by:

Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical, Hefei, China

Imported and marketed by:

Jakarta Biopharmaceutical Industry, Banten, Indonesia

**LEMBAR FAKTA BAGI PENYEDIA LAYANAN KESEHATAN
EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) / PERSETUJUAN
PENGUNAAN DARURAT ZIFIVAX**

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Indonesia telah mengeluarkan **Persetujuan Penggunaan Darurat (Emergency Use Authorization, EUA)** untuk mengizinkan penggunaan Zifivax untuk keadaan darurat. Zifivax merupakan vaksin yang dapat mencegah terinfeksi COVID-19. Bacalah Lembar Fakta ini untuk informasi tentang Zifivax sebelum memberikan vaksinasi.

Persetujuan Penggunaan Darurat yang diberikan kepada Zifivax untuk merangsang respons imun terhadap SARS-CoV-2 untuk pencegahan COVID-19 pada individu berusia 18 tahun ke atas.

Zifivax dikontraindikasikan pada orang yang:

1. Hipersensitif terhadap komponen apa pun dari vaksin ini, atau
2. Menderita Imunodefisiensi Primer

PENGUNAAN

Rute pemberian yang direkomendasikan adalah injeksi intramuskular pada otot deltoid lengan atas. Kocok dengan baik sebelum diinjeksi.

Jadwal vaksinasi Zifivax adalah 3 dosis yang diberikan dengan interval 1 bulan (bulan 0, 1, dan 2), 0,5 mL per dosis.

Pemberian dosis ulangan (*booster*) belum ditentukan.

Zifivax tersedia dalam bentuk sediaan suspensi injeksi yang dikemas dalam vial 0,5 mL (1 dosis) dan 1,0 mL (2 dosis). Produk ini tidak mengandung bahan pengawet.

Lihat Informasi Lengkap Peresepan EUA untuk instruksi dosis, cara pemberian, dan cara penyiapan yang lengkap.

Penyedia layanan kesehatan harus menyerahkan laporan tentang semua kesalahan pengobatan dan **SEMUA KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN / KEJADIAN IKUTAN PASCA IMUNISASI (KIPI)** yang terkait dengan Zifivax.

Lembar Fakta ini mungkin telah diperbarui. Untuk Lembar Fakta terbaru, kunjungi www.pom.go.id

Untuk informasi lebih lanjut tentang uji klinis yang menguji penggunaan Zifivax, silahkan melihat www.clinicaltrials.gov

PETUNJUK PEMBERIAN

Bagian ini memberikan informasi penting tentang penggunaan Zifivax yaitu untuk merangsang respon imun terhadap SARS-CoV-2 untuk pencegahan COVID-19 pada individu berusia 18 tahun ke atas.

Silakan melihat lembar fakta ini untuk informasi tentang penggunaan Zifivax dalam Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA).

Komposisi

Setiap dosis (0,5 mL) mengandung *Recombinant Novel Coronavirus Vaccine* (sel CHO) 25 µg NCP-RBD*/dosis

*protein dari *spike glycoprotein receptor-binding domain* SARS-CoV-2, diekspresikan dalam sel CHO rekombinan

Dua dosis (1,0 mL) mengandung *Recombinant Novel Coronavirus Vaccine* (sel CHO) 50 µg NCP-RBD.

Vaksin ini adalah suspensi berwarna putih-susu, lapisan endapan dapat terbentuk yang dapat didispersikan dengan dikocok.

Eksipien: Aluminium Hidroksida, Natrium Klorida, Dinatrium Hidrogen Fosfat, Natrium Dihidrogen Fosfat, dan Histidin.

Produk ini tidak mengandung bahan pengawet.

Indikasi

Vaksin ini merangsang tubuh untuk menimbulkan respon imun terhadap SARS-CoV-2 untuk pencegahan COVID-19 pada individu berusia 18 tahun ke atas.

Kontraindikasi

Produk ini dikontraindikasikan pada orang yang hipersensitif terhadap komponen apa pun dari vaksin ini atau menderita Imunodefisiensi Primer.

Dosis dan Pemberian

Rute pemberian yang direkomendasikan adalah injeksi intramuskular pada otot deltoid lengan atas. Kocok dengan baik sebelum injeksi.

Jadwal vaksinasi Zifivax adalah 3 dosis yang diberikan dengan interval 1 bulan (bulan 0, 1, dan 2), 0,5 mL per dosis.

Pemberian dosis ulangan (*booster*) belum ditentukan.

Populasi Khusus

Populasi Anak

Keamanan dan kemanjuran Zifivax pada anak di bawah usia 18 tahun belum diketahui. Tidak ada data yang tersedia.

PERINGATAN

1. Kocok dengan baik sebelum digunakan. Jangan gunakan vaksin jika vial menunjukkan kelainan seperti retak, benda asing, gumpalan yang tidak dapat larut setelah dikocok, atau label yang tidak terbaca.
2. Vaksin harus segera diberikan setelah vial dibuka
3. Obat Adrenalin harus tersedia untuk pertolongan pertama jika terjadi reaksi anafilaksis berat. Penerima vaksin harus diobservasi setidaknya selama 30 menit di tempat, setelah injeksi.
4. Pembekuan vaksin sangat dilarang
5. Untuk individu dalam keadaan berikut, penggunaan vaksin ini harus dilakukan dengan hati-hati:
 - a. Memiliki alergi, termasuk alergi terhadap bahan dalam vaksin Zifivax
 - b. Mengalami demam tinggi
 - c. Memiliki penyakit akut dan/atau serangan akut penyakit kronis. Jika dalam kondisi ini, vaksinasi harus ditunda
 - d. Memiliki gangguan koagulasi/perdarahan atau trombositopenia
 - e. Di duga atau di konfirmasi imunodefisiensi atau sedang menerima terapi immunosupresif seperti imunoglobulin IV, produk darah, kortikosteroid jangka panjang, karena dapat menurunkan efikasi vaksin
 - f. Memiliki epilepsi atau gangguan neurologis lain yang tidak terkontrol, seperti Guillain-Barre Syndrome
 - g. Memiliki penyakit autoimun
 - h. Memiliki riwayat asma berat atau reaksi sampingan berat lainnya terhadap vaksin, seperti urtikaria, dispnea, dan edema angioneurotik.
 - i. Memiliki penyakit kronis yang serius (masalah jantung yang serius, hipertensi yang tidak terkontrol, diabetes yang tidak terkontrol, penyakit hati/ginjal, penyakit ginjal, tumor dan kanker)
 - j. Bagi lansia, bila mengalami tanda-tanda sebagai berikut:
 - i. Kesulitan menaiki 10 anak tangga
 - ii. Aktivitas fisik menurun (sering mengalami kelelahan)
 - iii. Memiliki 4 dari 11 penyakit (hipertensi, diabetes, kanker (selain kanker kulit ringan), penyakit paru-paru kronis, serangan jantung, gagal jantung kongestif, nyeri dada, asma, nyeri sendi, stroke, penyakit ginjal)
 - iv. Kesulitan berjalan sekitar 100 sampai 200 meter
 - v. Penurunan berat badan yang signifikan dalam setahun
 - k. Sedang hamil atau merencanakan kehamilan
 - l. Menyusui
 - m. Sebelumnya/sedang menderita COVID-19. Jika anda menderita COVID-19, vaksinasi dapat ditunda

INTERAKSI OBAT

Pemberian bersamaan dengan vaksin lain: belum ada studi klinis tentang efek pemberian vaksin lain secara bersamaan (sebelum, sesudah, atau simultan) terhadap imunogenisitas vaksin ini. Tidak ada data yang tersedia untuk menilai efek pemberian simultan produk ini dengan vaksin lain.

Untuk pasien yang sedang menerima terapi immunosupresif seperti imunoglobulin IV, produk darah, kortikosteroid jangka panjang, disarankan agar mereka berkonsultasi dengan dokter sebelum

menerima vaksin karena ini dapat menurunkan efikasi vaksin dan untuk menghindari kemungkinan interaksi obat.

FERTILITAS, KEHAMILAN DAN LAKTASI

Tidak ada data keamanan dan efikasi yang tersedia untuk penggunaan Zifivax pada wanita hamil dan menyusui.

KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN (KTD)

Frekuensi kejadian tidak diinginkan didefinisikan sebagai berikut: sangat umum ($\geq 10\%$), umum ($\geq 1\%$ dan $<10\%$), tidak umum (jarang) ($\geq 0,1\%$ dan $<1\%$), jarang ($\geq 0,01\%$ dan $< 0,1\%$), dan sangat jarang ($<0,01\%$).

Menurut uji klinik yang dilakukan di China, Indonesia, Uzbekistan, Ekuador, dan Pakistan, kejadian tidak diinginkan yang dilaporkan dalam uji-uji klinik ini secara keseluruhan memiliki derajat ringan hingga sedang.

Keamanan Vaksin Zifivax dievaluasi pada peserta berusia 18-59 tahun dalam satu uji klinik fase 1 di China, satu uji klinik fase 2 di China, dan satu uji klinik global fase 3 dilakukan di China, Indonesia, Uzbekistan, Ekuador, dan Pakistan. Keamanan pada peserta lansia berusia 60 tahun ke atas dievaluasi dalam satu uji klinik fase 1 di China dan uji klinik global fase 3 yang sama.

Uji Klinik Fase 1 di China

Uji klinis fase 1 Zifivax di China melibatkan 50 peserta berusia 18 hingga 59 tahun yang termasuk dalam analisis keamanan yang terdiri dari 20 subjek dalam kelompok dosis tinggi (50 $\mu\text{g}/0,5\text{ mL}$), 20 subjek dalam kelompok dosis rendah (25 $\mu\text{g} /0,5\text{ mL}$), dan 10 dalam kelompok plasebo dengan jadwal vaksinasi bulan 0, 1, 2. Insiden kejadian tidak diinginkan yang terkait dengan vaksinasi adalah 85,00% pada kelompok dosis tinggi, 65,00% pada kelompok dosis rendah, dan 70,00% pada kelompok plasebo. Kejadian tidak diinginkan yang paling umum adalah rasa sakit dan gatal di tempat suntikan. Sebagian besar efek samping yang dilaporkan memiliki derajat ringan (Grade 1 atau 2), hanya 1 kasus yang Grade 3 (kemerahan dan bengkak). Tidak ada kejadian tidak diinginkan serius yang terjadi dalam uji klinik.

Uji Klinik Fase 2 di China

Uji klinis fase 2 Zifivax di China melibatkan 900 peserta berusia 18 hingga 59 tahun. Kejadian tidak diinginkan yang berhubungan dengan vaksinasi adalah 20,00%, 24,00%, 14,67%, 39,33%, 32,00% dan 20,67% pada kelompok 2-vaksinasi-dosis-rendah, kelompok 2-vaksinasi-dosis-tinggi, kelompok 2-vaksinasi-plasebo, kelompok 3-vaksinasi-dosis-rendah, kelompok 3-vaksinasi-dosis-tinggi dan kelompok 3-vaksinasi-plasebo. Sebagian besar reaksi tidak diinginkan jatuh ke derajat 1 dan 2. Reaksi tidak diinginkan dengan perbedaan statistik signifikan antara kelompok termasuk kelelahan / asthenia, nyeri, bengkak, indurasi, flush dan gatal. Insiden kejadian tidak diinginkan \geq derajat 3 setelah vaksinasi adalah 1,33%, 0,67%, 1,33%, 3,33% dan 1,33%, masing-masing. Kejadian tidak diinginkan yang serius adalah 0,67% pada kelompok 2-vaksinasi-dosis-rendah, kelompok 2-vaksinasi-dosis-tinggi dan kelompok 3-vaksinasi-dosis-rendah, 1,33% pada kelompok 3-vaksinasi-dosis-tinggi dan kelompok 3-vaksinasi-plasebo, dan 0,00% untuk kelompok 2-vaksinasi-plasebo. Namun, tak satu pun dari kejadian tidak diinginkan yang serius dan \geq derajat 3 dinilai terkait dengan vaksin yang diteliti atau signifikan secara statistik.

Table 1. Keseluruhan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) setelah Vaksinasi Dewasa

Analyzed Item	Low-dose 2-vaccination group		High-dose 2-vaccination group		Placebo 2-vaccination group		Low-dose 3-vaccination group		High-dose 3-vaccination group		Placebo 3-vaccination group		P
	Cases	Incidence (%)	Cases	Incidence (%)	Cases	Incidence (%)	Cases	Incidence (%)	Cases	Incidence (%)	Cases	Incidence (%)	
Overall Trial													
All AEs	43	28.67	51	34.00	37	24.67	72	48.00	65	43.33	49	32.67	0.0001
AEs related to vaccine	30	20.00	36	24.00	22	14.67	59	39.33	48	32.00	31	20.67	<0.0001
Systemic adverse reaction	15	10.00	16	10.67	8	5.33	15	10.00	13	8.67	16	10.67	0.5890
Grade 3 or above	2	1.33	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.67	0.2189
Local adverse reaction	17	11.33	19	12.67	9	6.00	45	30.00	35	23.33	6	4.00	<0.0001
Grade 3 or above	0	0.00	1	0.67	0	0.00	2	1.33	5	3.33	0	0.00	0.0121
Unsolicited adverse reactions	5	3.33	5	3.33	9	6.00	10	6.67	9	6.00	15	10.00	0.1415
Grade 3 or above	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.67	0.4152
AEs unrelated to the vaccine	22	14.67	23	15.33	19	12.67	27	18.00	31	20.67	26	17.33	0.5023
SAE	1	0.67	1	0.67	0	0.00	1	0.67	2	1.33	2	1.33	0.7844

Uji Klinik Phase 3 Global

Data keamanan berasal dari 27.470 subjek dewasa dan lansia berusia 18 tahun ke atas di luar China (Indonesia, Uzbekistan, Ekuador, dan Pakistan) yang menerima setidaknya satu dosis vaksin ini, yaitu 13,725 pada kelompok plasebo dan 13.745 pada kelompok vaksin.

Insiden KTD selama vaksinasi adalah 37,65% di antara semua subjek. Insiden pada kelompok vaksin dan kelompok plasebo masing-masing adalah 38,09% dan 37,21% tanpa perbedaan statistik signifikan. Insiden KTD terkait dengan vaksin pada kelompok vaksin dan kelompok plasebo masing-masing adalah 31,01% dan 30,07%, juga tanpa perbedaan statistik signifikan. Gejala reaksi tidak diinginkan utama pada kelompok vaksin adalah sakit kepala (12,54%), kelelahan (8,10%), demam (7,85%), mialgia (5,79%), batuk (4,55%), mual (3,59%), diare (2,49%), dan KTD rutin seperti nyeri di tempat suntikan (15,99%), pruritus (2,95%), bengkak (0,79%), indurasi/sklerosis (0,37%), kemerahan/eritema (0,73%) setelah vaksinasi, dan tingkat keparahannya terutama derajat 1 dan derajat 2.

Dari 212 kasus SAE, 105 kasus terdapat pada kelompok vaksin dan 107 kasus terdapat pada kelompok plasebo, dengan insiden masing-masing 0,76% dan 0,78%, tetapi tidak ada perbedaan statistik yang signifikan (P=0,8906). Untuk SAE terkait vaksin, terdapat 3 kasus pada kelompok vaksin (0,02%) dan 2 kasus pada kelompok plasebo (0,01%), dengan perbedaan yang tidak signifikan (P = 1,0000). Pada saat analisis ini, tidak ada SAE yang terkait dengan vaksin penelitian yang mengakibatkan kematian, dan tidak ada KTD yang menjadi perhatian khusus seperti ADE/VED yang diamati.

Keamanan pada Lansia

Studi klinis fase 1 di China melibatkan 50 peserta berusia 60 tahun ke atas yang termasuk dalam analisis keamanan yang terdiri dari 20 subjek dalam kelompok vaksin dosis tinggi (50 µg/0,5 mL), 20 subjek dalam kelompok vaksin dosis rendah (25 µg /0,5 mL), dan 10 subjek dalam kelompok vaksin plasebo. Menurut observasi sampai 30 hari setelah tiga vaksinasi, tingkat insiden kejadian tidak diinginkan pada kelompok dosis tinggi, kelompok dosis rendah dan kelompok plasebo masing-masing adalah 60,00%, 55,00% dan 40,00%, dan tidak ada perbedaan yang signifikan antar kelompok (P = 0,7050).

Insiden efek samping yang terkait dengan vaksinasi adalah 50,00% pada kelompok dosis tinggi, 50,00% pada kelompok dosis rendah dan 30,00% pada kelompok plasebo, dan tidak ada perbedaan yang signifikan antar kelompok. Kejadian tidak diinginkan yang paling umum adalah efek samping lokal di semua kelompok (semua 10% insiden) tanpa perbedaan yang signifikan, dimanifestasikan sebagai rasa sakit dan gatal di tempat suntikan. Semua efek samping berderajat 1 atau 2, tidak ada efek samping Grade 3. Tidak ada KTD serius yang terjadi dalam uji klinik ini.

Table 2. Keseluruhan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) setelah Vaksinasi Lansia

Analytical items	Low-dose group (N=20)			High-dose group (N=20)			Placebo group (N=10)			P value
	No. of AEs	Number of Subjects	Incidence (%)	No. of AEs	Number of Subjects	Incidence (%)	No. of AEs	Number of Subjects	Incidence (%)	
AEs after vaccination	15	11	55.00	17	12	60.00	7	4	40.00	0.7050
Study vaccine-related AEs	13	10	50.00	14	10	50.00	4	3	30.00	0.5405
Investigational drug-unrelated AEs	2	2	10.00	3	3	15.00	3	2	20.00	0.8699
Grade 3 or above AEs	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00	1.0000
Grade 3 or above investigational drug-related AEs	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00	1.0000
Adverse events leading to withdrawal from treatment	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00	1.0000
Investigational drug-related AEs leading to withdrawal from trial	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00	1.0000

PROFIL FARMAKOLOGIS

Profil Farmakodinamik

Mekanisme Kerja

Vaksin COVID-19 (sel CHO), *NCP-RBD protein from receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike glycoprotein* yang diekspresikan dalam sel CHO rekombinan, yang dikembangkan oleh Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co. Ltd., dapat merangsang respons imun terhadap SARS-CoV-2 dengan memproduksi *neutralizing antibody* dan *RBD protein binding antibody*.

Studi Preklinis

Studi toksisitas dosis tunggal pada monyet cynomolgus (50 µg dan µ100 g) dan tikus (2 dosis manusia) tidak menunjukkan toksisitas. Uji toksisitas dosis berulang selama 4 minggu pada tikus (0,5 dan 1 dosis manusia) dan monyet (1 dosis manusia) tidak menyebabkan toksisitas. Uji toksisitas dosis berulang 10 minggu pada monyet cynomolgus (1 dan 2 dosis

manusia) juga tidak menghasilkan toksisitas. Uji toksisitas perkembangan embrio-janin pada tikus hamil tidak memiliki efek toksik yang signifikan terhadap induk tikus hamil dan perkembangan embrio-janin, serta menghasilkan antibodi yang dapat melewati sawar plasenta. Uji iritasi otot pada kelinci menunjukkan sedikit respon stimulus yang konsisten dengan aluminium adjuvant.

Efek perlindungan di evaluasi dengan menginfeksi monyet rhesus yang divaksinasi (3 dosis 25 µg dan 50 µg) dan tikus yang menunjukkan bahwa mereka memiliki titer *viral load* yang lebih rendah atau negatif secara signifikan dan mengalami pneumonia interstitial hanya yang ringan dibandingkan dengan pneumonia interstitial berat pada kelompok kontrol. Uji efikasi dilakukan pada tikus dengan 2 dosis 10 µg yang merangsang IgG *RBD-specific* dan *neutralizing antibody* yang bertahan selama berminggu-minggu dengan viral load yang jauh lebih rendah dan pneumonia interstitial yang jauh lebih ringan daripada plasebo.

STUDI KLINIK

Imunogenisitas

Studi fase 1 subjek dewasa di China

Analisis imunogenisitas pada studi klinis Fase 1 dilakukan dalam 2 dosis berbeda, dosis rendah (25 µg/0,5 mL) dan dosis tinggi (50 µg/0,5 mL) dengan jadwal vaksinasi bulan 0, 1, 2. Tingkat positive conversion *neutralizing antibody* dan *RBD protein binding antibody* pada kelompok dosis rendah dan dosis tinggi adalah 100% pada Hari 7 setelah vaksinasi ke-3, dan tetap 100,00% 1 bulan setelah dosis ketiga untuk *RBD protein binding antibody*. GMT *neutralizing antibody* pada Hari 7 setelah vaksinasi ke-3 untuk kelompok dosis rendah dan dosis tinggi adalah 94,5 dan 117,8 masing-masing. GMT dari RBD protein yang mengikat antiko *RBD protein binding antibody* pada Hari 7 setelah vaksinasi ke-3 adalah 2016,24 dan 2409,96 masing-masing, dan pada hari 30 setelah vaksinasi ke-3 adalah 2719,53 dan 2776,75 masing-masing.

Studi fase 2 subjek dewasa di China

Imunogenisitas dievaluasi dalam dua dosis yang berbeda dan dua jumlah vaksinasi yang berbeda. *Positive conversion rate neutralizing antibody* 14 hari setelah vaksinasi lengkap adalah 76,00% (2-vaksinasi-dosis-rendah), 72,00% (2-vaksinasi-dosis-tinggi), 96,62% (3-vaksinasi-dosis-rendah), dan 93,24% (3-vaksinasi-dosis-tinggi). *Positive conversion rate RBD protein binding antibody* 14 hari setelah vaksinasi lengkap adalah 92,52% (2-vaksinasi-dosis-rendah), 93,20% (2-vaksinasi-dosis-tinggi), 99,31% (3-vaksinasi-dosis-rendah), dan 97,20% (3-vaksinasi-dosis-tinggi). Nilai-nilai GMT *neutralizing antibody* secara signifikan lebih tinggi pada hari 14 setelah vaksinasi ke-3 (dosis rendah–102,5; dosis tinggi–69,1) dibandingkan Day 14 setelah vaksinasi ke-2 (dosis rendah–17,7, 19,5; dosis tinggi–14.1, 12.6). GMT untuk kedua kelompok plasebo adalah 2.0. Nilai-nilai GMT dari *RBD protein binding antibody* juga secara signifikan lebih tinggi pada hari 14 setelah vaksinasi ke-3 (dosis rendah–1782,26; dosis tinggi–1139,97) dibandingkan Hari 14 setelah vaksinasi ke-2 (dosis rendah–439,82, 483,94; dosis tinggi–338,04, 265.43). GMT lebih tinggi pada kelompok dosis rendah daripada kelompok dosis tinggi untuk kedua antibodi.

Imunogenisitas pada Lansia

Imunogenisitas pada lansia dievaluasi dalam studi klinis fase 1 di China yang melibatkan 50 subjek.

Pada studi fase 1, *positive conversion rate SARS-CoV-2 neutralizing antibody* pada kelompok dosis tinggi, dosis rendah dan plasebo adalah 95,00%, 94,74%, dan 0,00% 30 hari setelah vaksinasi lengkap. Nilai GMT masing-masing adalah 37,4, 55,0, dan 2,0. *Positive conversion rate RBD protein binding antibody* pada kelompok dosis tinggi, dosis rendah dan plasebo

adalah 100%, 100%, dan 0,00% 30 hari setelah vaksinasi lengkap. Nilai GMT masing-masing adalah 578,60, 897,48, dan 5,50.

Efikasi

Efikasi dievaluasi berdasarkan studi Fase 3 global yang melibatkan 28.500 subjek dewasa dan lansia, berusia 18 tahun ke atas di China, Indonesia, Uzbekistan, Ekuador, dan Pakistan .

Berdasarkan *interim report* Fase 3 global (per-tanggal 30 Juni 2021), evaluasi efikasi vaksin Zifivax dalam mencegah infeksi COVID-19 dibandingkan dengan plasebo didasarkan pada kasus simptomatik yang dikonfirmasi oleh pengujian RT-PCR 7 hari setelah vaksinasi lengkap. Berdasarkan set E-mFAS, analisis efikasi primer berdasarkan semua derajat keparahan kasus COVID-19 7 hari setelah vaksinasi lengkap dilakukan berdasarkan 221 kasus COVID-19 adalah **81,76%** (221 kasus: 35 kelompok vaksin dan 186 kelompok plasebo). Berdasarkan set E-PPS, kasus COVID-19 dengan tingkat keparahan apa pun 7 hari setelah vaksinasi penuh, 35 kasus termasuk dalam kelompok vaksin ada 186 kasus termasuk dalam kelompok plasebo. Dibandingkan dengan kelompok plasebo, tingkat perlindungan kelompok vaksin berdasarkan insiden *person-year* adalah **81,71%**.

Saat ini, 117 kasus titik akhir primer telah digenotipe (52,94% dari semua kasus titik akhir primer). Analisis awal menunjukkan bahwa 7 hari setelah tiga dosis vaksinasi, efikasi terhadap varian Alpha (strain Inggris) adalah **92,93%** (2 kasus dalam kelompok vaksin dan 28 kasus pada kelompok plasebo), efikasi terhadap varian Delta (strain India) adalah **77,54%** (12 kasus pada kelompok vaksin dan 52 kasus pada kelompok plasebo).

Untuk kasus COVID-19 yang parah atau di atas, ada 0 kasus pada kelompok vaksin dan 12 kasus pada kelompok plasebo, dan efikasi berdasarkan E-mFAS set adalah **100%**. Untuk kematian akibat COVID-19 terdapat 0 pada kelompok vaksin dan 6 pada kelompok plasebo dan efikasinya **100%**. Sebagai titik akhir efikasi sekunder, dari 179 kasus COVID-19 dengan tingkat keparahan apa pun 14 hari setelah vaksinasi penuh, 29 berada di kelompok vaksin dan 150 berada di kelompok plasebo. Efikasi vaksin berdasarkan E-mFAS set adalah **81,46%**. Efikasi vaksin berdasarkan set E-PPS adalah **81,40%**.

Efikasi pada Lansia

Efikasi pada lansia diperoleh dari studi fase 3 global yang melibatkan subjek dewasa dan lansia sebagaimana disebutkan di atas. Terdapat 1 kasus pada kelompok vaksin dan 7 kasus pada kelompok plasebo dan efikasi utama secara keseluruhan untuk orang berusia di atas 60 tahun terhadap kasus COVID-19 derajat apa pun 7 hari setelah vaksinasi penuh berdasarkan E-mFAS set adalah **87,58%**.

KONDISI PENYIMPANAN

Jangan menggunakan kembali atau menyimpan vaksin Zifivax yang tidak digunakan. Produk ini tidak mengandung bahan pengawet. Suspensi Zifivax untuk injeksi ditujukan untuk penggunaan sekali pakai. Simpan vial suspensi Zifivax untuk injeksi dalam suhu antara 2 – 8 °C dan jauhkan dari cahaya. Jangan gunakan setelah tanggal kedaluwarsa.

PETUNJUK BAGI TENAGA KESEHATAN

Sebagai tenaga kesehatan, Anda harus mengkomunikasikan informasi kepada peserta vaksinasi atau orang tua/pengasuh sesuai dengan "**Informasi Produk untuk Peserta Vaksinasi** (Lembar Fakta untuk Peserta Vaksinasi)" (dan memberikan salinan Lembar Fakta) sebelum peserta vaksinasi menerima Zifivax, yang meliputi:

1. Bahwa Badan POM telah memberikan izin penggunaan darurat Zifivax
2. Konsekuensi potensial dari penolakan Zifivax
3. Potensi manfaat dan risiko Zifivax yang signifikan, sebagaimana diberikan dalam Persetujuan Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA) ini.
4. Produk alternatif yang tersedia beserta manfaat dan risikonya, termasuk uji klinik.

PERSYARATAN WAJIB PEMBERIAN ZIFIVAX DI BAWAH PERSETUJUAN PENGGUNAAN DARURAT:

Untuk mengurangi risiko penggunaan produk dengan izin penggunaan darurat dan untuk mengoptimalkan potensi manfaat Zifivax, diperlukan hal-hal berikut. Penggunaan Zifivax dengan izin penggunaan darurat dibatasi untuk hal berikut ini (semua persyaratan harus **dipenuhi**):

1. Zifivax digunakan untuk merangsang respons imun terhadap SARS-CoV-2 untuk pencegahan COVID-19. Produk ini diindikasikan untuk orang usia 18 tahun ke atas.
2. Sebagai tenaga kesehatan, komunikasikan informasi informasi kepada peserta vaksinasi atau orang tua/pengasuh sesuai dengan "**Informasi Produk untuk Peserta Vaksinasi**" sebelum peserta vaksinasi menerima Zifivax. Tenaga Kesehatan (sejauh dapat dilakukan mengingat keadaan darurat) harus mendokumentasikan dalam rekam medis bahwa peserta vaksinasi telah:
 - a) Diberikan "**Informasi Produk untuk Peserta Vaksinasi** ",
 - b) Diberitahu tentang alternatif untuk menerima vaksin Zifivax, dan
 - c) Diberitahu bahwa Zifivax adalah vaksin yang diizinkan untuk digunakan melalui Persetujuan Penggunaan Darurat.
3. Subjek yang diketahui hipersensitif terhadap bahan apa pun yang terkandung dalam Zifivax tidak boleh menerima Zifivax.
4. Tenaga kesehatan yang meresepkan dan/atau penyedia yang ditunjuk bertanggung jawab untuk wajib melaporkan kejadian tidak diinginkan dan kesalahan pemberian setelah menerima Zifivax.
5. Tenaga kesehatan yang meresepkan dan/atau penyedia yang ditunjuk bertanggung jawab atas pelaporan wajib dari semua kesalahan pengobatan dan kejadian tidak diinginkan (kematian, kejadian tidak diinginkan serius *) yang dianggap berpotensi terkait dengan Zifivax yang terjadi setelah vaksinasi dalam waktu 7 hari kalender sejak awal vaksinasi. Laporan tersebut harus menyertakan pengenal unik dan tulisan " Zifivax **di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)**" di bagian uraian laporan.

- Kirimkan laporan kejadian tidak diinginkan ke:

Pusat Farmakovigilans / MESO Nasional

Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif

Badan Pengawas Obat dan Makanan <https://e-meso.pom.go.id/ADR>

- Laporan yang dikirimkan harus mencantumkan, "Penjelasan Peristiwa, Masalah atau Kesalahan Penggunaan Vaksin ", pernyataan "Vaksinasi Zifivax menurut EUA"

* Kejadian Tidak Diinginkan Serious didefinisikan sebagai:

- kematian;
- kejadian yang tidak diinginkan yang mengancam jiwa;
- rawat inap atau perpanjangan rawat inap yang ada;
- ketidakmampuan yang terus-menerus atau signifikan atau gangguan substansial pada kemampuan untuk menjalankan fungsi kehidupan normal;
- kelainan bawaan/cacat lahir;
- intervensi medis atau bedah untuk mencegah kematian, peristiwa yang mengancam jiwa, rawat inap, kecacatan, atau kelainan bawaan.

ALTERNATIF TERSEDIA YANG DISETUJUI

Terdapat Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA) untuk perawatan COVID-19 lainnya. Tenaga kesehatan harus mengunjungi <https://clinicaltrials.gov/> untuk menentukan apakah pasien memenuhi syarat untuk pendaftaran dalam uji klinis.

KEWENANGAN UNTUK PENERBITAN PERSETUJUAN PENGGUNAAN DARURAT (EUA)

Pemerintah Indonesia telah menyatakan situasi darurat akibat wabah pandemi COVID-19 yang membenarkan kebutuhan darurat untuk menggunakan Zifivax sebagai pilihan dalam situasi ini. Menanggapi situasi tersebut, Badan POM telah mengeluarkan Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA) untuk penggunaan produk Zifivax untuk merangsang kekebalan terhadap SARS-CoV-2 untuk pencegahan COVID-19. Produk ini diindikasikan untuk orang usia 18 ke atas.

Sebagai tenaga kesehatan, Anda harus mematuhi persyaratan wajib EUA yang tercantum di atas.

Produk ini diindikasikan untuk orang yang berusia 18 tahun ke atas, sebagaimana ditentukan dalam Lembar Fakta ini. Anda mungkin dihubungi dan diminta untuk memberikan informasi untuk membantu penilaian penggunaan produk selama keadaan darurat ini. Kejadian tidak diinginkan yang serius terkait penggunaan Zifivax harus dilaporkan ke Badan POM melalui Pusat Farmakovigilans / MESO Nasional, Badan Pengawas Obat dan Makanan online <http://e-meso.pom.go.id/ADR>. Harap sertakan dalam nama bidang, "Jelaskan Peristiwa, Masalah, atau Kesalahan Penggunaan / Pengobatan Produk", pernyataan berikut: **Vaksinasi Zifivax di bawah Persetujuan Penggunaan Darurat (EUA)**.

EUA untuk Zifivax ini berakhir bila Badan POM menentukan bahwa keadaan EUA sudah berakhir atau ketika ada perubahan dalam status persetujuan produk sehingga EUA tidak lagi diperlukan.

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Kemasan:

Box, @0,5 mL (1 dosis)

Box, @ 1,0 ML (2 dosis)

Diproduksi oleh:

Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical

No.100, Fushan Road, High-Tech Development Zone, Hefei 230088, China.

Diimpor oleh:

Jakarta Biopharmaceutical Industry, Banten, Indonesia

Kawasan Industri Modern Cikande, Jl. Modern Industri XV Blok AD No. 3, Banten, Indonesia

**INFORMASI PRODUK UNTUK PESERTA VAKSINASI
MENGUNAKAN VAKSIN ZIFIVAX UNTUK PENCEGAHAN
PENYAKIT COVID-19 PADA ORANG DEWASA USIA 18 TAHUN
ATAU LEBIH**

Informasi Produk (PIL) ini berisi informasi yang dapat membantu untuk mengetahui manfaat dan risiko penggunaan vaksin Zifivax yang sudah atau akan anda terima.

Baca Informasi Produk ini untuk mengetahui informasi mengenai vaksin Zifivax, bicarakan kepada tenaga kesehatan yang menangani Anda apabila ada pertanyaan lebih lanjut. Hal ini merupakan pilihan Anda untuk menggunakan Zifivax atau tidak.

APAKAH COVID-19?

COVID-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh virus corona baru yang disebut SARS-CoV-2. WHO pertama kali mengetahui virus baru ini pada 31 Desember 2019, menyusul laporan sekelompok kasus viral pneumonia di Wuhan, Republik Rakyat China.

APA GEJALA DARI COVID-19?

Gejala apabila terpapar COVID19 adalah demam, batuk dan sesak nafas yang dapat timbul 2-14 hari setelah terinfeksi. Jika Anda mengalami kesulitan bernafas, nyeri atau sesak yang terus-menerus di dada, kebingungan atau kesulitan berdiri atau bibir atau wajah pucat kebiruan segera hubungi petugas kesehatan.

Penyakit COVID-19 memiliki rentang keparahan dari sangat ringan hingga parah (termasuk yang mengakibatkan kematian). Informasi yang ada sejauh ini menunjukkan sebagian besar penyakit COVID-19 bersifat ringan, namun penyakit serius dapat terjadi dan dapat menyebabkan beberapa kondisi medis Anda lainnya menjadi lebih buruk. Orang yang lebih tua dan orang dari segala usia dengan kondisi medis kronis yang parah, seperti penyakit jantung, penyakit paru-paru dan diabetes, berisiko lebih tinggi dirawat di rumah sakit apabila terjangkit COVID-19

APA ITU ZIFIVAX ?

Zifivax merupakan vaksin yang mengandung protein NCP-RBD, yang dibuat secara rekombinan dari protein permukaan virus SARS-CoV-2, untuk membentuk kekebalan tubuh terhadap virus SARS-CoV-2 sehingga dapat mencegah penyakit COVID-19. Badan POM memberikan izin penggunaan darurat (darurat) Zifivax untuk pencegahan COVID-19 pada dewasa usia 18 tahun atau lebih.

Vaksin Zifivax ini tidak melindungi 100% orang yang telah divaksinasi.

APA YANG HARUS SAYA BERITAHUKAN KEPADA TENAGA KESEHATAN SEBELUM SAYA MENDAPATKAN VAKSINASI?

Beritahukan petugas kesehatan jika Anda :

- Memiliki alergi, termasuk alergi terhadap bahan yang terkandung dalam vaksin Zifivax.
- Sedang mengalami demam tinggi.
- Memiliki penyakit akut dan/atau serangan akut penyakit kronik. Jika terdapat kondisi ini, vaksinasi ditunda.
- Memiliki gangguan koagulasi/perdarahan atau thrombocytopenia.
- Diduga atau terkonfirmasi mengalami imunodefisiensi atau sedang menggunakan terapi immunosupresif seperti immunoglobulin IV, produk darah, kortikosteroid jangka panjang, karena dapat menurunkan efek khasiat dari vaksin.
- Memiliki epilepsi atau gangguan saraf lainnya yang tidak terkontrol, seperti penyakit Guillain-Barre Syndrome.
- Memiliki penyakit autoimun.
- Memiliki riwayat asma berat atau reaksi berat lainnya karena vaksin seperti urtikaria, dypnoea, dan edema angioneurotic.
- Sedang memiliki penyakit serius (gangguan jantung serius, hipertensi yang tidak terkontrol, diabetes yang tidak terkontrol, penyakit hati/liver, penyakit ginjal, tumor dan kanker).
- Pada lansia, bila mengalami tanda-tanda berikut:
 - mengalami kesulitan untuk naik 10 anak tangga
 - penurunan aktivitas fisik (sering merasa kelelahan)
 - memiliki 4 dari 11 penyakit (Hipertensi, diabetis, kanker (selain kanker kulit kecil), penyakit paru kronis, serangan jantung, gagal jantung kongestif, nyeri dada, asma nyeri sendi, stroke dan penyakit ginjal)
 - mengalami kesulitan berjalan kira-kira 100 sampai 200 meter.
 - Penurunan berat badan yang bermakna dalam setahun.
- Sedang hamil atau merencanakan kehamilan
- Sedang menyusui
- Pernah/sedang menderita COVID-19. Bila sedang menderita COVID-19, vaksinasi dapat ditunda sampai tidak terdapat gejala COVID-19 selama 72 jam.

SIAPA YANG TIDAK BOLEH MENGGUNAKAN ZIFIVAX?

Jangan menggunakan Zifivax jika sebelumnya Anda memiliki riwayat reaksi alergi terhadap vaksin, hipersensitif terhadap kandungan dari vaksin, atau memiliki penyakit gangguan sistem imun sejak lahir. Beritahukan dokter Anda atau petugas kesehatan bila ini terjadi pada Anda.

BAGAIMANA SAYA MENDAPATKAN ZIFIVAX?

Zifivax tersedia dalam bentuk suspensi injeksi.

Vaksin Zifivax akan disuntikan ke dalam otot (intramuskular) sebanyak 0,5 mL dalam 3 dosis dengan selang waktu 1 bulan

APA EFEK SAMPING PENTING YANG MUNGKIN TERJADI DARI PENGGUNAAN ZIFIVAX?

Efek samping yang mungkin terjadi setelah pemberian vaksin Zifivax dapat berupa reaksi lokal dan reaksi sistemik. Berdasarkan hasil uji klinik vaksin Zifivax pada lebih dari 29.000 subjek manusia yang dilakukan di Indonesia, China, Uzbekistan, Pakistan dan Ekuador, efek samping vaksin Zifivax sifatnya ringan hingga sedang. Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan terkait dengan pemberian vaksin Zifivax.

Reaksi Lokal yang dilaporkan selama studi klinik pada manusia adalah nyeri di tempat injeksi, pembengkakan, eritema, gatal, indurasi, kemerahan, menurunnya sensasi, dan warna kulit yang lebih pudar (discolouration).

Reaksi sistemik yang umum dilaporkan berdasarkan hasil uji klinik adalah nyeri otot, demam, rasa Lelah (fatigue), mual, muntah, dan sakit kepala.

APA PILIHAN VAKSINASI LAINNYA?

Sampai saat informasi ini diterbitkan, ada beberapa vaksin lain yang disetujui untuk COVID-19. Informasi terbaru mengenai vaksin COVID-19 yang sudah mendapatkan persetujuan Emergensi Use Authorization (EUA) dari Badan POM dapat dilihat di website Badan POM pada link:

<https://cekbpom.pom.go.id/index.php/home/produk/31emsg6mtdmj17bidll8hq9247/all/row/10/page/1/order/4/DESC/search/5/sars-Cov-2>.

APA YANG HARUS SAYA HINDARI SAAT VAKSINASI DENGAN ZIFIVAX?

Belum ada informasi/data interaksi vaksin Zifivax dengan vaksin lain dan obat. Namun untuk kehati-hatian pemberian, vaksin Zifivax tidak dianjurkan diberikan bersamaan dengan pemberian vaksin lain.

Vaksin ini tidak boleh terpapar desinfektan saat vial vaksin dibuka dan disuntikan.

Vaksin tidak boleh digunakan jika botol vial vaksin retak atau pecah, atau jika terlihat benda asing di dalam vial vaksin.

Vaksin tidak boleh dicampur dengan vaksin lain dalam satu syringe.

BAGAIMANA JIKA SAYA HAMIL ATAU MENYUSUI?

Belum ada data penggunaan pada ibu hamil atau menyusui. Konsultasikan dahulu dengan dokter Anda atau tenaga kesehatan lainnya bila Anda akan divaksin dan dalam keadaan hamil atau menyusui.

BAGAIMANA SAYA MELAPORKAN EFEK SAMPING VAKSINASI ZIFIVAX?

Hubungi dokter Anda jika Anda mengalami efek samping apapun yang dirasakan setelah penggunaan Zifivax, laporkan efek samping ke :

Pusat Farmakovigilans

Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu dan Ekspor Impor Obat Narkotika,
Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif
Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia

Melalui pos : Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560

Email : pv-center@pom.go.id

Tel: +62-21-4244755 Ext. 111; 4244691 Ext. 1072

Fax: +62-21-42883485

Website: <http://e-meso.pom.go.id/>

BAGAIMANA PENYIMPANAN ZIFIVAX?

Zifivax simpan dalam suhu +2 – +8°C dan kering. Vaksin ini tidak boleh dibekukan. Produk ini dikemas dalam vial. Ada kemasan yang berisi satu dosis, dan ada kemasan vial yang berisi dua dosis. Vaksin harus segera digunakan setelah dibuka.

BAGAIMANA SAYA MEMPEROLEH INFORMASI LEBIH LANJUT?

- Tanyakan pada dokter atau petugas layanan kesehatan
- Kunjungi website Badan POM : pom.go.id

KEMASAN:

ZIFIVAX Suspensi injeksi, Dus, 1 vial @ 1 dosis (0,5 mL)

ZIFIVAX Suspensi injeksi, Dus, 1 vial @ 2 dosis (1,0 mL)

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh:

Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd., Hefei, Anhui, China

Diimpor dan dipasarkan oleh:

PT Jakarta Biopharmaceutical Industry, Jakarta, Indonesia