

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kostaive prášek pro injekční disperzi
Vakcína sa-mRNA proti onemocnění covid-19

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedná se o vícedávkovou injekční lahvičku, jejíž obsah musí být před použitím rekonstituován.

Jedna injekční lahvička obsahuje 16 dávek po 0,5 ml po rekonstituci pomocí 10 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%); viz body 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 5 mikrogramů zapomeranu, samoreplikující mediátorové RNA (sa-mRNA) proti onemocnění covid-19 (zapouzdřeného v lipidových nanočásticích).

Zapomeran je jednovláknový replikon sa-mRNA s čepičkou na 5' konci, vyráběný *in vitro* nebuněčnou transkripcí z příslušných maticí DNA kódujících replikázu a spike glykoprotein původního kmene SARS-CoV-2 s mutací D614G.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční disperzi

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kostaive je určen k aktivní imunizaci pro prevenci onemocnění covid-19 způsobeného virem SARS-CoV-2 u osob ve věku 18 let a starších.

Použití této vakcíny má být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna dávka 0,5 ml.

U osob, které byly dříve očkovány vakcínou proti onemocnění covid-19, má být přípravek Kostaive podán nejméně 5 měsíců po poslední dávce.

Závažně imunokompromitovaní dospělí

Další dávky mohou být podávány osobám, které jsou závažně imunokompromitované, v souladu s oficiálními doporučeními (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Kostaive u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší lidé

U starších osob ve věku ≥ 60 let není nutná žádná úprava dávky.

Způsob podání

Přípravek Kostaive se musí podávat intramuskulárně po rekonstituci (viz bod 6.6).

Preferovaným místem pro intramuskulární injekci je deltový sval horní části paže.

Doporučuje se použít jehlu s délkou vhodnou pro intramuskulární injekci.

Vakcína se nesmí podávat intravaskulární, subkutánní nebo intradermální injekcí.

Vakcína se nesmí míchat s jinými vakcínami nebo léčivými přípravky ve stejné injekční stříkačce.

Opatření, která je třeba učinit před podáním vakcíny a po něm, viz bod 4.4.

Návod k rekonstituci této vakcíny před jejím podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita a anafylaxe

U přípravku Kostaive byly hlášeny případy hypersenzitivity, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny má být vždy snadno dostupné odpovídající lékařské ošetření a dohled.

Po očkování se doporučuje pečlivé pozorování po dobu nejméně 15 minut. Osobám, u kterých se po předchozí dávce přípravku Kostaive vyskytla anafylaxe, se žádná další dávka vakcíny nemá podávat.

Myokarditida a perikarditida

Po očkování některými jinými vakcínami proti onemocnění covid-19 bylo pozorováno zvýšené riziko myokarditidy a perikarditidy. Tyto stavy se mohou rozvinout během několika dnů a převážně se objevují během 14 dnů. Častěji byly pozorovány u mladších mužů.

Zdravotníci pracovníci si mají všimnout případných známek a příznaků myokarditidy a perikarditidy. Příjemci vakcíny (včetně rodičů nebo pečovatелů) by měli být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví příznaky svědčící pro myokarditidu nebo perikarditidu.

Reakce související s úzkostí

Reakce související s úzkostí, včetně vazovagálních reakcí (synkopy), hyperventilace nebo reakcí souvisejících se stresem, se mohou objevit v souvislosti s očkováním jako psychogenní odpověď na injekci jehly. Mají být zavedeny postupy, které zabrání zranění v důsledku mdlob.

Souběžné onemocnění

U osob trpících akutním závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí má být očkování odloženo. Přítomnost mírné infekce a/nebo zvýšené teploty nemá být důvodem pro odklad očkování.

Trombocytopenie a poruchy koagulace

Stejně jako u jiných intramuskulárních injekcí je třeba vakcínu podávat opatrně osobám, které dostávají antikoagulační léčbu, nebo osobám s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou koagulace (jako je hemofilie), protože po intramuskulárním podání může u těchto osob dojít ke krvácení nebo tvorbě modřin.

Imunokompromitovaní jedinci

Účinnost a bezpečnost vakcíny nebyla hodnocena u imunokompromitovaných jedinců, včetně těch, u nichž je známá diagnóza viru lidské imunodeficiency (HIV) nebo u těch, kteří dostávají imunosupresivní léčbu (viz bod 5.1). Účinnost přípravku Kostaive může být u imunokompromitovaných jedinců nižší.

Omezení účinnosti vakcíny

Stejně jako u jakékoli jiné vakcíny nemusí očkování přípravkem Kostaive chránit všechny příjemce vakcíny. Jedinci nemusí být plně chráněni, dokud neuplyne až 7 dní po očkování.

Pomocné látky se známým účinkem

Draslík

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

Sodík

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Současné podávání přípravku Kostaive s jinými vakcínami nebylo studováno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Kostaive těhotným ženám jsou omezené.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Kostaive v těhotenství má být zváženo pouze tehdy, pokud potenciální přínosy převažují nad jakýmkoli potenciálními riziky pro matku a plod.

Kojení

Nepředpokládají se žádné účinky na kojené novorozence/děti, protože systémová expozice kojící ženy je zanedbatelná. Přípravek Kostaive lze v období kojení podávat.

Fertilita

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kostaive nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé z nežádoucích účinků uvedených v bodě 4.8 však mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Série základního očkování

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) po 1. dávce nebo 2. dávce jsou bolest v místě injekce (49,1 %), citlivost v místě injekce (49,0 %), únava (42,3 %), bolest hlavy (35,4 %), myalgie (30,1 %), zimnice (28,5 %), artralgie (27,2 %), závratě (20,1 %) a pyrexie (10,8 %). Většina nežádoucích účinků byla mírné intenzity a odezněla během několika dnů od očkování. Jeden případ anafylaxe byl hlášen jako související s přípravkem Kostaive (viz bod 4.4).

Posilovací dávka

Celkový bezpečnostní profil účastníků, kteří dostali posilovací dávku přípravku Kostaive, byl podobný jako profil pozorovaný po 2 dávkách (série základního očkování).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedený bezpečnostní profil vychází z údajů ze 2 klinických studií:

- Studie ARCT-154-01, prováděná za účelem vyhodnocení bezpečnosti, imunogenity a účinnosti 2dávkového režimu přípravku Kostaive, zahrnující účastníky ve věku 18 let a starší, kteří dostali alespoň jednu dávku přípravku Kostaive ($n = 8\,807$).
- Studie ARCT-154-J01, prováděná k vyhodnocení bezpečnosti a imunogenity u posilovací imunizace. V této studii byla podána jedna dávka přípravku Kostaive účastníkům ve věku 18 let nebo starším ($n = 420$), kteří předtím dostali 3 dávky registrovaných mRNA vakcín proti onemocnění covid-19 nejméně 3 měsíce před zařazením.

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny podle následujících kategorií frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Třída orgánového systému podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (např. vyrážka, kopřivka, alergická dermatitida, přecitlivělost IV. typu) Anafylaxe	Méně časté Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy Závratě	Velmi časté Velmi časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem Nauzea Zvracení	Časté Časté Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie Myalgie	Velmi časté Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě injekce Citlivost v místě injekce Únava/malátnost Zimnice Pyrexie Otok v místě injekce Indurace v místě injekce Erytém v místě injekce Pruritus v místě injekce	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté Časté Časté Časté

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje monitorování vitálních funkcí a případně symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, vakcíny proti onemocnění covid-19, RNA vakcína, ATC kód: J07BN01

Mechanismus účinku

Kostaive se skládá ze samoreplikující mRNA kódující spike protein SARS-CoV-2, která je zapouzdřená v lipidových nanočásticích. Samoreplikující mRNA je navržena tak, aby po intramuskulární injekci vytvářela další kopie mRNA v hostitelských buňkách, aby se tak dosáhlo zvýšené exprese antigenu spike proteinu. To vede ke zvýšené tvorbě neutralizačních protilátek a buněčné imunitní odpovědi na spike antigen, což přispívá k ochraně proti onemocnění covid-19. Proces samoreplikace mRNA je přechodný a negeneruje infekční částice.

Klinická účinnost

Studie ARCT-154-01 byla randomizovaná, kontrolovaná, pro pozorovatele zaslepená, multicentrická klinická studie provedená u účastníků ve věku 18 let a starších ve Vietnamu v době, kdy dominantní variantou byla delta.

Účinnost byla hodnocena v souboru analýzy mITT, zahrnujícím 15 458 účastníků, 7 762 ve skupině Kostaive (zapomera) a 7 696 ve skupině s placebem.

Randomizace byla stratifikována podle věku (< 60 nebo ≥ 60 let) a u účastníků ve věku < 60 let podle rizika závažného onemocnění covid-19 (účastníků s astmatem, maligním onemocněním, cerebrovaskulárním onemocněním, chronickým onemocněním ledvin/jater/plic, cystickou fibrózou, diabetu mellitu typu 1 nebo 2, kardiovaskulárními stavy, duševním onemocněním, kouřením, plicní fibrózou, Downovým syndromem, obezitou, srpkovitou anémií nebo poruchou způsobenou zneužíváním návykových látek). Všichni účastníci ve věku ≥ 60 let byli považováni za účastníky s vysokým rizikem závažného onemocnění covid-19. Z účastníků, kteří dostávali přípravek Kostaive, mělo 5,5 % (n = 485) závažná základní onemocnění, včetně kardiovaskulárních chorob, diabetu, obezity, jaterních poruch, chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a astmatu. Ze studie byli vyloučeni účastníci, kteří byli imunokompromitováni, včetně těch, kteří měli známou diagnózu viru lidské imunodeficiency (HIV) nebo užívali imunosupresivní léky, a těch, kteří měli předchozí klinickou nebo mikrobiologickou diagnózu covid-19.

Účastníci s již existujícím akutním nebo chronickým onemocněním, včetně účastníků se známou infekcí virem hepatitidy C (HCV) nebo virem hepatitidy B (HBV), byli způsobilí pro zařazení. Demografické a výchozí charakteristiky byly mezi skupinami u jedinců ve 2 věkových kohortách a podle rizikových skupin podobné. Z celkového počtu účastníků, kteří dostávali přípravek Kostaive, bylo 49 % mužů a 51 % žen, 99,6% Asiatů a 0,4 % bylo popsáno jako „jiné“ rasy. V době očkování byl průměrný věk této populace 46,4 let (věkové rozmezí 18–89 let).

Celkovým primárním cílovým parametrem účinnosti byla účinnost vakcíny (vaccine efficacy, VE), definovaná jako první výskyt virologicky potvrzeného onemocnění covid-19 definovaného protokolem s nástupem mezi 36. dnem (7 dní po 2. dávce) a 92. dnem včetně.

U účastníků bez průkazu infekce SARS-CoV-2 před 7. dnem po 2. dávce byla účinnost vakcíny proti potvrzenému onemocnění covid-19, které se vyskytlo nejméně 7 dní po 2. dávce, 56,7 % (95% interval spolehlivosti: 48,8 % až 63,4 %). Počet případů onemocnění covid-19 byl 200 ve skupině Kostaive a 440 ve skupině s placebem. V době primární analýzy účinnosti byli účastníci sledováni s ohledem na symptomatické onemocnění covid-19 po dobu celkem 1 146 osoboroků u přípravku Kostaive a celkem 1 120 osoboroků ve skupině s placebem.

Informace týkající se hodnocení celkové účinnosti vakcíny jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2 Účinnost vakcíny proti virologicky potvrzenému, protokolem definovanému onemocnění covid-19 mezi 36. a 92. dnem – populace modifikovaná podle původního léčebného záměru (MITT)

Podskupina	Kostaive	Placebo	VE % (95% IS) ^a
Všichni účastníci			
N	7 762	7 696	56,7 (48,8–63,4)
Počet potvrzených případů onemocnění covid-19, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Doba sledování ^b (osoboroky)	1 146,2	1 120,2	
Zdraví ≥ 18 až < 60 let			
N	3 882	3 896	49,8 (37,8–59,5)
Počet potvrzených případů onemocnění covid-19, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Doba sledování ^b (osoboroky)	572,1	566,1	
V riziku ≥ 18 až < 60 let			
N	2 519	2 471	69,7 (57,6–78,3)
Počet potvrzených případů onemocnění covid-19, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Doba sledování ^b (osoboroky)	372,9	359,5	
≥ 60 let			

N	1 361	1 329	53,5 (26,8–70,5)
Počet potvrzených případů onemocnění covid-19, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Doba sledování ^b (osoboroky)	201,2	194,5	

Zkratky: IS, interval spolehlivosti; covid-19, onemocnění koronavirem 2019; HR, poměr rizik; N, počet účastníků v riziku; n, počet účastníků s hlášeným případem; RR, relativní riziko; SARS-CoV-2, koronavirus 2 způsobující těžký akutní respirační syndrom; VE, účinnost vakcíny.

mITT (modified intent-to-treat), modifikovaná podle původního léčebného záměru (zahrnuje všechny účastníky, kteří dostali všechny protokolem požadované dávky hodnocené vakcíny (Kostaive nebo placebo) až do časového bodu hodnocení a kteří neměli žádný důkaz infekce virem SARS-CoV-2 1. den nebo až 7 dní po 2. očkování ve studii).

„V riziku“ bylo definováno jako osoby, u kterých se předpokládá vyšší riziko pro rozvoj závažného onemocnění covid-19.

^a VE se počítá podle 1-HR z Coxovy regrese s úpravou pro rizikovou skupinu a region studijního pracoviště nebo podle 1-RR, pokud je počet potvrzených případů ve skupině Kostaive 0.

^b Doba sledování se vztahuje k celkovému počtu osoboroků v riziku pro daný cílový parametr, vyjádřeno v letech.

Účinnost proti závažnému onemocnění covid-19

Byla hodnocena účinnost přípravku Kostaive v prevenci virologicky potvrzeného závažného onemocnění covid-19 včetně úmrtí (tabulka 3). Závažné onemocnění covid-19 zahrnovalo následující: dechová frekvence ≥ 30 za minutu, srdeční frekvence ≥ 125 za minutu, hladina saturace kyslíkem (SpO_2) $\leq 93\%$ na vzduchu v místnosti na úrovni hladiny moře nebo parciální tlak kyslíku v arteriální krvi (PO_2) / kyslík inspirovaný frakčním kyslíkem (FiO_2) < 300 mmHg, respirační selhání (definované jako potřeba kyslíku s vysokým průtokem, neinvazivní ventilace, mechanická ventilace nebo mimotělní membránová oxygenace (ECMO)), šok (definovaný jako systolický krevní tlak < 90 mmHg, diastolický krevní tlak < 60 mmHg, nebo požadavek na vazopresory), významná akutní renální, jaterní nebo neurologická dysfunkce, přijetí na jednotku intenzivní péče, úmrtí. Cílovým parametrem byl první výskyt potvrzeného, protokolem definovaného závažného onemocnění covid-19 s nástupem mezi 36. a 92. dnem včetně.

Tabulka 3 Účinnost vakcíny proti virologicky potvrzenému závažnému onemocnění covid-19 definovanému protokolem mezi 36. a 92. dnem – populace modifikovaná podle původního léčebného záměru (mITT)

Podskupina	Kostaive	Placebo	VE % (95% IS) ^a
Všichni účastníci			
N	7 762	7 696	95,3 (80,5–98,9)
Počet potvrzených případů onemocnění covid-19, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Doba sledování ^b (osoboroky)	1 162,9	1 154,7	
Zdraví ≥ 18 až < 60 let			
N	3 882	3 896	100,0 (NO)
Počet potvrzených případů onemocnění covid-19, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Doba sledování ^b (osoboroky)	582,7	585,8	
V riziku ≥ 18 až < 60 let			
N	2 519	2 471	89,5 (16,8–98,7)
Počet potvrzených případů onemocnění covid-19, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Doba sledování ^b (osoboroky)	376,9	370,9	
≥ 60 let			
N	1 361	1 329	94,4 (58,2-99,3)
Počet potvrzených případů onemocnění covid-19, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	

Doba sledování ^b (osoboroky)	203,4	197,9	
---	-------	-------	--

Zkratky: IS, interval spolehlivosti; covid-19, onemocnění koronavirem 2019; HR, poměr rizik; N, počet účastníků v riziku; n, počet účastníků s hlášeným případem; NO, nelze odhadnout, RR, relativní riziko; SARS-CoV-2, koronavirus 2 způsobující těžký akutní respirační syndrom; VE, účinnost vakcíny.

mITT, modifikovaná podle původního léčebného záměru (zahrnuje všechny účastníky, kteří dostali všechny protokolem požadované dávky hodnocené vakcíny (Kostaive nebo placebo) až do časového bodu hodnocení a kteří neměli žádný důkaz infekce SARS-CoV-2 1. den nebo až 7 dní po 2. očkování ve studii)

^a VE se počítá podle 1-HR z Coxovy regrese s úpravou pro rizikovou skupinu a region studijního pracoviště nebo podle 1-RR, pokud je počet potvrzených případů ve skupině Kostaive 0.

^b Doba sledování se vztahuje k celkovému počtu osoboroků v riziku pro daný cílový parametr, vyjádřeno v letech.

Imunogenita u účastníků ve věku 18 let a starších po posilovací dávce

Hodnocení imunogenity vakcíny podávané jako posilovací dávka je založeno na výsledcích studie ARCT-154-J01 prováděné v Japonsku, která porovnávala imunitní odpověď, která následovala po posilovací dávce přípravku Kostaive (zapomeraan), s odpovědí na posilovací dávku komparátoru (tozinameran, BNT162b2) u dospělých jedinců, kteří dříve dostali sérii základního očkování a 1 posilovací dávku s registrovanými mRNA vakcínami proti onemocnění covid-19. V této studii byla imunogenita hodnocena pomocí virus-neutralizačního testu proti původnímu kmenu viru SARS-CoV-2 a variantě Omikron BA.4/5.

Primárním cílem studie ARCT-154-J01 bylo prokázat noninferioritu přípravku Kostaive ve srovnání se vakcínou, která sloužila jako komparátor, z hlediska poměru geometrických průměrných titrů (geometric mean titre, GMT) protilátke a rozdílu v míře sérologické odpovědi (seroresponse rate, SRR) proti původnímu kmenu viru SARS-CoV-2 29. den po očkování. V případě prokázání noninferiority pro původní kmen bylo třeba provést podobné testování pro variantu Omikron BA.4/5. Když byla prokázána tato druhá non-inferiorita, byla testována superiorita přípravku Kostaive oproti komparátoru pro variantu Omikron BA.4/5. Bylo také provedeno další testování GMT po dobu až 6 měsíců k posouzení trvání protilátkové odpovědi.

Do studie bylo zařazeno celkem 828 účastníků, kteří byli randomizováni (1:1) do skupiny s přípravkem Kostaive a vakcínou sloužící jako komparátor. V době očkování byl průměrný věk 48 let (věkové rozmezí 18–77 let). Z 828 účastníků, kteří byli randomizováni a dostali hodnocenou vakcínu, bylo 759 účastníků zařazeno do souboru podle protokolu 1 (PPS-1), což byl analytický soubor pro primární cílový parametr imunogenity.

Výsledky studie ARCT-154-J01 jsou uvedeny v tabulce 4. Jeden měsíc po očkování prokázal přípravek Kostaive non-inferioritu oproti vakcíně-komparátoru proti původnímu kmenu viru SARS-CoV-2 a superioritu proti variantě Omikron BA.4/5. Dlouhodobá data týkající se imunogenity ukázala, že neutralizační protilátky přetrvávaly, přičemž u obou kmenů byly zjištěny 3 a 6 měsíců po očkování přibližně 2násobně vyšší GMT pro přípravek Kostaive ve srovnání s vakcínou-komparátorem.

Tabulka 4 Souhrn imunitní odpovědi proti původnímu kmenu viru SARS-CoV-2 a variantě Omikron BA.4/5 až 6 měsíců po podání posilovací dávky

Kmen	Časový bod Cílový parametr	GMT / SRR (95% IS)				Poměr GMT / Rozdíl SRR (95% IS)
		n ^a	Kostaive	n ^a	Komparátor*	
Původní kmen (Wuhan-Hu-1)	Před očkováním GMT	385	813 (716; 924)	374	866 (755; 993)	0,94 (0,78; 1,13)
	1 měsíc GMT	385	5 641 (4 321; 7 363)	374	3 934 (2 993; 5 169)	1,43 ^b (1,26; 1,63)
	1 měsíc SRR	385	65,2 (60,2; 69,9)	374	51,6 (46,4; 56,8)	13,6 ^b (6,8; 20,5)
	3 měsíce GMT	369	5 928 (5 414; 6 491)	356	2 899 (2 648; 3 175)	2,04 ^c (1,80; 2,32)
	6 měsíců GMT	332	4 119 (3 723; 4 557)	313	1 861 (1 667; 2 078)	2,21 ^c (1,91; 2,57)

Omikron BA.4/5	Před očkováním GMT	385	275 (227; 335)	374	292 (236; 360)	0,94 (0,71; 1,26)
	1 měsíc GMT	385	2 551 (1 687; 3 859)	374	1 958 (1 281; 2 993)	1,30 ^d (1,07; 1,58)
	1 měsíc SRR	385	69,9 (65,0; 74,4)	374	58,0 (52,8; 63,1)	11,6 ^d (4,9; 18,3)
	3 měsíce GMT	369	1 892 (1 646; 2 175)	356	888 (764; 1 031)	2,13 ^c (1,74; 2,61)
	6 měsíců GMT	332	1 119 (960; 1 305)	313	495 (413; 595)	2,26 ^c (1,78; 2,86)

Zkratky: IS, interval spolehlivosti; GMT, geometrický průměrný titr; virus SARS-CoV-2, koronavirus způsobující těžký akutní respirační syndrom; SRR, míra sérologické odpovědi.

Logaritmicky transformovaná hodnota titru neutralizačních protilátek pro 29. den (1 měsíc) byla analyzována pomocí modelu analýzy kovariance (ANCOVA). Jako faktory předem specifikované v protokolu byly použity pohlaví a období od posledního (3.) očkování (< 5 měsíců, ≥ 5 měsíců). GMT ve výchozím stavu, ve 3 a 6 měsících nejsou upraveny.

Pokud je naměřený titr protilátky pod dolní mezí stanovitelnosti, byla hodnota imputována jako 1/2 meze stanovitelnosti.

Sérologická odpověď je definována jako nejméně 4násobné zvýšení titrů neutralizačních protilátek po posilovací dávce oproti výchozímu titru nebo oproti polovině dolní meze stanovitelnosti, pokud byl titr ve výchozím stavu nedetekovatelný.

^a n = počet účastníků s platnými výsledky testu pro konkrétní test v daném časovém bodě odběru vzorků.

^b Byla splněna předem specifikovaná kritéria pro non-inferioritu: dolní mez (lower limit, LL) 95% intervalu spolehlivosti (IS) pro poměr GMT (Kostaive/komparátor) překračuje 0,67 a LL 95% IS pro rozdíl v SRR (Kostaive minus komparátor) překračuje -10 %. Test superiority pro původní kmen nebyl předem specifikován. Analýza byla provedena v PPS-1.

^c Analýza byla provedena v PPS-1-ic, modifikované verzi z PPS-1, ve které byli ze všech následných analýz imunogenity vyloučeni účastníci s pozitivním testem na protilátky proti nukleokapsidovému antigenu.

^d Byla splněna předem specifikovaná kritéria pro non-inferioritu i superioritu. Kritéria superiority: LL 95% IS pro poměr GMT překračuje 1,0 a LL 95% IS pro rozdíl SRR překračuje 0 %. Analýza byla provedena v PPS-1.

* Komparátor: tozinameran (BNT162b2)

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Kostaive u všech podskupin pediatrické populace v prevenci covid-19 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nevztahuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Obecná toxicita

Byla provedena obecná studie toxicity přípravku Kostaive u králíků (intramuskulární podání celkem 3 dávek, z nichž každá překročila lidskou dávku, jednou za 2 týdny).

Bylo pozorováno přechodné zvýšení průměrné tělesné teploty (zvýšení až o ~1,7 °C), změny laboratorních vyšetření (změny erytrodních buněk odpovídající snížené erytropoéze při zánětu, minimálně nebo mírně snížený počet krevních destiček, minimálně zvýšený počet neutrofilů a/nebo monocytů, mírně nebo středně zvýšený fibrinogen, a minimálně zvýšený globulin a/nebo minimálně snížený sérový albumin a zvýšení sérových cytokinů), a také zánětlivé nálezy ve slezině a lymfatických uzlinách (zvýšené množství lymfocytů), konzistentní se zánětlivou odpovědí.

Genotoxicita/karcinogenita

Studie genotoxicity ani karcinogenity nebyly provedeny. Neočekává se, že by složky vakcíny (lipidy a mRNA) měly genotoxický potenciál.

Reprodukční toxicita

Reprodukční a vývojová toxicita byly zkoumány u králíků v kombinované studii fertility, embryofetálního a postnatálního vývoje, kde byly samice králíků intramuskulárně očkovány před pářením a během gestace (v rozmezí mezi 28. dne před pářením a 28. dnem gestace dostaly 5 dávek vakcíny, z nichž každá přesáhla lidskou dávku). Odpovědi v podobě neutralizačních protilátek proti viru SARS-CoV-2 byly přítomny u mateřských zvířat před pářením do konce studie v 28. den gestace i u plodů a potomků, což svědčí pro placentární přenos mateřských protilátek.

Nebyly zaznamenány žádné účinky související s vakcínou na ženskou fertilitu, vývoj embrya a plodu nebo postnatální růst a vývoj. Nejsou k dispozici žádné údaje o přípravku Kostaive, pokud jde o vylučování do mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Di(pentadekan-8-yl)-4,4'-(((3-(dimethylamino)propyl)thio)karbonyl)azanediyl)dibutyrát (ATX-126)

Cholesterol

Kolfosceryl-stearát (DSPC)

Methoxymakrogol 2000 dimyristoylglycerol (PEG2000-DMG)

Sacharóza

Kalium-sorbát

Chlorid sodný

Trometamol

Poloxamer 188 (obsahuje antioxidant butylhydroxytoluen)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tato vakcína mísená s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky při -15 °C až -25 °C.

Injekční lahvičky lze před rekonstitucí uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 4 hodin.

Rekonstituovaný léčivý přípravek

Po přípravě musí být rekonstituovaná vakcína v injekční lahvičce před podáním uchovávána v chladničce nebo při pokojové teplotě (2 °C až 25 °C) a musí být podána do 6 hodin od počátečního propíchnutí zátky injekční lahvičky.

Po rozmrazení nebo rekonstituci se vakcína nesmí znovu zmrazovat.

Chemická a fyzikální stabilita po rozmrazení a rekonstituci byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě 2 °C až 25 °C a zahrnuje přepravu během této doby. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po propíchnutí zátky injekční lahvičky pro rekonstituci vakcíny uchováván maximálně 6 hodin v chladničce nebo při pokojové teplotě (2 °C až 25 °C). Pokud bude přípravek uchováván od rozmrazení a rekonstituce do použití jinou dobu a za jiných podmínek, je to v odpovědnosti uživatele.

Po 6 hodinách je třeba rekonstituovanou vakcínu zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v mrazničce při teplotě -15 °C až -25 °C. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení a rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek obsažený v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (brombutylová pryž) a plastovým odtrhovacím víčkem s uzávěrem (hliníkové těsnění).

Každá vícedávková injekční lahvička obsahuje 16 dávek po 0,5 ml; viz bod 6.6.

Velikost balení: 20 vícedávkových injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro zacházení s přípravkem

Vakcínu má připravit zdravotnický pracovník aseptickými technikami, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

K rekonstituci používejte POUZE 10 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo ekvivalentního roztoku.

Po rekonstituci je vakcína bílá až téměř bílá opalizující suspenze (pH: 7,5 – 8,5); osmolalita: 300 – 400 mosm/kg.

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 16 dávek po 0,5 ml.

Natáhněte 0,5 ml vakcíny do injekčních stříkaček pro individuální použití.

- Každá dávka musí obsahovat 0,5 ml rekonstituované injekční disperze.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,5 ml, zbytek nepodávejte. Místo toho injekční lahvičku a zbývající objem zlikvidujte.
- Přebytké množství vakcíny z více injekčních lahviček se nesmí směšovat.
- Po přípravě musí být naplněné injekční stříkačky před podáním (včetně přepravy během této doby) uchovávány v chladničce nebo při pokojové teplotě (2 °C až 25 °C) a musí být podány do 6 hodin od počátečního propíchnutí zátky injekční lahvičky.
- Po 6 hodinách je třeba rekonstituovanou vakcínu zlikvidovat.

Příprava jednotlivých dávek přípravku Kostaive prášek pro injekční disperzi

KROK A. Vizuální kontrola a vyrovnání teploty injekčních lahviček

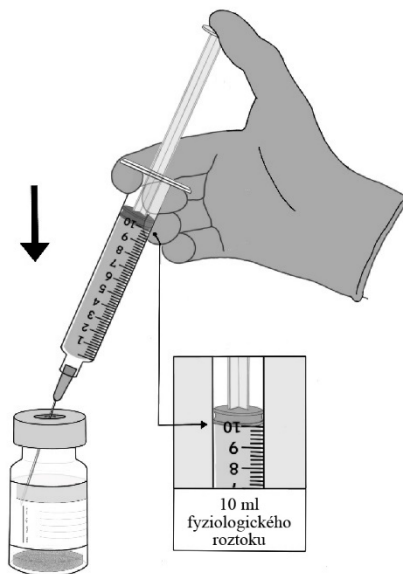
1. Injekční lahvičku nechte nejméně jednu hodinu stát při pokojové teplotě. Injekční lahvičky lze před rekonstitucí uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 4 hodin.
2. Vizuálně zkontrolujte, zda nedošlo ke změně barvy a hrubým vadám/poškození injekční lahvičky s uzávěrem (např. praskliny, uštípnuté sklo, volné víčko, chybějící zátka atd.).
 - Injekční lahvička musí obsahovat bílou/téměř bílou pevnou látku.

NEPOUŽÍVEJTE, pokud je injekční lahvička poškozená nebo má jiné vady.

NEPOUŽÍVEJTE, pokud je nepropíchnutá injekční lahvička při pokojové teplotě déle než 4 hodiny.

KROK B. Přidání fyziologického roztoku k vakcíně

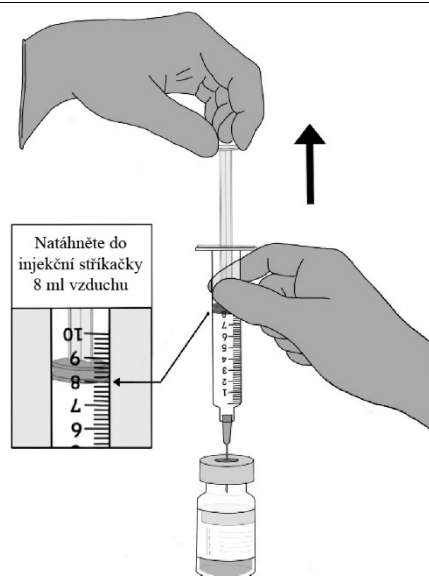
1. Rekonstituce má být provedena ihned po úplném vyrovnání teploty.
 2. Získejte injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (fyziologický roztok). Pomocí nové sterilní 10ml injekční stříkačky a jehly 23G natáhněte 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
 3. Sejměte odtrhovací víčko injekční lahvičky.
 4. Na zátku injekční lahvičky použijte alkoholový tampon.
- Aby bylo zajištěno přidání 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), během kroků 5–8 nevyjímáte injekční stříkačku z injekční lahvičky.
5. Propíchněte zátku jehlou injekční stříkačky s fyziologickým roztokem.
 - Zaznamenejte datum a čas počátečního propíchnutí zátky a čas, kdy se má vakcína zlikvidovat. (Vezměte prosím na vědomí, že vakcína musí být podána do 6 hodin od propíchnutí zátky.)
 6. Pomalu přidejte polovinu (5 ml) z 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky podél boční stěny.
 7. Vyrovnajte tlak v injekční lahvičce tak, že natáhnete přibližně 3 ml vzduchu z injekční lahvičky do injekční stříkačky s fyziologickým roztokem, přičemž budete udržovat jehlu nad tekutinou.
 8. Při druhém a třetím přidání injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) přidejte 2 až 3 ml, přičemž tok roztoku směřujte na vnitřní stěnu injekční lahvičky s přípravkem.
 - Po každém přidání odstraňte vzduch z injekční lahvičky pomocí injekční stříkačky s fyziologickým roztokem, abyste vyrovnali tlak v injekční lahvičce. Podle potřeby tyto kroky opakujte, abyste přidali celých 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Nepřidávejte více než 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).



Příprava jednotlivých dávek přípravku Kostaive prášek pro injekční disperzi

KROK C. Vyrovnějte tlak v injekční lahvičce

1. Po dokončení přidání injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), než vyjmete z injekční lahvičky jehlu, vyrovnějte tlak tím, že natáhnete vzduch k 8ml rysce prázdné injekční stříkačky od fyziologického roztoku.
2. Dbejte na to, abyste upravili polohu jehly tak, aby byla nad roztokem (aby nedošlo k nechtěnému natažení rekonstituované vakcíny).
3. Vyjměte prázdnou injekční stříkačku od fyziologického roztoku a jehlu z injekční lahvičky a zlikvidujte je.



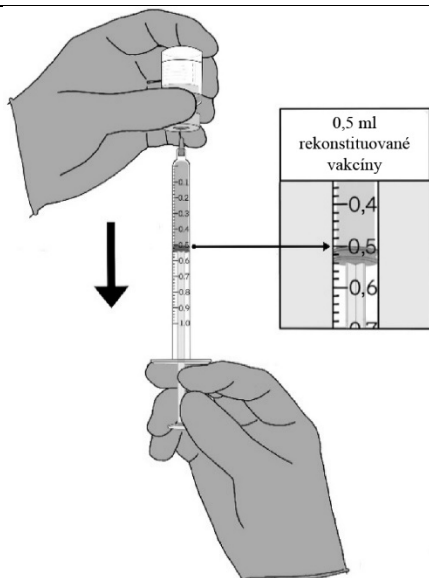
KROK D. Rekonstituovanou vakcínu promíchejte a vizuálně zkontrolujte

1. Injekční lahvičku opatrně opakovaně převracejte po dobu nejméně 1. minuty, dokud se pevná látka zcela nerekonstituuje.
 - Netřepejte ani nemíchejte na vortexu.
 - Vyhněte se pění.
2. Vizuálně zkontrolujte injekční lahvičku s vakcínou, zda neobsahuje částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Tekutina by měla být bílá až téměř bílá opalizující suspenze.
 - NEPOUŽÍVEJTE, pokud si všimnete částic nebo změny barvy.
3. Rekonstituovaná vakcína v injekční lahvičce nebo naplněné injekční stříkačky musí být před podáním uchovávány v chladničce nebo při pokojové teplotě (2 °C až 25 °C) a musí být použity do 6 hodin od počátečního propíchnutí zátky.



KROK E. Příprava injekční stříkačky

1. Ujistěte se, že nejsou přítomny vzduchové bubliny, natáhněte 0,5 ml vakcíny sterilní 1ml injekční stříkačkou.
2. Zaznamenejte datum a čas počátečního propíchnutí zátky.
 - Každá naplněná injekční stříkačka bude použita pro jednu dávku.
 - Naplněné injekční stříkačky před podáním uchovávejte v chladničce nebo při pokojové teplotě (2 °C až 25 °C).
 - Každá injekční stříkačka má být použita co nejdříve, ale musí být použita do 6 hodin od počátečního propíchnutí zátky.



Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Arcturus Therapeutics Europe B.V.
Claude Debussylaan 10
1082 MD Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1873/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kostaive prášek pro injekční disperzi
Vakcína sa-mRNA proti onemocnění covid-19
zapomeran

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 16 dávek po 0,5 ml.
Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 5 mikrogramů zapomeranu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Lipid ATX-126, cholesterol, kolfosceryl-stearát (DSPC), methoxymakrogol 2000 dimyristoylglycerol (PEG2000-DMG), sacharóza, kalium-sorbát, chlorid sodný, trometamol, poloxamer 188.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční disperzi
20 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neotevřenou injekční lahvičku uchovávejte v mrazničce při teplotě -15 °C až -25 °C v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rekonstituci vakcínu uchovávejte při teplotě 2 °C až 25 °C a **použijte do 6 hodin.**

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Arcturus Therapeutics Europe B.V.
Claude Debussylaan 10
1082 MD Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1873/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK VÍCEDÁVKOVÉ INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kostaive prášek pro injekční disperzi
Vakcína sa-mRNA proti onemocnění covid-19
zapomeran

i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intramuskulární injekce

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Po rekonstituci 16 dávek po 0,5 ml

6. JINÉ

Datum/čas likvidace:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Kostaive prášek pro injekční disperzi Vakcína sa-mRNA proti onemocnění covid-19 zapomeran

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než tuto vakcínu dostanete, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kostaive a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Kostaive podán
3. Jak se přípravek Kostaive podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kostaive uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kostaive a k čemu se používá

Přípravek Kostaive je vakcína, která pomáhá chránit dospělé osoby ve věku 18 let a starší proti onemocnění covid-19 způsobenému virem SARS-CoV-2.

Přípravek Kostaive působí tak, že připravuje tělo na obranu proti onemocnění covid-19. Obsahuje molekulu zvanou sa-mRNA, která obsahuje pokyny pro vytváření kopií spike proteinu. To je protein na povrchu viru SARS-CoV-2, který virus potřebuje, aby mohl vstoupit do buněk těla.

Když je člověku podána vakcína, některé jeho buňky přečtou pokyny ze sa-mRNA a dočasně produkují spike protein. Imunitní systém člověka pak rozpozná protein jako cizorodý a vytvoří protilátky a aktivuje T buňky (bílé krvinky), aby tento protein napadaly.

Pokud se později člověk dostane do kontaktu s virem SARS-CoV-2, jeho imunitní systém tento protein rozpozná a bude připraven bránit před ním tělo.

Vzhledem k tomu, že přípravek Kostaive neobsahuje k vyvolání imunity virus, nemůže Vám způsobit onemocnění covid-19.

Použití této vakcíny má být v souladu s oficiálními doporučeními.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Kostaive podán

Tato vakcína se nesmí podávat

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku této vakcíny (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním vakcíny se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste někdy měl(a) závažnou alergickou reakci nebo dýchací potíže po jakékoli jiné injekci vakcíny nebo po podání přípravku Kostaive v minulosti,
- jste z procesu očkování nervózní nebo jste někdy po jakékoli injekci jehly omdlel(a),
- máte vysokou horečku nebo závažnou infekci – ale pokud máte mírnou horečku nebo infekci horních cest dýchacích, jako je nachlazení, možná budete moci očkování podstoupit,
- máte problém s krvácením, snadno se Vám tvoří modřiny nebo užíváte lék k prevenci krevních sraženin,
- máte oslabený imunitní systém v důsledku onemocnění, jako je infekce virem HIV, nebo léku, jako je kortikosteroid, který ovlivňuje imunitní systém.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Kostaive podán.

Po očkování jinými vakcínami proti onemocnění covid-19 existuje zvýšené riziko myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu výstelky kolem srdce). Tyto stavy se mohou rozvinout již během několika dnů po očkování a převážně se objevují během 14 dnů. Po očkování byste si měli dávat pozor na případné známky myokarditidy (zánětu srdečního svalu) a perikarditidy (zánětu osrdečníku), jako je dušnost, bušení srdce a bolest na hrudi, a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud k nim dojde.

Děti a dospívající

Přípravek Kostaive se nedoporučuje pro děti mladší 18 let. V současné době není dostatek dostupných údajů o užívání přípravku Kostaive u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Kostaive

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, nebo pokud jste nedávno dostal(a) jakoukoli jinou vakcínu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než Vám bude tato vakcína podána.

Údaje o podávání této vakcíny těhotným ženám jsou omezené.

Přípravek Kostaive lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé z nežádoucích účinků přípravku Kostaive uvedených v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky) mohou dočasně snížit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Než budete řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje, počkejte, dokud jakékoli účinky vakcíny neodezní.

Přípravek Kostaive obsahuje draslík a sodík

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol draslíku (39 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“. Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Kostaive podává

Přípravek Kostaive se podává v jedné injekci o objemu 0,5 ml do svalu horní části paže.

Pokud jste byl(a) dříve očkován(a) vakcínou proti onemocnění covid-19, měl(a) byste dostat dávku přípravku Kostaive nejméně 5 měsíců po poslední dávce.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání přípravku Kostaive, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi vzácné nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 osobu z 10 000

- anafylaxe (náhlá, závažná alergická reakce s příznaky, které zahrnují dýchací obtíže, otok, točení hlavy, rychlý srdeční tep, pocení a ztrátu vědomí)

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z příznaků anafylaxe, vyhledejte **neodkladnou** lékařskou pomoc.

Pokud se u Vás objeví jakékoli jiné nežádoucí účinky, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Mohou zahrnovat:

Velmi časté nežádoucí účinky: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- bolest v místě injekce
- citlivost v místě injekce
- pocit únavy (vyčerpání)
- třesavka
- horečka
- bolest kloubů (artralgie)
- bolest svalů (myalgie)
- bolest hlavy
- pocit závratě.

Časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- průjem
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- ztvrdnutí kůže v místě injekce
- otok v místě injekce
- zarudnutí v místě injekce
- svědění kůže v místě injekce.

Méně časté nežádoucí účinky: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- alergické reakce (kopřivka a/nebo vyrážka).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti této vakcíny.

5. Jak přípravek Kostaive uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Následující informace o uchovávání, době použitelnosti, použití a manipulaci jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky uchovávejte v mrazničce při teplotě -15 °C až -25 °C. Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Injekční lahvičky lze před rekonstitucí uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 4 hodin.

Po přípravě musí být rekonstituovaná vakcína v injekční lahvičce nebo naplněné injekční stříkačky před podáním (včetně přepravy) uchovávány v chladničce nebo při pokojové teplotě (2 °C až 25 °C) a musí být podány do 6 hodin od počátečního propíchnutí zátky přípravku.

S injekčními lahvičkami, jejichž teplota je vyrovnaná s okolím, lze zacházet za světelných podmínek, které jsou v místnosti.

Po rozmrazení nebo rekonstituci se vakcína nesmí znovu zmrazovat.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kostaive obsahuje

- Léčivou látkou je samoreplikující mediátorová RNA (sa-mRNA) zvaná zapomeran.
- Jedná se o vícedávkovou injekční lahvičku, která po rekonstituci obsahuje 16 dávek po 0,5 ml.
- Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 5 mikrogramů zapomeranu (zapouzdřeného v lipidových nanočásticích).
- Dalšími složkami jsou: di(pentadekan-8-yl)-4,4'(((3(dimethylamino)propyl)thio)karbonyl)azandiyl)dibutyrát (ATX-126), cholesterol, kolfosceryl-stearát (DSPC), methoxymakrogol 2000 dimyristoylglycerol (PEG2000-DMG), sacharóza, kalium-sorbát, chlorid sodný, trometamol a poloxamer 188 (obsahuje antioxidant butylhydroxytoluen).
Viz bod 2 „Přípravek Kostaive obsahuje draslík a sodík“.

Jak přípravek Kostaive vypadá a co obsahuje toto balení

Kostaive je bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek/koláč dodávaný ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou a hliníkovým těsněním.

Po rekonstituci je vakcína bílá až téměř bílá opalizující suspenze (pH: 7,5 – 8,5). Jedna injekční lahvička obsahuje 16 dávek po 0,5 ml.

Velikost balení: 20 vícedávkových injekčních lahviček

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Arcturus Therapeutics Europe B.V.
Claude Debussylaan 10
1082 MD, Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Jedna dávka 0,5 ml.

U osob, které byly dříve očkovány vakcínou proti onemocnění covid-19, má být přípravek Kostaive podán nejméně 5 měsíců po poslední dávce.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pokyny pro zacházení s přípravkem

Přípravek Kostaive má připravit zdravotnický pracovník aseptickou technikou, aby byla zajištěna sterilita připravené disperze.

- K rekonstituci používejte POUZE 10 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 16 dávek po 0,5 ml.

Natáhněte 0,5 ml vakcíny do injekčních stříkaček pro individuální použití.

- Jedna dávka musí obsahovat 0,5 ml rekonstituovaného přípravku Kostaive.
- Pokud množství vakcíny zbývající v injekční lahvičce nemůže poskytnout plnou dávku 0,5 ml, zbytek nepodávejte. Místo toho injekční lahvičku a zbývající objem zlikvidujte.
- Nekombinujte přebytečnou vakcínu z více injekčních lahviček.
- Po přípravě musí být naplněné injekční stříkačky před podáním (včetně přepravy během této doby) uchovávány v chladničce nebo při pokojové teplotě (2 °C až 25 °C) a musí být podány do 6 hodin od počátečního propíchnutí zátky injekční lahvičky.
- Po 6 hodinách je třeba rekonstituovanou vakcínu zlikvidovat.

Příprava jednotlivých dávek přípravku Kostaive prášek pro injekční disperzi

KROK A. Vizuální kontrola a vyrovnaní teploty injekčních lahviček

1. Injekční lahvičku nechte nejméně jednu hodinu stát při pokojové teplotě. Injekční lahvičky lze před rekonstitucí uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 4 hodin.
2. Vizuálně zkontrolujte, zda nedošlo ke změně barvy a hrubým vadám/poškození injekční lahvičky a uzávěrem (např. praskliny, uštípnuté sklo, volné víčko, chybějící zátky atd.).
 - Injekční lahvička musí obsahovat bílou/téměř bílou pevnou látku.

NEPOUŽÍVEJTE, pokud je injekční lahvička poškozená nebo má jiné vady.

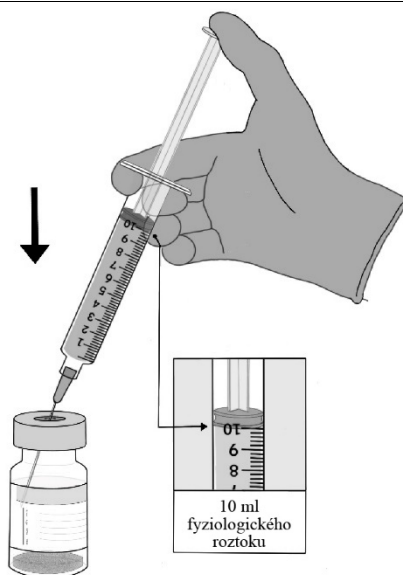
NEPOUŽÍVEJTE, pokud je nepropíchnutá injekční lahvička při pokojové teplotě déle než 4 hodiny.

KROK B. Přidání fyziologického roztoku k vakcíně

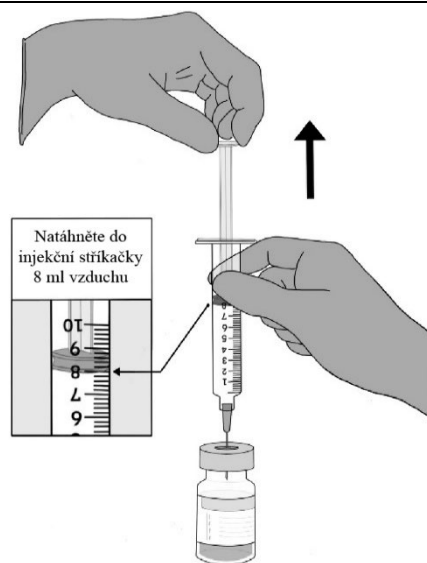
1. Rekonstituce má být provedena ihned po úplném vyrovnání teploty.
2. Získejte injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (fyziologický roztok). Pomocí nové sterilní 10ml injekční stříkačky a jehly 23G natáhněte 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
3. Sejměte odtrhovací víčko injekční lahvičky.
4. Na zátku injekční lahvičky použijte alkoholový tampon.

Aby bylo zajištěno přidání 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), během kroků 5–8 nevyjímajte injekční stříkačku z injekční lahvičky.

5. Propíchněte zátku jehlou injekční stříkačky s fyziologickým roztokem.
 - Zaznamenejte datum a čas počátečního propíchnutí zátky a čas, kdy se má vakcína zlikvidovat. (Vezměte prosím na vědomí, že vakcína musí být podána do 6 hodin od propíchnutí zátky.)
6. Pomalu přidejte polovinu (5 ml) z 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky podél boční stěny.
7. Vyrovnajte tlak v injekční lahvičce tak, že natáhnete přibližně 3 ml vzduchu z injekční lahvičky do injekční stříkačky s fyziologickým roztokem, přičemž budete udržovat jehlu nad tekutinou.
8. Při druhém a třetím přidání injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) přidejte 2 až 3 ml, přičemž tok roztoku směřujte na vnitřní stěnu injekční lahvičky s přípravkem.
 - Po každém přidání odstraňte vzduch z injekční lahvičky pomocí injekční stříkačky s fyziologickým roztokem, abyste vyrovnali tlak v injekční lahvičce. Podle potřeby tyto kroky opakujte, abyste přidali celých 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Nepřidávejte více než 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

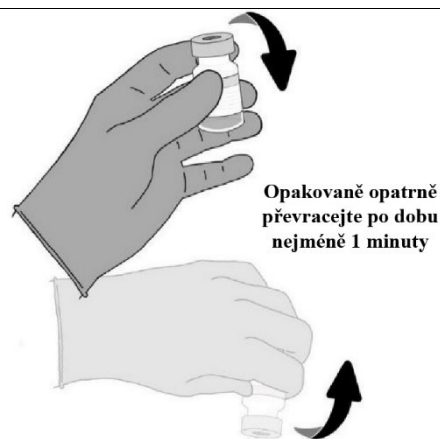
**Příprava jednotlivých dávek přípravku Kostaive 5 mikrogramů/dávku (0,5 ml) prášku pro injekční disperzi****KROK C. Vyrovnajte tlak v injekční lahvičce**

1. Po dokončení přidání injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), než vyjmete z injekční lahvičky jehlu, vyrovnajte tlak tím, že natáhnete vzduch k 8ml rysce prázdné injekční stříkačky od fyziologického roztoku.
2. Dbejte na to, abyste upravili polohu jehly tak, aby byla nad roztokem (aby nedošlo k nechtěnému natažení rekonstituované vakcíny).
3. Vyměte prázdnou injekční stříkačku od fyziologického roztoku a jehlu z injekční lahvičky a zlikvidujte je.

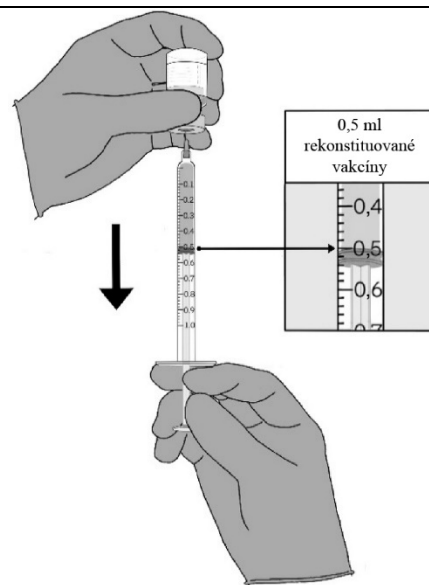


KROK D. Rekonstituovanou vakcínu promíchejte a vizuálně zkontrolujte

1. Injekční lahvičku opatrně opakovaně převracejte po dobu nejméně 1. minuty, dokud se pevná látka zcela nerekonstituuje.
 - Netřepejte ani nemíchejte na vortexu.
 - Vyhněte se pění.
2. Vizuálně zkontrolujte injekční lahvičku s vakcínou, zda neobsahuje částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Tekutina by měla být bílá až téměř bílá opalizující suspenze.
 - NEPOUŽÍVEJTE, pokud si všimnete částic nebo změny barvy.
3. Rekonstituovaná vakcína v injekční lahvičce nebo naplněné injekční stříkačce musí být před podáním uchovávány v chladničce nebo při pokojové teplotě (2 °C až 25 °C) a musí být použity do 6 hodin od počátečního propíchnutí zátky.

**KROK E. Příprava injekční stříkačky**

1. Ujistěte se, že nejsou přítomny vzduchové bubliny, natáhněte 0,5 ml vakcíny sterilní 1ml injekční stříkačkou.
2. Ujistěte se, že nejsou přítomny vzduchové bubliny.
3. Zaznamenejte datum a čas počátečního propíchnutí zátky.
 - Každá naplněná injekční stříkačka bude použita pro jednu dávku.
 - Naplněné injekční stříkačky před podáním uchovávejte v chladničce nebo při pokojové teplotě (2 °C až 25 °C).
 - Každá injekční stříkačka má být použita co nejdříve, ale musí být použita do 6 hodin od počátečního propíchnutí zátky.

**Likvidace**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.