

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kostaive прах за инжекционна дисперсия
су-иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 sa-mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Това е многодозов флакон и трябва да се реконституира преди употреба.

Един флакон съдържа 16 дози по 0,5 ml след реконституиране с 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) стерилен инжекционен разтвор; вижте точки 4.2 и 6.6.

Една доза (0,5 ml) съдържа 5 микрограма запомеран (zapomeran) - самоусилваща се информационна РНК на COVID-19 (су-иРНК) (включена в липидни наночастици).

Запомеран е едноверижен, 5'-кепиран су-иРНК репликон, произведен с използване на *безклетъчна in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи репликаза и шиповия гликопротеин на първоначалния щам на SARS-CoV-2 с мутация D614G.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционна дисперсия

Бяла до почти бяла лиофилизирана компактна маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kostaive е показана за активна имунизация за предотвратяване на COVID-19, причинен от SARS-CoV-2 при лица на 18 и повече години.

Този ваксина трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Единична доза от 0,5 ml.

При лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Kostaive трябва да се прилага най-малко 5 месеца след последната доза.

Тежко имунокомпрометирани възрастни

Допълнителни дози могат да се прилагат на лица, които са тежко имунокомпрометирани в съответствие с официалните препоръки (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Kostaive при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при лица на възраст ≥ 60 години.

Начин на приложение

Kostaive трябва да се прилага интрамускулно след реконституиране (вж. точка 6.6).

Предпочитано място за интрамускулна инжекция е делтоидният мускул на горната част на ръката.

Препоръчва се използването на игла с дължина, подходяща за интрамускулна инжекция.

Ваксината не трябва да се инжектира интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва с други ваксини или лекарствени продукти в една и съща спринцовка.

За предпазни мерки, които трябва да се вземат преди и след прилагане на ваксината, вижте точка 4.4.

За указания относно реконституирането на ваксината преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност и анафилаксия

Във връзка с приложението на Kostaive са съобщени случаи на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.8). Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след прилагане на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се дава допълнителна доза от ваксината при тези, които са имали анафилаксия след предишна доза Kostaive.

Миокардит и перикардит

Наблюдаван е повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с някои други ваксини срещу COVID-19. Тези заболявания могат да се развият в рамките на няколко дни и да се проявят предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често при по-млади мъже.

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаци и симптоми на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родители или болногледачи) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит.

Реакции, свързани с тревожност

Реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стрес, могат да се появят във връзка с ваксинацията като психогенен отговор към инжектирането с игла. Важно е да се въведат процедури, за да се избегне нараняване при прилошаване.

Съпътстващо заболяване

Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или ниска температура не трябва да забавя ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както и при други интрамускулни инжекции, ваксината трябва да се прилага с повишено внимание при лица, получаващи антикоагулантна терапия или такива с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като може да се появи кървене или посиняване след интрамускулно приложение при тези лица.

Имунокомпрометирани лица

Ефикасността и безопасността на ваксината не са оценени при имунокомпрометирани лица, включително тези с известна диагноза за човешки имунодефицитен вирус (HIV) или такива, получаващи имunosupресивна терапия (вж. точка 5.1). Ефикасността на Kostaive може да бъде по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Ограничения на ефективността на ваксината

Както при всяка ваксина, ваксинацията с Kostaive може да не осигури защита на всички реципиенти на ваксината. Лицата може да не бъдат напълно защитени до 7 дни след ваксинацията.

Помощни вещества с известно действие

Калий

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

Натрий

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Не е проучвано съпътстващото приложение на Kostaive с други ваксини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на Kostaive при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Приложението на Kostaive по време на бременност трябва да се обмисля само ако потенциалните ползи надвишават потенциалните рискове за майката и плода.

Кърмене

Не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на кърмачката на Kostaive е незначителна. Kostaive може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kostaive не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, някои от нежеланите реакции, споменати в точка 4.8, могат временно да повлияят на способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Първична ваксинационна серия

Най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) след доза 1 или доза 2 са болка на мястото на инжектиране (49,1%), чувствителност на мястото на инжектиране (49,0%), умора (42,3%), главоболие (35,4%), мигалгия (30,1%), втрисане (28,5%), артралгия (27,2%), замаяност (20,1%) и пирексия (10,8%). По-голямата част от нежеланите реакции са леки по интензитет и отшумяват в рамките на няколко дни след ваксинацията. Един случай на анафилаксия е съобщен като свързан с Kostaive (вж. точка 4.4).

Бустер доза

Общият профил на безопасност за участниците, получили бустер доза Kostaive е подобен на този, наблюдаван след 2 дози (серия на първична ваксинация).

Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на безопасност, представен по-долу, се основава на данни от 2 клинични проучвания:

- Проучване ARCT-154-01, проведено за оценка на безопасността, имуногенността и ефикасността на 2-дозова схема с Kostaive, включващо участници на възраст 18 и повече години, които са получили поне една доза Kostaive (N=8 807).

- Проучване ARCT-154-J01, проведено за оценка на безопасността и имуногенността на бустер имунизация. В това проучване е приложена единична доза Kostaive на участници на възраст 18 или повече години (N=420), които преди това са получили 3 дози от разрешени иРНК ваксини срещу COVID-19 най-малко 3 месеца преди включването.

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания, са изброени според следната конвенция за честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 1 Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (напр. обрив, уртикария, алергичен дерматит, свръхчувствителност тип IV) Анафилаксия	Нечести Много редки
Нарушения на нервната система	Главоболие Замаяност	Много чести Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене Повръщане	Чести Чести Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия Миалгия	Много чести Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране Чувствителност на мястото на инжектиране Умора/неразположение Втрисане Пирексия Подуване на мястото на инжектиране Индурация на мястото на инжектиране Еритема на мястото на инжектиране Пруритус на мястото на инжектиране	Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести Чести Чести Чести
Изследвания	Намален брой неутрофили ^a	С неизвестна честота

^a Наблюдаваното понижаване на броя на неутрофилите при участници в клинични изпитвания е преходно и клинично асимптоматично.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране се препоръчва наблюдение на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини, ваксини срещу COVID-19, ваксина на базата на РНК, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

Kostaive се състои от самоусилваща се иРНК, която кодира шиповия протеин на SARS-CoV-2, включен в липидни наночастици. Самоусилващата се иРНК е предназначена да създава допълнителни копия на иРНК в клетките-гостоприемници след интрамускулна инжекция, за да се постигне повишена експресия на антигена на шиповия протеин. Това води до увеличаване на броя на неутрализиращите антитела и клетъчните имунни отговори към шиповия антиген, което допринася за защитата срещу COVID-19. Процесът на самоусилване на иРНК е преходен и не генерира инфекциозни частици.

Клинична ефикасност

Проучването ARCT-154-01 е рандомизирано, контролирано, заслепено за наблюдателя, многоцентрово клинично проучване, проведено при участници на възраст 18 и повече години във Виетнам през период, когато доминиращият вариант е бил „delta“.

Ефикасността е оценена в групата за анализ на данни от популация с модифицирано намерение за лечение (mITT), включително 15 458 участници, 7 762 в групата на Kostaive (запомеран) и 7 696 в групата на плацебо.

Рандомизирането е стратифицирано по възраст (<60 или ≥60 години), като за участниците на възраст <60 години и по риск от тежък COVID-19 (тези с астма, рак, мозъчносъдово заболяване, хронично бъбречно/чернодробно/белодробно заболяване, кистозна фиброза, захарен диабет тип 1 или 2, сърдечносъдови заболявания, психични заболявания, тютюнопушене, белодробна фиброза, синдром на Down, затлъстяване, сърповидно-клетъчна болест или разстройство, свързано със злоупотреба с вещества). Всички участници на възраст ≥60 години се считат за изложени на висок риск от тежък COVID-19. Между участниците, които получават Kostaive, 5,5% (n=485) са имали значими основни заболявания, включително сърдечносъдови заболявания, диабет, затлъстяване, чернодробни нарушения, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и астма. Проучването изключва участници, които са имунокомпрометирани, включително тези с известна диагноза за човешки имунодефицитен вирус (HIV) или приемащи имunosупресивни лекарства и тези, които са имали предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19.

Участниците с предварително съществуващи остри или хронични заболявания, включително участници с известна инфекция с вируса на хепатит С (HCV) или заболяване с вируса на хепатит В (HBV), са били подходящи за включване.

Демографските и изходните характеристики са сходни между групите за лица в 2-те възрастови кохорти и по рискови групи. Сред участниците, които са получили Kostaive, 49% са мъже, а 51% – жени, 99,6% са от азиатски произход, а 0,4% са описани като „друга“ що се отнася до раса. Към момента на ваксинацията средната възраст на популацията е 46,4 години (възрастов диапазон 18-89 години).

Общата първична крайна точка за ефикасност е ефикасността на ваксината (ЕВ), дефинирана като първа поява на вирусологично потвърден, дефиниран по протокол COVID-19 с начало между ден 36 (7 дни след доза 2) и ден 92, включително.

За участници без данни за инфекция със SARS-CoV-2 преди да са изминали 7 дни след доза 2, ефикасността на ваксината срещу потвърден COVID-19, възникнал най-малко 7 дни след доза 2, е 56,7% (95% доверителен интервал: 48,8% до 63,4%). Броят на случаите на COVID-19 е съответно 200 и 440 в групите на Kostaive и плацебо. Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоматичен COVID-19 за общо 1 146 човеко-години за Kostaive и общо 1 120 човеко-години в групата на плацебо.

Информацията, свързана с оценката на общата ефикасност на ваксината, е представена в Таблица 2.

Таблица 2 Ефикасност на ваксината срещу вирусологично потвърден, дефиниран по протокол COVID-19 между ден 36 и ден 92 – модифицирана популация с намерение за лечение (mITT)

Подгрупа	Kostaive	Плацебо	ЕВ % (95% ДИ) ^a
Всички участници			
N	7 762	7 696	56,7 (48,8 – 63,4)
Брой потвърдени случаи на COVID-19, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Време за наблюдение ^b (човеко-години)	1 146,2	1 120,2	
Здрави ≥18 до <60 години			
N	3 882	3 896	49,8 (37,8 – 59,5)
Брой потвърдени случаи на COVID-19, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Време за наблюдение ^b (човеко-години)	572,1	566,1	
Изложени на риск ≥18 до <60 години			
N	2 519	2 471	69,7 (57,6 – 78,3)
Брой потвърдени случаи на COVID-19, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Време за наблюдение ^b (човеко-години)	372,9	359,5	
≥60 години			
N	1 361	1 329	53,5 (26,8 – 70,5)
Брой потвърдени случаи на COVID-19, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Време за наблюдение ^b (човеко-години)	201,2	194,5	

Съкращения: ДИ - доверителен интервал; COVID-19 - коронавирусна болест 2019; HR - коефициент на риск; N - брой участници, изложени на риск; n - брой участници с докладван случай; RR - относителен риск; SARS-CoV-2 - тежък остър респираторен синдром коронавирус 2; ЕВ - ефикасност на ваксината.

mITT, модифицирано намерение за лечение (включва всички участници, които са получили всички изисквани от протокола дози от ваксината по проучването (Kostaive или плацебо) до времевата точка за оценка и които нямат данни за инфекция със SARS-CoV-2 в ден 1 или до 7 дни след 2-рата ваксинация в проучването).

„Изложени на риск“ се определя като лица, които се счита, че са изложени на по-висок риск от развитие на тежък COVID-19.

^a ЕВ се изчислява с 1-HR, като се прилага корекция по регресията на Cox за рискова група и регион на центъра по проучването или 1-RR, когато броят на потвърдените случаи е 0 в групата на Kostaive.

^b Времето за наблюдение се отнася до общото време, през което лицето е изложено на риск в години за дадената крайна точка.

Ефикасност срещу тежък COVID-19

Оценена е ефикасността на Kostaive за превенция на вирусологично потвърден тежък COVID-19, включително смърт (Таблица 3). Тежкят COVID-19 е включвал някои от следните: дихателна честота ≥ 30 в минута, сърдечна честота ≥ 125 в минута, ниво на кислородна сатурация (SpO₂) $\leq 93\%$ на стаен въздух на морското равнище или парциално налягане на кислорода в артериална кръв (PO₂)/фракция на вдишан кислород (FiO₂) < 300 mmHg, дихателна недостатъчност (дефинирана като необходимост от кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (ECMO)), шок (дефиниран като систолично кръвно налягане < 90 mmHg, диастолично кръвно налягане < 60 mmHg или нужда от вазопресори), значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция, приемане в интензивно отделение, смърт. Крайната точка е първата поява на потвърден, дефиниран по протокол тежък COVID-19 с начало между дни 36 и 92 включително.

Таблица 3 Ефикасност на ваксините срещу вирусологично потвърден, дефиниран по протокол тежък COVID-19 между ден 36 и ден 92 – модифицирана популация с намерение за лечение (mITT)

Подгрупа	Kostaive	Плацебо	ЕВ % (95% ДИ) ^a
Всички участници			
N	7 762	7 696	95,3 (80,5-98,9)
Брой потвърдени случаи на COVID-19, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Време за наблюдение ^б (човеко-години)	1 162,9	1 154,7	
Здрави ≥18 до <60 години			
N	3 882	3 896	100,0 (NE)
Брой потвърдени случаи на COVID-19, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Време за наблюдение ^б (човеко-години)	582,7	585,8	
Изложени на риск ≥18 до <60 години			
N	2 519	2 471	89,5 (16,8-98,7)
Брой потвърдени случаи на COVID-19, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Време за наблюдение ^б (човеко-години)	376,9	370,9	
≥60 години			
N	1 361	1 329	94,4 (58,2-99,3)
Брой потвърдени случаи на COVID-19, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Време за наблюдение ^б (човеко-години)	203,4	197,9	

Съкращения: ДИ - доверителен интервал; COVID-19 - коронавирусна болест 2019; HR - коефициент на риск; N - брой участници, изложени на риск; n - брой участници с докладван случай; NE - неопеним; RR - относителен риск; SARS-CoV-2 - тежък остър респираторен синдром коронавирус 2; ЕВ - ефикасност на ваксината.

mITT, модифицирано намерение за лечение (включва всички участници, които са получили всички изисквани от протокола дози от ваксината по проучването (Kostaive или плацебо) до времевата точка за оценка и които нямат данни за инфекция със SARS-CoV-2 в ден 1 или до 7 дни след 2-рата ваксинация в проучването).

^a ЕВ се изчислява с 1-HR, като се прилага корекция по регресията на Cox за рисковата група и регион на центъра по проучването или 1-RR, когато броят на потвърдените случаи е 0 в групата на Kostaive.

^b Времето за наблюдение се отнася до общото време, през което лицето е било изложено на риск в години за дадената крайна точка.

Имуногенност при участници на възраст 18 и повече години след бустер доза

Оценката на имуногенността на бустер доза, се основава на резултатите от проучването ARCT-154-J01, проведено в Япония, което сравнява имунния отговор, последвал бустер доза Kostaive (запомеран) с тази на продукта за сравнение (този на меран, BNT162b2) при възрастни лица, които преди това са получили първична серия на ваксинация и 1 бустер доза с разрешени за употреба иРНК ваксини срещу COVID-19. В това проучване имуногенността е оценена с помощта на анализ за неутрализиране на вируса срещу първоначалния щам на SARS-CoV-2 и варианта Omicron BA.4/5.

Основната цел на проучването ARCT-154-J01 е да се демонстрира не по-малката ефикасност на Kostaive в сравнение с компараторната ваксина по отношение на съотношението на средно геометрични титри на антитела (GMT) и разликата в честотата на серологичен отговор (SRR) спрямо наследствения щам SARS-CoV-2 в ден 29 след ваксинацията. В случай че се демонстрира не по-малка ефикасност спрямо първоначалния щам, трябвало е да се извърши подобно изследване и за варианта Omicron BA.4/5. Когато се демонстрира втора не по-малка ефикасност, се изследва превъзходството на Kostaive спрямо продукта за сравнение на варианта Omicron BA.4/5. Проведено е допълнително изследване на GMT до 6 месеца, за да се оцени продължителността на антитяло отговора.

Общо 828 участници са включени в проучването и рандомизирани (1:1) в група на ваксината Kostaive и на продукта за сравнение. Към момента на ваксинацията средната възраст е 45,7 години (възрастов диапазон 18-77 години). От 828 участници, които са рандомизирани и са получили ваксина по проучването, 759 участници са включени в Група 1 по протокол (PPS-1) - група за анализ на първичната крайна точка за имуногенност.

Резултатите от проучването ARCT-154-J01 са представени в Таблица 4. Един месец след ваксинацията Kostaive демонстрира не по-малка ефикасност спрямо компараторната ваксина срещу първоначалния щам на SARS-CoV-2 и превъзходство срещу варианта Omicron BA.4/5. По-дългосрочните данни за имуногенността показват, че неутрализиращите антитела са персистирали, като са открити приблизително 2 пъти по-високи GMT за Kostaive в сравнение с компараторната ваксина 3, 6 и 12 месеца след ваксинацията за двата щам.

Таблица 4 **Обобщение на имунния отговор срещу първоначалния щам на SARS-CoV-2 и варианта Omicron BA.4/5 до 12 месеца след приложение на бустер дозата**

Щам	Времева точка Крайна точка	GMT/SRR (95% ДИ)				Съотношение GMT/ Разлика в SRR (95% ДИ)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Продукт за сравнение*	
Първоначален щам (Wuhan-Hu-1)	GMT преди ваксинация	385	813 (716; 924)	374	866 (755; 993)	0,94 (0,78; 1,13)
	GMT след 1 месец	385	5 641 (4 321; 7 363)	374	3 934 (2 993; 5 169)	1,43 ^b (1,26; 1,63)
	SRR след 1 месец	385	65,2 (60,2; 69,9)	374	51,6 (46,4; 56,8)	13,6 ^b (6,8; 20,5)
	GMT след 3 месеца	369	5 928 (5 414; 6 491)	356	2 899 (2 648; 3 175)	2,04 ^a (1,80; 2,32)
	GMT след 6 месеца	332	4 119 (3 723; 4 557)	313	1 861 (1 667; 2 078)	2,21 ^a (1,91; 2,57)
	GMT след 12 месеца	272	3 396 (3 019; 3 821)	266	1 771 (1 532; 2 047)	1,92 ^a (1,59; 2,31)

Omicron BA.4/5	GMT преди ваксинация	385	275 (227; 335)	374	292 (236; 360)	0,94 (0,71; 1,26)
	GMT след 1 месец	385	2 551 (1 687; 3 859)	374	1 958 (1 281; 2 993)	1,30 ^г (1,07; 1,58)
	SRR след 1 месец	385	69,9 (65,0; 74,4)	374	58,0 (52,8; 63,1)	11,6 ^г (4,9; 18,3)
	GMT след 3 месеца	369	1 892 (1 646; 2 175)	356	888 (764; 1 031)	2,13 ^в (1,74; 2,61)
	GMT след 6 месеца	332	1 119 (960; 1 305)	313	495 (413; 595)	2,26 ^в (1,78; 2,86)
	GMT след 12 месеца	272	881 (735; 1 057)	266	467 (376; 580)	1,89 ^в (1,42; 2,50)

Съкращения: ДИ - доверителен интервал; GMT - средно геометричен титър; SARS-CoV-2 - тежък остър респираторен синдром коронавирус; SRR - честота на серологичен отговор.

Логаритмично преобразуваната стойност на титъра на неутрализиращите антитела за ден 29 (1 месец) е анализирана с помощта на модел за ковариационен анализ (ANCOVA). Полът и периодът от последната (3-та) ваксинация (<5 месеца, ≥5 месеца) са използвани като фактори, както е предварително посочено в протокола. GMT на изходно ниво, 3, 6 и 12 месеца не са коригирани.

Ако измереният титър на антителата е под долната граница на количествено определяне, стойността се вписва като 1/2 от стойността на границата на количествено определяне.

Серологичният отговор се определя като най-малко 4-кратно увеличение на титрите на неутрализиращи антитела след бустера спрямо титъра на изходното ниво или спрямо половината от стойността на долната граница на количествено определяне, ако не се открие на изходното ниво.

^а N = брой участници с валидни резултати от анализа за конкретния анализ в дадената времева точка за вземане на проби.

^б Предварително определените критерии за не по-малка ефикасност са изпълнени: долната граница (LL) на 95% доверителен интервал (ДИ) за съотношение на GMT (Kostaive/продукт за сравнение) надвишава 0,67, а LL на 95% ДИ за разликата в SRR (Kostaive минус продукт за сравнение) надвишава -10%. Тестът за превъзходство за първоначалния щам не е предварително определен. Анализът е проведен в PPS-1.

^в Анализът е проведен в PPS-1-ic, модифицирана версия на PPS-1, в която участниците с положителен тест за нуклеокапсидно антитяло са изключени от всички последващи анализи на имуногенността.

^г Предварително определените критерии са изпълнени както за не по-малка ефикасност, така и за превъзходство. Критерии за превъзходство: LL 95% ДИ за GMT съотношението надвишава 1,0, а LL от 95% ДИ за разликата в SRR надвишава 0%. Анализът е проведен в PPS-1.

* Продукт за сравнение: тозинамеран (BNT162b2)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kostaive в една или повече подгрупи на педиатричната популация за превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Не е приложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Проведено е общо проучване за токсичност с Kostaive при зайци (интрамускулно прилагане на общо 3 дози, всяка от които превишава дозата при хора, веднъж на всеки 2 седмици).

Наблюдавани са преходно повишаване на средната телесна температура (увеличаване до ~1,7 °C), промени в лабораторните изследвания (еритроидни промени, съответстващи на намалена еритропоеза вследствие на възпаление, минимално или леко намален брой тромбоцити, минимално увеличен брой неутрофили и/или моноцити, леко или умерено увеличен фибриноген, и минимално увеличен глобулин и/или минимално намален серумен албумин и увеличения на серумните цитокини), както и възпалителни находки в далака, лимфните възли (повишен лимфоцитен целуларитет), в съответствие с възпалителния отговор.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при зайци в комбинирано проучване за фертилитет, ембриофетално и постнатално развитие, при което женските зайци са ваксинирани интрамускулно преди чифтосване и по време на бременността (получили 5 дози ваксина, всяка от които надвишава дозата за човека, обхващаща периода между 28-ия ден преди чифтосване и 28-ия гестационен ден). Отговор с неутрализиращи антитела спрямо SARS-CoV-2 е налице при животните майки от преди чифтосването до края на проучването в гестационен ден 28, както и при плода и потомството, което показва преминаване на майчините антитела през плацентата.

Не са наблюдавани ефекти, свързани с ваксината, върху женския фертилитет, развитието на ембриона и плода или постнаталния растеж и развитие. Няма данни дали Kostaive се екскретира в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ди(пентадекан-8-yl)-4,4'-(((3-(диметиламино)пропил)тио)карбонил)азандиил)дибутират (АТХ-126)

Холестерол

1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)

1,2-димиристоил-гас-глицеро-3-метоксиполиетилен гликол-2000 (PEG2000-DMG)

Захароза

Калиев сорбат

Натриев хлорид

Трометамол

Полоксамер 188 (съдържа антиоксиданта бутилхидрокситолуен)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, тази ваксина не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години при температура от -15 °C до -25 °C.

Флаконите могат да се съхраняват при стайна температура (до 25 °C) до 4 часа преди реконституиране.

Реконституиран лекарствен продукт

След приготвяне флаконът с реконституираната ваксина трябва да се съхранява в хладилник или при стайна температура (от 2 °C до 25 °C) преди приложение и трябва да се приложи в рамките на 6 часа след първоначалното пробиване на запушалката на флакона.

След размразяване или реконституиране ваксината не трябва да се замразява повторно.

Доказана е химична и физична стабилност при употреба в продължение на 6 часа при температура от 2 °C до 25 °C и включва транспортиране през този период. От микробиологична гледна точка, след като запушалката на флакона е пробита за реконституиране на ваксината, продуктът може да се съхранява за максимум 6 часа в хладилник или при стайна температура (2 °C до 25 °C). Използването на друга продължителност и условия на съхранение в периода на употреба са отговорност на потребителя.

Реконституираната ваксина трябва да се изхвърли след 6 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява във фризер при -15 °C до -25 °C. Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след размразяване и реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах, съдържащ се във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бромобутилова гума) и пластмасово отчупващо се капаче с обкатка (алуминиева).

Всеки многодозов флакон съдържа 16 дози по 0,5 ml; вижте точка 6.6.

Вид опаковка: 20 многодозови флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа

Ваксината трябва да се приготви от медицински специалист, като се използват асептични техники, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

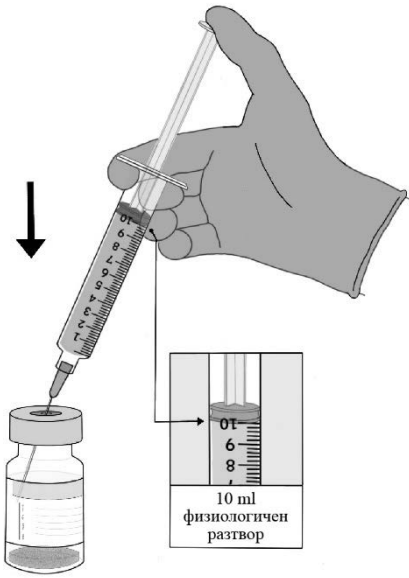
За реконституиране използвайте САМО 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) стерилен инжекционен разтвор или еквивалент.

При реконституиране ваксината е бяла до почти бяла опалесцентна суспензия (pH: 7,5-8,5); осмолалитет: 300-400 mOsm/kg.

След реконституиране всеки флакон съдържа 16 дози от 0,5 ml.

Изтеглете 0,5 ml ваксина в спринцовки за индивидуална употреба.

- Всяка доза трябва да съдържа 0,5 ml реконституирана инжекционна дисперсия.
- Ако оставащото количество ваксина във флакона не може да осигури цяла доза от 0,5 ml, не прилагайте остатъка. Вместо това изхвърлете флакона и останалия обем.
- Излишното количество ваксина от различни флакони не трябва да се събира.
- След приготвяне пълните спринцовки трябва да се съхраняват в хладилник или при стайна температура (2 °C до 25 °C) преди приложение (включително при транспортиране през този период) и трябва да се приложат в рамките на 6 часа след първоначалното пробиване на запушалката на флакона.
- Реконституираната ваксина трябва да се изхвърли след 6 часа.

Приготвяне на отделни дози Kostaive прах за инжекционна дисперсия	
СТЪПКА А. Визуална проверка и темпериране на флаконите - Оставете флакона да достигне стайна температура поне за един час. Флаконите могат да се съхраняват при стайна температура (до 25 °C) до 4 часа преди реконституиране. - Проверете визуално за промяна на цвета и груби дефекти/повреди в запечатването на опаковката (напр. счупвания, натрошено стъкло, разхлабени капачки, липсващи запушалки и др.). - Флаконът трябва да съдържа бяло/почти бяло твърдо вещество. НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ, ако има повреда на опаковката или други дефекти. НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ, ако непробитият флакон е бил на стайна температура повече от 4 часа.	
СТЪПКА Б. Добавяне на физиологичен разтвор към ваксината - Реконституирането трябва да се извърши веднага след достигането на подходящата температура. - Вземете натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (физиологичен разтвор). Като използвате нова стерилна спринцовка 10 ml и игла 23G, изтеглете 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. - Свалете отчупващата се капачка на флакона. - Използвайте напоена със спирт кърпичка, за да дезинфекцирате запушалката на флакона. За да се гарантира, че са добавени 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, спринцовката не трябва да се изважда от флакона по време на стъпки 5-8. - Пробийте запушалката с иглата на спринцовката с физиологичен разтвор. - Запишете датата и часа на първоначалното пробиване на запушалката и часа, в който ваксината трябва да се изхвърли. (Обърнете внимание, че ваксината трябва да се приложи в рамките на 6 часа след пробиването на запушалката.) - Бавно добавете половината (5 ml) от 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор във флакона по протежение на страничната стена. - Изравнете налягането във флакона, като изтеглите приблизително 3 ml въздух от флакона в спринцовката с физиологичен разтвор, като държите иглата над течността. - За второто и третото добавяне на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор добавете 2 до 3 ml, като	 The illustration shows a gloved hand holding a 10 ml syringe with a 23G needle. The needle is inserted into the stopper of a small glass vial. An arrow points down to the vial. An inset shows a close-up of the syringe scale, with the 10 ml mark clearly visible. Below the inset, it says '10 ml физиологичен разтвор'.

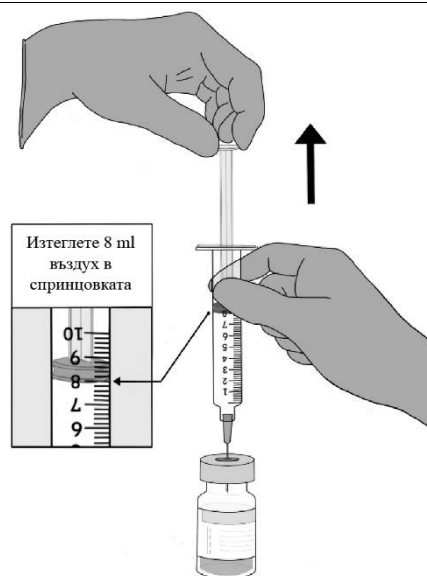
Приготвяне на отделни дози Kostaive прах за инжекционна дисперсия

насочвате съдържимо на разтвора към вътрешната стена на флакона с продукта.

- Всяко допълване трябва да бъде последвано от изтегляне на въздух от флакона. Използвайте за целта спринцовката с физиологичен разтвор, за да изравните налягането във флакона. Повторете стъпките, ако е необходимо, за да завършите добавянето на цялото количество от 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор (0,9%). Не добавяйте повече от 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

СТЪПКА В. Изравняване на налягането във флакона

- След като добавянето на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор приключи, изравнете налягането, преди да извадите иглата от флакона, като изтеглите въздух до делението за 8 ml върху празната спринцовка с физиологичен разтвор.
- Внимателно регулирайте позицията на иглата, така че да бъде над разтвора (за да избегнете неволно изтегляне на реконституираната ваксина).
- Извадете от флакона празната спринцовка и иглата, които сте използвали за добавяне на физиологичния разтвор и ги изхвърлете.



СТЪПКА Г. Смесване и оглеждане на реконституираната ваксина

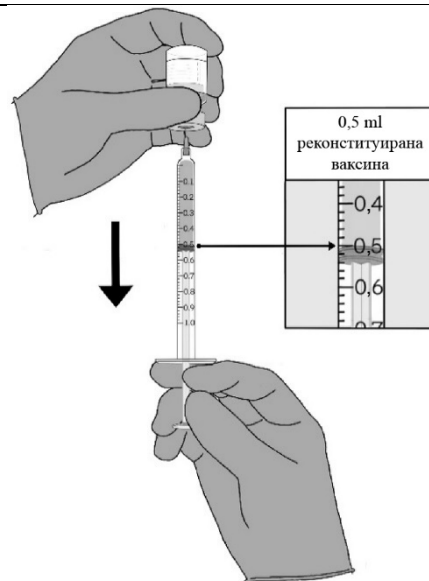
- В продължение на поне 1 минута внимателно многократно обръщайте флакона, докато прахът се разтвори напълно.
 - Не разклащайте и не завихряйте течността.
 - Избягвайте образуването на пяна и разпенване.
- Огледайте флакона с ваксината за наличие на частици и промяна на цвета. Течността трябва да бъде бяла до почти бяла опалесцентна суспензия.
 - НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ**, ако забележите частици или промяна на цвета.
- Флаконът с реконституираната ваксина и напълнените спринцовки трябва да се съхраняват в хладилник или при стайна температура (2 °C до 25 °C) преди приложение и трябва да се използват в рамките на 6 часа от първоначалното пробиване на запушалката.



Приготвяне на отделни дози Kostaive прах за инжекционна дисперсия

СТЪПКА Д. Подготовка на спринцовката

1. Като се уверите, че няма въздушни мехурчета, изтеглете 0,5 ml от ваксината, като използвате стерилна спринцовка от 1 ml.
2. Запишете датата и часа на първоначалното пробиване на запушалката.
 - Всяка напълнена спринцовка ще се използва за една доза.
 - Съхранявайте напълнените спринцовки в хладилник или при стайна температура (2 °C до 25 °C) преди приложение.
 - Всяка спринцовка трябва да се използва възможно най-скоро, в рамките на 6 часа след първоначалното пробиване на запушалката.



Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1873/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 февруари 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Catalent Pharma Solutions, LLC
726 Heartland Trail
Madison, WI 53717 САЩ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor
Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
D13 WC83
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kostaive прах за инжекционна дисперсия
су-иРНК ваксина срещу COVID-19
запомеран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разтваряне всеки флакон съдържа 16 дози по 0,5 ml.
Една доза (0,5 ml) съдържа 5 микрограма запомеран.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: липиден АТХ-126; холестерол; 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC); 1,2-димиристоил-гас-глицеро-3-метоксиполиетиленгликол-2000 (PEG2000-DMG); захароза; калиев сорбат; натриев хлорид; трометамол; полоксамер 188.
За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционна дисперсия
20 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте неотворения флакон във фризер при -15 °C до -25 °C в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

След реконституиране съхранявайте ваксината при 2 °C до 25 °C и я използвайте в рамките на 6 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1873/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА МНОГОДОЗОВ ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kostaive прах за инжекционна дисперсия
су-иРНК ваксина срещу COVID-19
запомеран

i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Интрамускулно инжектиране

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

След разтваряне 16 дози по 0,5 ml

6. ДРУГО

Дата/час на изхвърляне:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Kostaive прах за инжекционна дисперсия су-иРНК ваксина срещу COVID-19 (COVID-19 sa-mRNA Vaccine) запомеран (zapomeran)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да получите тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kostaive и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде поставена Kostaive
3. Как се поставя Kostaive
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kostaive
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kostaive и за какво се използва

Kostaive е ваксина, която помага за предпазване на възрастни на 18 и повече години от COVID-19, причинен от SARS-CoV-2.

Kostaive действа, като подготвя организма за защита срещу COVID-19. Тя съдържа молекула, наречена су-иРНК, която носи информация за синтез на копия на шиповия протеин. Това е протеин на повърхността на вируса SARS-CoV-2, който му е необходим, за да навлезе в клетките на организма.

Когато ваксината е поставена на даден човек, някои от неговите клетки ще „прочетат“ информацията от су-иРНК и временно ще произвеждат шипов протеин. След това имунната му система ще разпознае протеина като чужд и ще образува антитела, както и ще активира Т-клетките (белите кръвни клетки), за да го атакува.

Ако по-късно лицето встъпи в контакт със SARS-CoV-2, имунната му система ще го разпознае и ще бъде готова да защити организма от него.

Тъй като Kostaive не съдържа вирус, за да създаде имунитет, тя не може да Ви причини COVID-19.

Този ваксина трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде поставена Kostaive

Ваксината не трябва да се прилага:

- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на тази ваксина (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде поставена ваксината, ако:

- някога сте имали тежка алергична реакция или проблеми с дишането след всяка друга инжекция с ваксина или след като Ви е била поставяна Kostaive в миналото.
- се чувствате притеснени във връзка с процеса на ваксинация или някога сте припадали след инжектиране с игла.
- имате висока температура или тежка инфекция, но може да получите възможност да се ваксинирате, ако имате леко завишена температура или лека инфекция на горните дихателни пътища, като настинка.
- имате проблем с кръвосъсирването, лесно получавате синини или използвате лекарство за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци.
- имате отслабена имунна система поради заболяване, като HIV инфекция или получавате лекарство като кортикостероид, което засяга имунната Ви система.

Ако някое от горепосочените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде поставена Kostaive.

След ваксинация с други ваксини срещу COVID-19 съществува повишен риск от миокардит (възпаление на сърдечния мускул) и перикардит (възпаление на сърдечната обвивка). Тези заболявания могат да се развият в рамките на няколко дни след ваксинацията и се появяват предимно в рамките на 14 дни. След ваксинацията трябва да бъдете бдителни за признаци на миокардит и перикардит, като задух, сърцебиене и болка в гърдите, и да потърсите незабавно медицинска помощ, ако се появят.

Деца и юноши

Kostaive не се препоръчва за деца на възраст под 18 години. В момента няма достатъчно данни за употребата на Kostaive при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Kostaive

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, или наскоро сте получили друга ваксина.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви бъде поставена тази ваксина.

Липсват или има ограничени данни от употребата на тази ваксина при бременни жени.

Kostaive може да се прилага по време на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Някои от нежеланите реакции на Kostaive, изброени в точка 4 (Възможни нежелани реакции), могат временно да намалят способността Ви за шофиране и работа с машини. Изчакайте, докато ефектите от ваксината преминат, преди да шофирате или работите с машини.

Kostaive съдържа калий и натрий

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий. Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се поставя Kostaive

Kostaive се поставя като единична инжекция от 0,5 ml в мускул на горната част на ръката Ви.

Ако преди това сте ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, трябва да получите доза Kostaive най-малко 5 месеца след последната доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на Kostaive, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много редки нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 000 души

- анафилаксия (внезапна, тежка алергична реакция със симптоми, включващи затруднено дишане, подуване, замаяност, ускорен пулс, изпотвяване и загуба на съзнание)

Потърсете **спешна** медицинска помощ, ако получите някой от симптомите на анафилаксия.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някакви други нежелани реакции. Те могат да включват:

Много чести нежелани реакции: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- болка на мястото на поставяне на инжекцията
- чувствителност на мястото на поставяне на инжекцията
- чувство на умора
- втрисане
- висока температура
- болка в ставите (артралгия)
- мускулна болка (миалгия)
- главоболие
- усещане за замаяност.

Чести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 10 души

- диария
- повдигане (гадене)
- повръщане
- втвърдяване на кожата на мястото на поставяне на инжекцията
- подуване на мястото на поставяне на инжекцията
- зачервяване на мястото на поставяне на инжекцията.
- сърбеж по кожата на мястото на поставяне на инжекцията.

Нечести нежелани реакции: могат да засегнат до 1 на 100 души

- алергични реакции (копривна треска и/или обрив).

С неизвестна честота

- намален брой неутрофили (вид бели кръвни клетки).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани

реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на тази ваксина.

5. Как да съхранявате Kostaive

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Следната информация за съхранение, изтичане срока на годност, употреба и работа е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след Годен до:/EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте неотворените флакони във фризер при -15 °C до -25 °C. Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Флаконите могат да се съхраняват при стайна температура (до 25 °C) до 4 часа преди разтваряне.

След приготвяне флаконът с разтворената ваксина и напълнените спринцовки трябва да се съхраняват в хладилник или при стайна температура (2 °C до 25 °C) преди приложение (включително по време на транспортиране) и трябва да се прилагат в рамките на 6 часа след първоначалното пробиване на запушалката на продукта.

С флаконите, които са приведени до подходящата температура, може да се работи при стайна светлина.

След размразяване или разтваряне ваксината не трябва да се замразява повторно.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kostaive

- Активното вещество е самоусилваща се информационна РНК (су-иРНК), наречена запомеран.
- Това е многодозов флакон, който след разтваряне съдържа 16 дози по 0,5 ml всяка.
- Една доза (0,5 ml) съдържа 5 микрограма запомеран (включен в липидни наночастици).
- Другите съставки са: ди(пентадекан-8-yl)-4,4'(((3(диметиламино)пропил)тио)карбонил)азандиил)дибутират (АТХ-126); холестерол, 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC); 1,2-димиристоил-гас-глицеро-3-метоксиполиетилен гликол-2000 (PEG2000-DMG); захароза; калиев сорбат; натриев хлорид; трометамол и полксамер 188 (съдържащ антиоксиданта бутил хидрокситолуен). Вижте точка 2 „Kostaive съдържа калий и натрий“.

Как изглежда Kostaive и какво съдържа опаковката

Kostaive е бял до почти бял лиофилизиран прах/компактна маса, доставен в стъклен флакон с гумена запушалка и алуминиева обкатка.

След разтваряне ваксината е бяла до почти бяла опалесцентна суспензия (рН: 7,5-8,5). Всеки флакон съдържа 16 дози по 0,5 ml.

Вид опаковка: 20 многодозови флакона

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Нидерландия

Производител

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor
Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
D13 WC83
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Единична доза от 0,5 ml.

За лица, които преди това са били ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Kostaive трябва да се прилага най-малко 5 месеца след последната доза.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за работа

Kostaive трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

- Използвайте САМО 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) стерилен инжекционен разтвор за разтваряне.

След реконституиране всеки флакон съдържа 16 дози от 0,5 ml.

Изтеглете 0,5 ml ваксина в спринцовки за индивидуална употреба.

- Всяка доза трябва да съдържа 0,5 ml от разтворения Kostaive.
- Ако оставащото количество ваксина във флакона не може да осигури цяла доза от 0,5 ml, не прилагайте остатъка. Вместо това изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте остатъците от ваксина от различни флакони.
- След приготвяне напълнените спринцовки трябва да се съхраняват в хладилник или при стайна температура (2 °C до 25 °C) преди приложение (включително транспортиране през този период) и трябва да се приложат в рамките на 6 часа след първоначалното пробиване на запушалката на флакона.
- Реконституираната ваксина трябва да се изхвърли след 6 часа.

Приготвяне на отделни дози Kostaive прах за инжекционна дисперсия

СТЪПКА А. Визуална проверка и темпериране на флаконите

- Оставете флакона да достигне стайна температура поне за един час. Флаконите могат да се съхраняват при стайна температура (до 25 °C) до 4 часа преди реконституиране.
- Проверете визуално за промяна на цвета и груби дефекти/повреди в запечатването на опаковката (напр. счупвания, натрошено стъкло, разхлабени капачки, липсващи запушалки и др.).
 - Флаконът трябва да съдържа бяло/почти бяло твърдо вещество.

НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ, ако има повреда на опаковката или други дефекти.

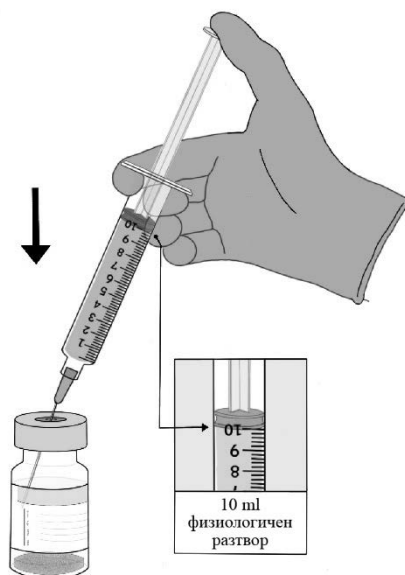
НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ, ако непробитият флакон е бил на стайна температура повече от 4 часа.

СТЪПКА Б. Добавяне на физиологичен разтвор към ваксината

- Реконституирането трябва да се извърши веднага след достигането на подходящата температура.
- Вземете натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (физиологичен разтвор). Като използвате нова стерилна спринцовка 10 ml и игла 23G, изтеглете 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор (0,9%).
- Свалете отчупващата се капачка на флакона.
- Използвайте напоена със спирт кърпичка, за да дезинфекцирате запушалката на флакона.

За да се гарантира, че са добавени 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор (0,9%), спринцовката не трябва да се изважда от флакона по време на стъпки 5-8.

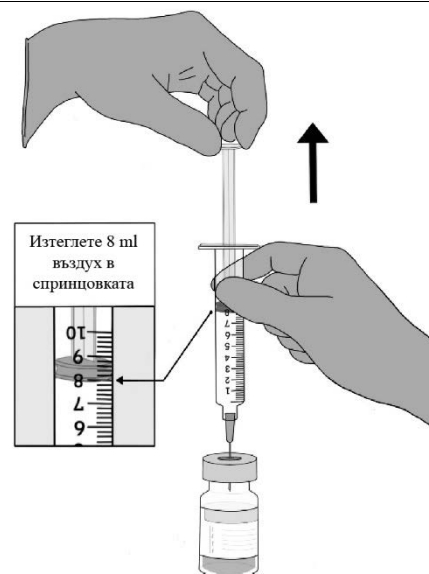
- Пробийте запушалката с иглата на спринцовката с физиологичен разтвор.
 - Запишете датата и часа на първоначалното пробиване на запушалката и часа, в който ваксината трябва да се изхвърли. (Обърнете внимание, че ваксината трябва да се приложи в рамките на 6 часа след пробиването на запушалката.)
- Бавно добавете половината (5 ml) от 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор във флакона по протежение на страничната стена.
- Изравнете налягането във флакона, като изтеглите приблизително 3 ml въздух от флакона в спринцовката с физиологичен разтвор, като държите иглата над течността.
- За второто и третото добавяне на натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор (0,9%) добавете 2 до 3 ml, като насочвате съдържимото на разтвора към вътрешната стена на флакона с продукта.
 - Всяко допълване трябва да бъде последвано от изтегляне на въздух от флакона. Използвайте за целта спринцовката с физиологичен разтвор, за да изравните налягането във флакона. Повторете стъпките, ако е необходимо, за да завършите добавянето на всички 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Не добавяйте повече от 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.



Приготвяне на индивидуални дози Kostaive прах за инжекционна дисперсия 5 микрограма/доза (0,5 ml)

СТЪПКА В. Изравняване на налягането във флакона

1. След като добавянето на натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор (0,9%) приключи, изравнете налягането, преди да извадите иглата от флакона, като изтеглите въздух до делението за 8 ml върху празната спринцовка с физиологичен разтвор.
2. Внимателно регулирайте позицията на иглата, така че да бъде над разтвора (за да избегнете неволно изтегляне на реконституираната ваксина).
3. Извадете от флакона празната спринцовка и иглата, които сте използвали за добавяне на физиологичния разтвор и ги изхвърлете.



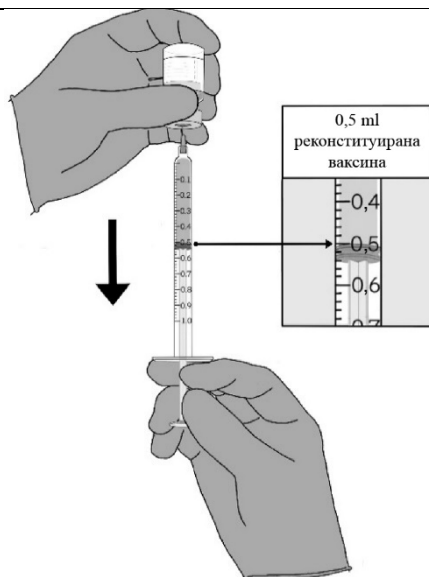
СТЪПКА Г. Смесване и оглеждане на реконституираната ваксина

1. В продължение на поне 1 минута внимателно многократно обръщайте флакона, докато прахът се разтвори напълно.
 - Не разклащайте и не завихряйте течността.
 - Избягвайте образуването на пяна и разпенване.
2. Огледайте флакона с ваксината за наличие на частици и промяна на цвета. Течността трябва да бъде бяла до почти бяла опалесцентна суспензия.
 - НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ, ако забележите частици или промяна на цвета.
3. Флаконът с реконституираната ваксина и напълнените спринцовки трябва да се съхраняват в хладилник или при стайна температура (2 °C до 25 °C) преди приложение и трябва да се използват в рамките на 6 часа от първоначалното пробиване на запушалката.



СТЪПКА Д. Подготовка на спринцовката

1. Като се уверите, че няма въздушни мехурчета, изтеглете 0,5 ml от ваксината, като използвате стерилна спринцовка от 1 ml.
2. Уверете се, че няма въздушни мехурчета.
3. Запишете датата и часа на първоначалното пробиване на запушалката.
 - Всяка напълнена спринцовка ще се използва за една доза.
 - Съхранявайте напълнените спринцовки в хладилник или при стайна температура (2 °C до 25 °C) преди приложение.
 - Всяка спринцовка трябва да се използва възможно най-скоро, но трябва да се използва в рамките на 6 часа след първоначалното пробиване на запушалката.



Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.