

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Kostaive polvo para dispersión inyectable  
Vacuna de ARNm-aa contra la COVID-19

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Se trata de un vial multidosis y debe reconstituirse antes de su uso.

Un vial contiene 16 dosis de 0,5 ml después de la reconstitución con 10 ml de solución inyectable estéril de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %); ver secciones 4.2 y 6.6.

Una dosis (0,5 ml) contiene 5 microgramos de zapomerán, un ARN mensajero autoamplificado (ARNm-aa) de COVID-19 (encapsulado en nanopartículas lipídicas).

Zapomerán es un replicón de ARNm-aa con caperuza en 5' de cadena sencilla que se produce mediante transcripción *in vitro* acelular a partir del molde de ADN correspondiente que codifica una replicasa y la glucoproteína espicular de la cepa ancestral de SARS-CoV-2 con la mutación D614G.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para dispersión inyectable

Torta o polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Kostaive está indicado para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 en personas de 18 años o más.

El uso de esta vacuna debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

Una dosis única de 0,5 ml.

En el caso de las personas que hayan sido vacunadas previamente con una vacuna contra la COVID-19, Kostaive debe administrarse al menos 5 meses después de la dosis más reciente.

#### *Adultos gravemente inmunodeprimidos*

Se pueden administrar dosis adicionales a personas inmunodeprimidas graves de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver sección 4.4).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kostaive en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

### *Personas de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada  $\geq 60$  años.

### Forma de administración

Kostaive debe administrarse por vía intramuscular después de la reconstitución (ver sección 6.6).

El lugar preferido para la inyección intramuscular es el músculo deltoides de la parte superior del brazo.

Se recomienda el uso de una aguja de longitud adecuada para la inyección intramuscular.

La vacuna no debe inyectarse por vía intravascular, subcutánea ni intradérmica.

La vacuna no debe mezclarse con ninguna otra vacuna o medicamento en la misma jeringa.

Para consultar las precauciones que deben tomarse antes y después de administrar la vacuna, ver sección 4.4.

Para consultar las instrucciones de reconstitución de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### Hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, con Kostaive (ver sección 4.8). Siempre se debe disponer de un tratamiento médico adecuado y supervisión en caso de reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una estrecha observación durante al menos 15 minutos después de la vacunación. No se debe administrar más dosis de la vacuna a aquellos que hayan experimentado anafilaxia después de una dosis anterior de Kostaive.

### Miocarditis y pericarditis

Se ha observado un aumento del riesgo de miocarditis y pericarditis después de la vacunación con otras vacunas contra la COVID-19. Estas afecciones pueden desarrollarse en unos pocos días y ocurrir principalmente en un plazo de 14 días. Se han observado con más frecuencia en varones jóvenes.

Los profesionales sanitarios deben estar alerta ante los signos y síntomas de miocarditis y pericarditis. Se debe indicar a los receptores de la vacuna (incluidos los padres o cuidadores) que soliciten atención médica inmediata si desarrollan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis.

#### Reacciones relacionadas con la ansiedad

Pueden producirse reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, en asociación con la vacunación como respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Deben existir procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

#### Enfermedad concurrente

La vacunación debe posponerse en personas que padecen enfermedad febril aguda grave o infección aguda. La presencia de una infección menor y/o febrícula no debe retrasar la vacunación.

#### Trombocitopenia y trastornos de coagulación

Al igual que con otras inyecciones intramusculares, la vacuna debe administrarse con precaución en las personas que reciban tratamiento anticoagulante o en aquellas con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación (como hemofilia) porque pueden producirse hemorragias o hematomas después de una administración intramuscular en estas personas.

#### Personas inmunodeprimidas

La eficacia y la seguridad de la vacuna no se han evaluado en personas inmunodeprimidas, incluidas aquellas con un diagnóstico conocido del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o aquellas que reciben tratamiento inmunosupresor (ver sección 5.1). La eficacia de Kostaive puede ser menor en personas inmunodeprimidas.

#### Limitaciones de la efectividad de la vacuna

Como con cualquier vacuna, la vacunación con Kostaive puede no proteger a todos los receptores de la vacuna. Las personas pueden no estar completamente protegidas hasta 7 días después de su vacunación.

#### Excipientes con efecto conocido

##### *Potasio*

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

##### *Sodio*

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Kostaive se puede administrar de forma concomitante con la vacuna contra la gripe estacional.

Las diferentes vacunas inyectables se deben administrar en lugares de inyección distintos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Kostaive en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La administración de Kostaive durante el embarazo solo debe considerarse cuando los posibles beneficios superen cualquier riesgo potencial para la madre y el feto.

#### Lactancia

No se prevé ningún efecto en el recién nacido/lactante, ya que la exposición sistémica de la mujer en periodo de lactancia a Kostaive es insignificante. Kostaive se puede utilizar durante la lactancia.

#### Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Kostaive sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunas de las reacciones adversas mencionadas en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

##### *Serie de vacunación primaria*

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10$  %) después de la dosis 1 o la dosis 2 son dolor en el lugar de la inyección (49,1 %), sensibilidad en el lugar de la inyección (49,0 %), fatiga (42,3 %), dolor de cabeza (35,4 %), mialgia (30,1 %), escalofríos (28,5 %), artralgia (27,2 %), mareos (20,1 %) y pirexia (10,8 %). La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve y se resolvieron a los pocos días de la vacunación. Se notificó un caso de anafilaxia como relacionado con Kostaive (ver sección 4.4).

##### *Dosis de refuerzo*

El perfil de seguridad general de los participantes que recibieron una dosis de refuerzo de Kostaive fue similar al observado después de 2 dosis (serie de vacunación primaria).

#### Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de 2 estudios clínicos:

- El estudio ARCT-154-01, realizado para evaluar la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de una pauta posológica de 2 dosis de Kostaive, en el que participaron personas de 18 años o más que recibieron al menos una dosis de Kostaive (N = 8807).
- El estudio ARCT-154-J01, realizado para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la inmunización de refuerzo. En este estudio, se administró una dosis única de Kostaive a participantes de 18 años o más (N = 420) que habían recibido previamente 3 dosis de vacunas autorizadas de ARNm contra la COVID-19 al menos 3 meses antes de la inscripción.

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ )

Muy raras ( $< 1/10\,000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Tabla 1 Reacciones adversas**

| Clasificación por órganos y sistemas- MedDRA                      | Reacciones adversas                                                                                                                                                                                                                                                                         | Frecuencia                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico                               | Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y retardadas (p. ej., erupción, urticaria, dermatitis alérgica)<br>Anafilaxia                                                                                                                                                                    | Poco frecuentes<br>Muy raras                                                                                                                   |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Cefalea<br>Mareos                                                                                                                                                                                                                                                                           | Muy frecuentes<br>Muy frecuentes                                                                                                               |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Diarrea<br>Náuseas<br>Vómitos                                                                                                                                                                                                                                                               | Frecuentes<br>Frecuentes<br>Frecuentes                                                                                                         |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Artralgia<br>Mialgia                                                                                                                                                                                                                                                                        | Muy frecuentes<br>Muy frecuentes                                                                                                               |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Dolor en el lugar de la inyección<br>Sensibilidad en el lugar de la inyección<br>Fatiga/malestar<br>Escalofríos<br>Pirexia<br>Hinchazón en el lugar de la inyección<br>Induración en el lugar de la inyección<br>Eritema en el lugar de la inyección<br>Prurito en el lugar de la inyección | Muy frecuentes<br>Muy frecuentes<br>Muy frecuentes<br>Muy frecuentes<br>Muy frecuentes<br>Frecuentes<br>Frecuentes<br>Frecuentes<br>Frecuentes |
| Exploraciones complementarias                                     | Recuento de neutrófilos disminuido <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                             | Frecuencia no conocida                                                                                                                         |

<sup>a</sup> Los descensos observados en el recuento de neutrófilos en los participantes de los ensayos clínicos fueron transitorios y clínicamente asintomáticos.

#### Administración concomitante con la vacuna contra la gripe estacional

El estudio ARCT-2303-01 se llevó a cabo para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de una dosis única de refuerzo de Kostaive administrada de forma concomitante con la vacuna contra la gripe estacional en participantes de 18 a <65 años (N = 403) y de 65 años en adelante (N = 99). Los acontecimientos de reactividad se notificaron a una frecuencia similar entre los participantes que recibieron Kostaive administrado de forma concomitante con la vacuna contra la gripe y los que recibieron Kostaive en monoterapia, sin un aumento de la intensidad de las reacciones adversas locales ni sistémicas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, se recomienda el control de las funciones vitales y el posible tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, vacunas contra la COVID-19, vacuna basada en ARN, código ATC: J07BN01

## Mecanismo de acción

Kostaive está compuesto por un ARNm autoamplificado que codifica la proteína espicular del SARS-CoV-2, encapsulado en nanopartículas lipídicas. El ARNm autoamplificado está diseñado para producir copias adicionales de ARNm dentro de las células huésped después de la inyección intramuscular, para lograr una expresión mejorada del antígeno de la proteína espicular. Esto da lugar a anticuerpos neutralizantes y respuestas inmunitarias celulares al antígeno espicular, lo que contribuye a la protección contra la COVID-19. El proceso de autoamplificación del ARNm es transitorio y no genera partículas infecciosas.

## Eficacia clínica

El estudio ARCT-154-01 fue un estudio clínico aleatorizado, controlado, con enmascaramiento del observador y multicéntrico realizado en participantes de 18 años y mayores en Vietnam en un momento en que la variante dominante era la delta.

La eficacia se evaluó en el grupo de análisis por ITTm, que incluyó a 15 458 participantes, 7762 en el grupo de Kostaive (zapomerán) y 7696 en el grupo de placebo.

La aleatorización se estratificó por edad (<60 o ≥60 años) y, para los participantes <60 años, por riesgo de COVID-19 grave (aquellos con asma, cáncer, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal/hepática/pulmonar crónica, fibrosis quística, diabetes mellitus tipo 1 o 2, afecciones cardiovasculares, afecciones de salud mental, tabaquismo, fibrosis pulmonar, síndrome de Down, obesidad, enfermedad de células falciformes o trastorno por abuso de sustancias). Se consideró que todos los participantes ≥60 años presentaban un riesgo elevado de COVID-19 grave. De los participantes que recibieron Kostaive, el 5,5 % (n = 485) padecía afecciones médicas subyacentes importantes, como enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, trastornos hepáticos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma. El estudio excluyó a los participantes inmunodeprimidos, incluidos aquellos con un diagnóstico conocido del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o que tomaban inmunodepresores, y aquellos que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19.

Los participantes con afecciones médicas agudas o crónicas preexistentes, incluidos los participantes con infección conocida por el virus de la hepatitis C (VHC) o enfermedad por el virus de la hepatitis B (VHB), fueron aptos para su inclusión.

Las características demográficas e iniciales fueron similares entre los grupos para las personas de las 2 cohortes de edad y por grupos de riesgo. Entre el total de participantes que recibieron Kostaive, el 49 % eran hombres y el 51 % eran mujeres, el 99,6 % eran asiáticos y el 0,4 % se describió como “otro” para la raza, respectivamente. En el momento de la vacunación, la media de edad de la población era de 46,4 años (intervalo de edad de 18 a 89 años).

El criterio de valoración principal de la eficacia global fue la eficacia de la vacuna (EV), definida como la primera aparición de COVID-19 virológicamente confirmada definida por el protocolo con inicio entre el día 36 (7 días después de la dosis 2) y el día 92, inclusive.

Para los participantes sin evidencia de infección por SARS-CoV-2 antes de 7 días después de la dosis 2, la eficacia de la vacuna contra la COVID-19 confirmada que se produjo al menos 7 días después de la dosis 2 fue del 56,7 % (intervalo de confianza del 95 %: del 48,8 % al 63,4 %). El número de casos de COVID-19 fue de 200 y 440 en los grupos de Kostaive y de placebo, respectivamente. En el momento del análisis principal de la eficacia, se había realizado un seguimiento de los participantes para detectar la COVID-19 sintomática durante un total de 1146 años-persona para Kostaive y en un total de 1120 años-persona en el grupo de placebo.

La información relativa a la evaluación de la eficacia global de la vacuna se presenta en la Tabla 2.

**Tabla 2 Eficacia de la vacuna contra la COVID-19 definida por el protocolo y confirmada virológicamente entre el día 36 y el día 92: población por intención de tratar modificada (ITTm)**

| Subgrupo                                         | Kostaive  | Placebo   | % de EV (IC del 95 %) <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------|-----------|-----------|------------------------------------|
| Todos los participantes                          |           |           |                                    |
| N                                                | 7762      | 7696      | 56,7<br>(48,8-63,4)                |
| Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)   | 200 (2,6) | 440 (5,7) |                                    |
| Tiempo de vigilancia <sup>b</sup> (años-persona) | 1146,2    | 1120,2    |                                    |
| Sanos de ≥18 a <60 años                          |           |           |                                    |
| N                                                | 3882      | 3896      | 49,8<br>(37,8-59,5)                |
| Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)   | 126 (3,2) | 246 (6,3) |                                    |
| Tiempo de vigilancia <sup>b</sup> (años-persona) | 572,1     | 566,1     |                                    |
| En riesgo de ≥18 a <60 años                      |           |           |                                    |
| N                                                | 2519      | 2471      | 69,7<br>(57,6-78,3)                |
| Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)   | 46 (1,8)  | 138 (5,6) |                                    |
| Tiempo de vigilancia <sup>b</sup> (años-persona) | 372,9     | 359,5     |                                    |
| ≥60 años                                         |           |           |                                    |
| N                                                | 1361      | 1329      | 53,5<br>(26,8-70,5)                |
| Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)   | 28 (2,1)  | 56 (4,2)  |                                    |
| Tiempo de vigilancia <sup>b</sup> (años-persona) | 201,2     | 194,5     |                                    |

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; CRI: cociente de riesgos instantáneos; N: número de participantes en riesgo; n: número de participantes con casos notificados; RR: riesgo relativo; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2; EV: eficacia de la vacuna.

ITTm, intención de tratar modificada (incluye a todos los participantes que recibieron todas las dosis requeridas por el protocolo de la vacuna del estudio [Kostaive o placebo] hasta el momento de la evaluación y que no presentan evidencia de infección por SARS-CoV-2 en el día 1 o hasta 7 días después de la 2.<sup>a</sup> vacunación en el estudio).

“En riesgo” se definió como personas que se consideran con un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 grave.

<sup>a</sup> La EV se calcula mediante 1-HR a partir de la regresión de Cox ajustada por el grupo de riesgo y la región del centro del estudio.

<sup>b</sup> El tiempo de vigilancia se refiere al tiempo total en riesgo de tiempo-persona en años para el criterio de valoración dado.

### *Eficacia contra la COVID-19 grave*

Se evaluó la eficacia de Kostaive para la prevención de la COVID-19 grave confirmada virológicamente, incluida la muerte (Tabla 3). La COVID-19 grave consistió en cualquiera de los siguientes: frecuencia respiratoria  $\geq 30$  por minuto, frecuencia cardíaca  $\geq 125$  por minuto, nivel de saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>)  $\leq 93$  % en aire ambiente a nivel del mar o presión parcial de oxígeno arterial (PO<sub>2</sub>)/fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>)  $< 300$  mmHg, insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), choque (definido como presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg, presión arterial diastólica  $< 60$  mmHg, o necesidad de vasopresores), disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa, ingreso en una unidad de cuidados intensivos, muerte. El criterio de valoración fue la primera aparición de COVID-19 grave confirmada definida por el protocolo con inicio entre los días 36 y 92, inclusive.

**Tabla 3 Eficacia de la vacuna contra la COVID-19 grave definida por el protocolo confirmada virológicamente entre el día 36 y el día 92: población por intención de tratar modificada (ITTm)**

| Subgrupo                                         | Kostaive | Placebo  | % de EV (IC del 95 %) <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------|----------|----------|------------------------------------|
| Todos los participantes                          |          |          |                                    |
| N                                                | 7762     | 7696     | 95,3<br>(80,5-98,9)                |
| Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)   | 2 (0,0)  | 41 (0,5) |                                    |
| Tiempo de vigilancia <sup>b</sup> (años-persona) | 1162,9   | 1154,7   |                                    |
| Sanos de ≥18 a <60 años                          |          |          |                                    |
| N                                                | 3882     | 3896     | 100,0<br>(NE)                      |
| Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)   | 0 (0,0)  | 15 (0,4) |                                    |
| Tiempo de vigilancia <sup>b</sup> (años-persona) | 582,7    | 585,8    |                                    |
| En riesgo de ≥18 a <60 años                      |          |          |                                    |
| N                                                | 2519     | 2471     | 89,5<br>(16,8-98,7)                |
| Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)   | 1 (0,0)  | 9 (0,4)  |                                    |
| Tiempo de vigilancia <sup>b</sup> (años-persona) | 376,9    | 370,9    |                                    |
| ≥60 años                                         |          |          |                                    |
| N                                                | 1361     | 1329     | 94,4<br>(58,2-99,3)                |
| Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)   | 1 (0,1)  | 17 (1,3) |                                    |
| Tiempo de vigilancia <sup>b</sup> (años-persona) | 203,4    | 197,9    |                                    |

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; CRI: cociente de riesgos instantáneos; N: número de participantes en riesgo; n: número de participantes con casos notificados; NE: no estimable; RR: riesgo relativo; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2; EV: eficacia de la vacuna.

ITTm, intención de tratar modificada (incluye a todos los participantes que recibieron todas las dosis requeridas por el protocolo de la vacuna del estudio [Kostaive o placebo] hasta el momento de la evaluación y que no presentan evidencia de infección por SARS-CoV-2 en el día 1 o hasta 7 días después de la 2.<sup>a</sup> vacunación en el estudio).

<sup>a</sup> La EV se calcula mediante 1-HR a partir de la regresión de Cox ajustada por el grupo de riesgo y la región del centro del estudio, o 1-RR cuando el número de casos confirmados es 0 en el grupo de Kostaive.

<sup>b</sup> El tiempo de vigilancia se refiere al tiempo total en riesgo de tiempo-persona en años para el criterio de valoración dado.

#### *Inmunogenicidad en participantes de 18 años o más después de la dosis de refuerzo*

La evaluación de la inmunogenicidad de una dosis de refuerzo se basa en los resultados del estudio ARCT-154-J01, realizado en Japón, que comparó la respuesta inmunitaria tras una dosis de refuerzo de Kostaive (zapomerán) con la del comparador (tozinamerán, BNT162b2) en personas adultas que recibieron previamente la serie de vacunación primaria y 1 dosis de refuerzo con vacunas autorizadas de ARNm contra la COVID-19. En este estudio, la inmunogenicidad se evaluó mediante un ensayo de neutralización del virus contra la cepa ancestral SARS-CoV-2 y la variante de Omicron BA.4/5.

El objetivo principal del estudio ARCT-154-J01 era demostrar la no inferioridad de Kostaive en comparación con la vacuna comparadora en términos de la proporción de media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT) y la diferencia en las tasas de serorrespuesta (SRR) frente a la cepa ancestral de SARS-CoV-2 el día 29 después de la vacunación. En caso de que se demostrara la no inferioridad para la cepa ancestral, se realizarían pruebas similares para la variante de Omicron BA.4/5. Una vez demostrada la segunda no inferioridad, se analizó la superioridad de Kostaive frente al comparador para la variante de Omicron BA.4/5. Se realizaron pruebas adicionales de GMT hasta 12 meses para evaluar la duración de la respuesta de anticuerpos.

Se inscribió a un total de 828 participantes en el estudio y se aleatorizaron (1:1) al grupo de la vacuna de Kostaive y al grupo de la vacuna comparadora. En el momento de la vacunación, la media de edad fue de 45,7 años (intervalo de edad de 18 a 77 años). De 828 participantes, que fueron aleatorizados y recibieron una vacuna del estudio, 759 participantes se incluyeron en el conjunto por protocolo 1 (CPP-1), el conjunto de análisis para el criterio de valoración principal de inmunogenicidad.

Los resultados del estudio ARCT-154-J01 se presentan en la Tabla 4. Un mes después de la vacunación, Kostaive demostró no inferioridad frente a la vacuna comparadora contra la cepa ancestral SARS-CoV-2 y superioridad contra la variante Omicron BA.4/5. Los datos de inmunogenicidad a largo plazo mostraron que persistían anticuerpos neutralizantes, con aproximadamente el doble de GMT detectados para Kostaive en comparación con la vacuna comparadora 3, 6 y 12 meses después de la vacunación, para ambas cepas.

**Tabla 4 Resumen de la respuesta inmunitaria contra la cepa ancestral de SARS-CoV-2 y la variante de Omicron BA.4/5 hasta 12 meses después de la administración de la dosis de refuerzo**

| Cepa                           | Punto temporal<br>Criterio de<br>valoración | GMT/SRR<br>(IC del 95 %) |                      |                |                      | Cociente de<br>GMT/<br>Diferencia de<br>SRR<br>(IC del 95 %) |
|--------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------|----------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                |                                             | N <sup>a</sup>           | Kostaive             | N <sup>a</sup> | Comparador*          |                                                              |
| Cepa ancestral<br>(Wuhan-Hu-1) | Antes de la<br>vacunación<br>GMT            | 385                      | 813<br>(716, 924)    | 374            | 866<br>(755, 993)    | 0,94<br>(0,78, 1,13)                                         |
|                                | 1 mes<br>GMT                                | 385                      | 5641<br>(4321, 7363) | 374            | 3934<br>(2993, 5169) | 1,43 <sup>b</sup><br>(1,26, 1,63)                            |
|                                | 1 mes<br>SRR                                | 385                      | 65,2<br>(60,2, 69,9) | 374            | 51,6<br>(46,4, 56,8) | 13,6 <sup>b</sup><br>(6,8, 20,5)                             |
|                                | 3 meses<br>GMT                              | 369                      | 5928<br>(5414, 6491) | 356            | 2899<br>(2648, 3175) | 2,04 <sup>c</sup><br>(1,80, 2,32)                            |
|                                | 6 meses<br>GMT                              | 332                      | 4119<br>(3723, 4557) | 313            | 1861<br>(1667, 2078) | 2,21 <sup>c</sup><br>(1,91, 2,57)                            |
|                                | 12 meses<br>GMT                             | 272                      | 3396<br>(3019, 3821) | 266            | 1771<br>(1532, 2047) | 1,92 <sup>c</sup><br>(1,59, 2,31)                            |
| Omicron<br>BA.4/5              | Antes de la<br>vacunación<br>GMT            | 385                      | 275<br>(227, 335)    | 374            | 292<br>(236, 360)    | 0,94<br>(0,71, 1,26)                                         |
|                                | 1 mes<br>GMT                                | 385                      | 2551<br>(1687, 3859) | 374            | 1958<br>(1281, 2993) | 1,30 <sup>d</sup><br>(1,07, 1,58)                            |
|                                | 1 mes<br>SRR                                | 385                      | 69,9<br>(65,0, 74,4) | 374            | 58,0<br>(52,8, 63,1) | 11,6 <sup>d</sup><br>(4,9, 18,3)                             |
|                                | 3 meses<br>GMT                              | 369                      | 1892<br>(1646, 2175) | 356            | 888<br>(764, 1031)   | 2,13 <sup>c</sup><br>(1,74, 2,61)                            |
|                                | 6 meses<br>GMT                              | 332                      | 1119<br>(960, 1305)  | 313            | 495<br>(413, 595)    | 2,26 <sup>c</sup><br>(1,78, 2,86)                            |
|                                | 12 meses<br>GMT                             | 272                      | 881<br>(735, 1057)   | 266            | 467<br>(376, 580)    | 1,89 <sup>c</sup><br>(1,42, 2,50)                            |

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; GMT: media geométrica de los títulos; SARS-CoV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave; SRR: tasa de serorrespuesta.

Se analizó el valor de las concentraciones de anticuerpos neutralizantes transformados logarítmicamente para el día 29 (1 mes) mediante el modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA). Se utilizaron el sexo y el periodo desde la última (3.<sup>a</sup>) vacunación (<5 meses, ≥5 meses) como factores especificados previamente en el protocolo. Los GMT al inicio y a los 3, 6 y 12 meses no están ajustados.

Si una concentración de anticuerpos medida está por debajo del límite inferior de cuantificación, el valor se imputa como 1/2 del límite de cuantificación.

La serorrespuesta se define como un aumento de al menos 4 veces de las concentraciones de anticuerpos neutralizantes posteriores al refuerzo con respecto a la concentración inicial o respecto a la mitad del límite inferior de cuantificación si no es detectable al inicio.

<sup>a</sup> N = número de participantes con resultados de ensayo válidos para el ensayo específico en el punto temporal de muestreo dado.

- <sup>b</sup> Se cumplieron los criterios especificados previamente para la no inferioridad: el límite inferior (LI) del intervalo de confianza (IC) del 95 % para el cociente de GMT (Kostaive/comparador) supera 0,67 y el LI del IC del 95 % para la diferencia en las SRR (Kostaive menos el comparador) supera el -10 %. No se especificó previamente la prueba de superioridad para la cepa ancestral. El análisis se realizó en el CPP-1.
- <sup>c</sup> El análisis se realizó en el CPP-1-ic, una versión modificada del CPP-1 en la que los participantes con una prueba positiva de anticuerpos de la nucleocápside fueron excluidos de todos los análisis de inmunogenicidad posteriores.
- <sup>d</sup> Se cumplieron los criterios especificados previamente tanto para la no inferioridad como para la superioridad. Criterios de superioridad: el LI del IC del 95 % para el cociente de GMT supera 1,0 y el LI del IC del 95 % para la diferencia de SRR supera el 0 %. El análisis se realizó en el CPP-1.
- <sup>\*</sup> Comparador: tozinamerán (BNT162b2)

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Kostaive en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención de la COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

## **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

### Toxicidad general

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad general con Kostaive en conejos (que recibieron un total de 3 dosis por vía intramuscular, cada una de las cuales excedió la dosis en humanos, una vez cada 2 semanas).

Se observaron aumentos transitorios de la temperatura corporal media (aumentos de hasta ~1,7 °C), cambios en los análisis de laboratorio (cambios eritroides compatibles con una disminución de la eritropoyesis secundaria a la inflamación, cifra de trombocitos mínima o ligeramente reducida, recuento de neutrófilos y/o monocitos mínimamente incrementado, fibrinógeno leve o moderadamente aumentado, un aumento mínimo de la globulina y/o una disminución mínima de la albúmina sérica y aumentos de las citocinas séricas), así como hallazgos inflamatorios en el bazo, los ganglios linfáticos (aumento de la celularidad de los linfocitos), coherentes con una respuesta inflamatoria.

### Genotoxicidad/carcinogenicidad

No se realizaron estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad. No se espera que los componentes de la vacuna (lípidos y ARNm) tengan potencial genotóxico.

### Toxicidad reproductiva

Se investigó la toxicidad reproductiva y del desarrollo en conejos en un estudio de fertilidad, embriofetal y posnatal combinado en el que las conejas fueron vacunadas por vía intramuscular antes del apareamiento y durante la gestación (recibiendo 5 dosis de vacuna que exceden la dosis en humanos entre el día 28 previo al apareamiento y el día 28 de gestación). Las respuestas de anticuerpos del SARS-CoV-2 estaban presentes en los animales maternos posvacunación desde antes del apareamiento hasta el final del estudio, así como en los fetos y la descendencia, lo que indica la transferencia placentaria de anticuerpos maternos.

No se observaron efectos relacionados con la vacuna sobre la fertilidad femenina, el desarrollo del embrión y el feto ni el crecimiento y desarrollo posnatal. No se dispone de datos de Kostaive para su excreción en la leche.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Di(pentadecan-8-il)-4,4'-((((3-(dimetilamino)propil)tio)carbonil)azanediil)dibutirato (ATX-126)  
Colesterol  
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)  
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietileno-2000 (PEG2000-DMG)  
Sacarosa  
Sorbato de potasio  
Cloruro sódico  
Trometamol  
Poloxámero 188 (contiene el antioxidante hidroxitolueno butilado)

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Vial sin abrir

2 años a entre -15 °C y -25 °C.

Los viales se pueden conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 4 horas antes de la reconstitución.

#### Medicamento reconstituido

Después de la preparación, el vial de la vacuna reconstituida debe conservarse refrigerado o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C) antes de la administración y debe administrarse en las 6 horas siguientes a la perforación inicial del tapón del vial.

**Una vez descongelada o reconstituida, la vacuna no debe volver a congelarse.**

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 6 horas a entre 2 °C y 25 °C e incluye el transporte durante este tiempo. Desde el punto de vista microbiológico, una vez que se haya perforado el tapón del vial para la reconstitución de la vacuna, el producto puede conservarse durante un máximo de 6 horas en condiciones de refrigeración o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C). Otros tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

La vacuna reconstituida debe desecharse después de 6 horas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en congelador a entre -15 °C y -25 °C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación y reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Polvo contenido en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de bromobutilo) y una tapa de cierre extraíble de plástico (engaste de aluminio).

Cada vial multidosis contiene 16 dosis de 0,5 ml; ver sección 6.6.

Tamaño del envase: 20 viales multidosis.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### Instrucciones de manipulación

La vacuna debe ser preparada por un profesional sanitario utilizando técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

SOLO use 10 ml de solución inyectable estéril de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o equivalente para la reconstitución.

Tras la reconstitución, la vacuna es una suspensión opalescente de color blanco a blanquecino (pH: 7,5-8,5); osmolalidad: 300-400 mOsm/kg.

Después de la reconstitución, cada vial contiene 16 dosis de 0,5 ml.

Extraiga 0,5 ml de la vacuna en jeringas de uso individual.

- Cada dosis debe contener 0,5 ml de dispersión inyectable reconstituida.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,5 ml, no administre el resto. En su lugar, deseche el vial y cualquier volumen restante.
- No se debe agrupar el exceso de vacuna de varios viales.
- Después de la preparación, las jeringas llenas deben conservarse refrigeradas o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C) antes de la administración (incluido el transporte durante este tiempo) y deben administrarse en las 6 horas siguientes a la perforación inicial del tapón del vial.
- La vacuna reconstituida debe desecharse después de 6 horas.

## Preparación de dosis individuales de Kostaive polvo para dispersión inyectable

### PASO A. Inspección visual y equilibrado de la temperatura de los viales

1. Ponga el vial a temperatura ambiente durante al menos una hora. Los viales se pueden conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 4 horas antes de la reconstitución.
2. Inspeccione visualmente si hay cambios de color y defectos o daños importantes en el cierre del envase (p. ej., roturas, fragmentos de vidrio, tapas sueltas, falta de tapones, etc.).
  - El vial debe contener sólido blanco/blanco roto.

NO LO USE si hay daños en el recipiente u otros defectos.

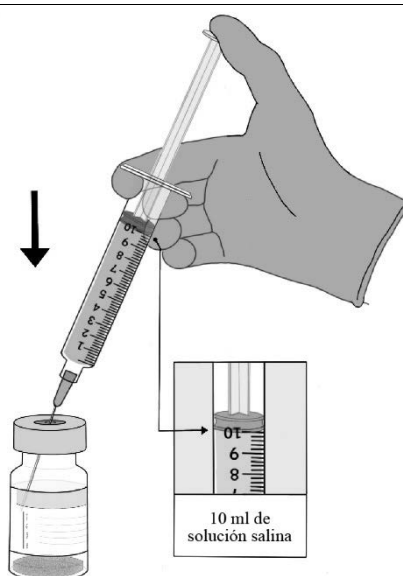
NO LO USE si el vial no perforado está a temperatura ambiente durante más de 4 horas.

### PASO B. Adición de solución salina a la vacuna

1. La reconstitución debe realizarse inmediatamente después del equilibrio completo de la temperatura.
2. Obtenga solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) (solución salina). Con una jeringa estéril de 10 ml y una aguja de 23G nueva, extraiga 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).
3. Retire la tapa de cierre extraíble del vial.
4. Utilice una toallita con alcohol en el tapón del vial.

Para garantizar que se añadan 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), la jeringa no debe retirarse del vial durante los pasos 5-8.

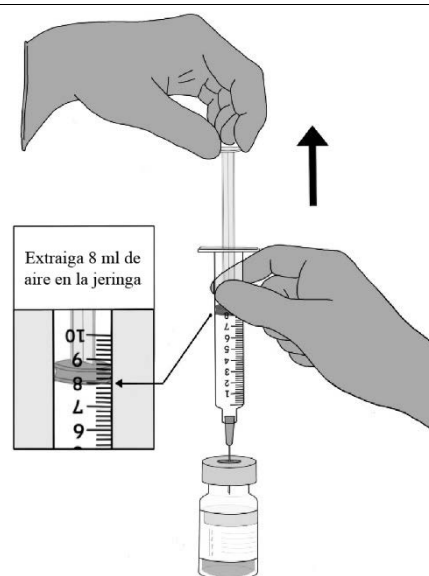
5. Perfore el tapón con la aguja de la jeringa de solución salina.
  - Registre la fecha y la hora de la perforación inicial del tapón y la hora a la que debe desecharse la vacuna. (Tenga en cuenta que la vacuna debe administrarse en las 6 horas siguientes a la perforación del tapón).
6. Añada lentamente la mitad (5 ml) de los 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) en el vial a lo largo de la pared lateral.
7. Ajuste la presión del vial extrayendo aproximadamente 3 ml de aire del vial en la jeringa de solución salina mientras mantiene la aguja por encima del líquido.
8. Para la segunda y tercera adiciones de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), añada de 2 a 3 ml, dirigiendo el flujo de solución a la pared interior del vial del producto.
  - Siga cada adición con una retirada de aire del vial utilizando la jeringa de solución salina para ajustar la presión del vial. Repita los pasos según sea necesario para completar la adición de los 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). No añada más de 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).



## Preparación de dosis individuales de Kostaive polvo para dispersión inyectable

### PASO C. Ajuste de la presión del vial

1. Después de añadir la solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), ajuste la presión antes de retirar la aguja del vial extrayendo aire hasta la línea de 8 ml de la jeringa de solución salina vacía.
2. Tenga cuidado de ajustar la posición de la aguja para que esté por encima de la solución (para evitar la retirada involuntaria de la vacuna reconstituida).
3. Retire la jeringa de solución salina vacía y la aguja del vial y deséchelas.



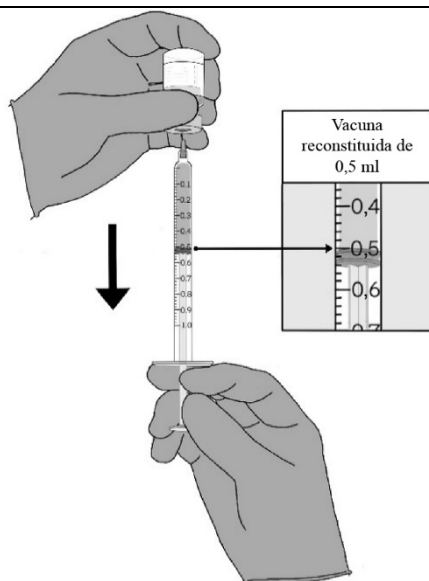
### PASO D. Mezcla e inspección visual de la vacuna reconstituida

1. Invierta suavemente el vial repetidamente durante al menos 1 minuto hasta que el sólido esté completamente reconstituido.
  - No lo agite ni mezcle.
  - Evite la formación de espuma.
2. Inspeccione visualmente el vial de la vacuna para ver si presenta partículas o cambio de color. El líquido debe ser una suspensión opalescente de color blanco a blanquecino.
  - NO LO USE si observa partículas o cambio de color.
3. El vial de la vacuna reconstituida o las jeringuillas llenas deben conservarse refrigeradas o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C) antes de la administración y deben utilizarse en las 6 horas siguientes a la perforación inicial del tapón.



### PASO E. Preparación de la jeringa

1. Asegúrese de que no haya burbujas de aire y extraiga 0,5 ml de la vacuna utilizando una jeringa estéril de 1 ml.
2. Registre la fecha y la hora de la perforación inicial del tapón.
  - Cada jeringa llena se utilizará para una dosis.
  - Guarde las jeringas llenas en condiciones de refrigeración o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C) antes de la administración.
  - Cada jeringa debe utilizarse lo antes posible, pero dentro de las 6 horas posteriores a la perforación inicial del tapón.



### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105 BJ Amsterdam  
Países Bajos

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1873/001

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 12 de febrero de 2025

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Catalent Pharma Solutions, LLC  
726 Heartland Trail  
Madison, WI 53717 EE. UU.

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Kostaive polvo para dispersión inyectable  
Vacuna de ARNm-aa contra la COVID-19  
zapomerán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Después de la reconstitución, cada vial contiene 16 dosis de 0,5 ml.  
Una dosis (0,5 ml) contiene 5 microgramos de zapomerán.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Lípido ATX-126, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietileno glicol-2000 (PEG2000-DMG), sacarosa, sorbato de potasio, cloruro de sodio, trometamol, poloxámero 188  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para dispersión inyectable  
20 viales multidosis

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intramuscular

**Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.**

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.**

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar el vial sin abrir en congelador a entre -15 °C y -25 °C en el envase original para protegerlo de la luz.

Después de la reconstitución, almacene la vacuna entre 2 °C y 25 °C y **úsela en un plazo de 6 horas.**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105 BJ Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1873/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL MULTIDOSIS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Kostaive polvo para dispersión inyectable  
Vacuna de ARNm-aa contra la COVID-19  
zapomerán

IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Inyección intramuscular

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Después de la reconstitución, 16 dosis de 0,5 ml

**6. OTROS**

Fecha/hora de descarte:

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Kostaive polvo para dispersión inyectable**

Vacuna de ARNm-aa contra la COVID-19  
zapomerán

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Kostaive y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Kostaive
3. Cómo se administra Kostaive
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kostaive
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es Kostaive y para qué se utiliza**

Kostaive es una vacuna que ayuda a proteger a adultos a partir de 18 años contra la COVID-19 causada por SARS-CoV-2.

Kostaive actúa preparando el cuerpo para defenderse contra la COVID-19. Contiene una molécula llamada ARNm-aa que tiene instrucciones para hacer copias de la proteína espicular. Se trata de una proteína de la superficie del virus SARS-CoV-2 que el virus necesita para entrar en las células del organismo.

Cuando a una persona se le administra la vacuna, algunas de sus células leerán las instrucciones del ARNm-aa y producirán temporalmente la proteína espicular. El sistema inmunitario de la persona reconocerá entonces la proteína como extraña y producirá anticuerpos y activará los linfocitos T (glóbulos blancos) para atacarla.

Si, más adelante, la persona entra en contacto con SARS-CoV-2, su sistema inmunitario lo reconocerá y estará listo para defender al organismo contra él.

Como Kostaive no contiene el virus para producir inmunidad, no puede provocarle la COVID-19.

El uso de esta vacuna debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

### **2. Qué necesita saber antes de recibir Kostaive**

#### **No debe recibir la vacuna**

- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir la vacuna si:

- alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave o problemas respiratorios después de cualquier otra inyección de la vacuna o después de haber recibido Kostaive en el pasado.
- se siente nervioso por el proceso de vacunación o se ha desmayado alguna vez después de cualquier inyección con aguja.
- tiene fiebre alta o una infección grave; sin embargo, puede vacunarse si tiene fiebre leve o infección de las vías respiratorias altas, como un resfriado.
- tiene un problema de sangrado, tiene hematomas con facilidad o usa un medicamento para prevenir coágulos de sangre.
- tiene un sistema inmunitario debilitado debido a una enfermedad como la infección por VIH o por un medicamento como los corticoesteroides que afectan al sistema inmunitario.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir Kostaive.

Existe un mayor riesgo de miocarditis (inflamación del músculo cardíaco) y pericarditis (inflamación del revestimiento fuera del corazón) después de la vacunación con otras vacunas contra la COVID-19. Estas afecciones pueden desarrollarse unos días después de la vacunación y se han producido principalmente en un plazo de 14 días. Después de la vacunación, debe estar alerta ante los signos de miocarditis y pericarditis, como disnea, palpitaciones y dolor torácico, y buscar atención médica inmediata en caso de que estos ocurran.

### **Niños y adolescentes**

Kostaive no está recomendado para niños menores de 18 años. Actualmente no hay suficiente información disponible sobre el uso de Kostaive en niños y adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y Kostaive**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, o se le ha administrado recientemente cualquier otra vacuna.

Kostaive se puede administrar al mismo tiempo que una vacuna contra la gripe.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir esta vacuna.

Los datos sobre el uso de esta vacuna en mujeres embarazadas son limitados.

Kostaive se puede administrar durante la lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos de los efectos adversos de Kostaive que se enumeran en la sección 4 (Posibles efectos adversos) pueden reducir su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Espere hasta que los efectos de la vacuna hayan desaparecido antes de conducir o utilizar máquinas.

### **Kostaive contiene potasio y sodio**

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de potasio”. Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo se administra Kostaive**

Kostaive se administra en una única inyección de 0,5 ml en un músculo de la parte superior del brazo.

Si previamente se le ha vacunado con una vacuna contra la COVID-19, debe recibir una dosis de Kostaive al menos 5 meses después de la dosis más reciente.

Si tiene alguna duda sobre el uso de Kostaive, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos muy raros:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas

- anafilaxia (reacción alérgica repentina y grave con síntomas que incluyen dificultad para respirar, hinchazón, aturdimiento, latido cardíaco rápido, sudoración y pérdida del conocimiento)

Busque asistencia médica **urgente** si experimenta alguno de los síntomas de anafilaxia.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero. Estos pueden incluir:

**Efectos adversos muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- dolor en el lugar de administración de la inyección
- sensibilidad en el lugar de administración de la inyección
- sensación de cansancio (fatiga)
- escalofríos
- fiebre
- dolor articular (artralgia)
- dolor muscular (mialgia)
- dolor de cabeza
- sensación de mareo

**Efectos adversos frecuentes:** pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- diarrea
- ganas de vomitar (náuseas)
- vómitos
- endurecimiento de la piel en el lugar de administración de la inyección
- hinchazón en el lugar de administración de la inyección
- enrojecimiento en el lugar de administración de la inyección
- picor en la piel en el lugar de administración de la inyección.

**Efectos adversos poco frecuentes:** pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- reacciones alérgicas (urticaria y/o erupción cutánea).

**Frecuencia no conocida**

- niveles bajos de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco).

#### **Notificación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de esta vacuna.

## 5. Conservación de Kostaive

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

La siguiente información sobre almacenamiento, caducidad, uso y manipulación está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar los viales sin abrir en congelador a entre -15 °C y -25 °C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Los viales se pueden conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 4 horas antes de la reconstitución.

Después de la preparación, el vial de la vacuna reconstituida o las jeringas llenas deben almacenarse refrigeradas o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C) antes de la administración (incluso durante el transporte) y deben administrarse en las 6 horas siguientes a la perforación inicial del tapón del producto.

Los viales equilibrados con temperatura pueden manipularse con luz ambiental.

**Una vez descongelada o reconstituida, la vacuna no debe volver a congelarse.**

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Kostaive

- El principio activo es un ARN mensajero autoamplificado (ARNm-a) llamado zapomerán.
- Se trata de un vial multidosis que, después de la reconstitución, contiene 16 dosis de 0,5 ml cada una.
- Una dosis (0,5 ml) contiene 5 microgramos de zapomerán (encapsulado en nanopartículas lipídicas).
- Los demás componentes son: di(pentadecan-8-il)-4,4'(((3(dimetilamino)propil)tio)carbonil)azanedi)l) dibutirato (ATX-126), colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipoli(etileno glicol)-2000 (PEG2000-DMG), sacarosa, sorbato de potasio, cloruro de sodio, trometamol y poloxámero 188 (contiene el antioxidante hidroxitolueno butilado). Ver sección 2 “Kostaive contiene potasio y sodio”.

### Aspecto de Kostaive y contenido del envase

Kostaive es un polvo/pastel liofilizado blanco o blanquecino que se suministra en un vial de vidrio con tapón de goma y sello de aluminio.

Tras la reconstitución, la vacuna es una suspensión opalescente de color blanco a blanquecino (pH: 7,5-8,5). Cada vial contiene 16 dosis de 0,5 ml.

Tamaño del envase: 20 viales multidosis

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Titular de la autorización de comercialización

Seqirus Netherlands B.V.  
Paasheuvelweg 28  
1105 BJ Amsterdam  
Países Bajos

**Responsable de la fabricación:**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Una dosis única de 0,5 ml.

En el caso de las personas que hayan sido vacunadas previamente con una vacuna contra la COVID-19, Kostaive debe administrarse al menos 5 meses después de la dosis más reciente.

**Trazabilidad**

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

**Instrucciones de manipulación**

Kostaive debe ser preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

- SOLO use 10 ml de solución inyectable estéril de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para la reconstitución.

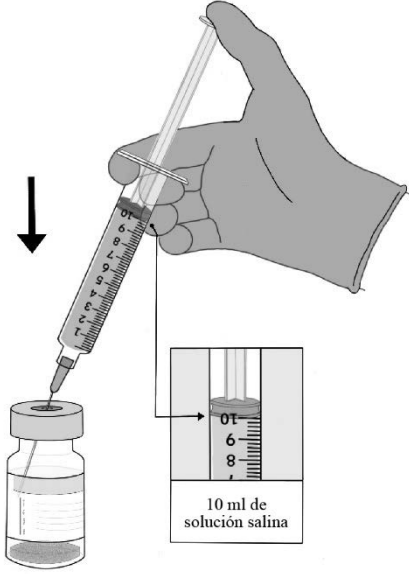
Después de la reconstitución, cada vial contiene 16 dosis de 0,5 ml.

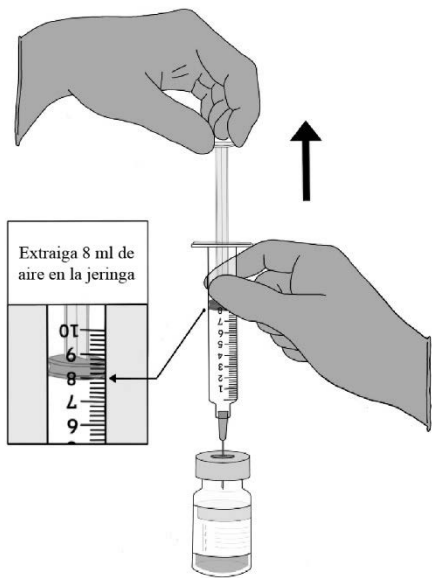
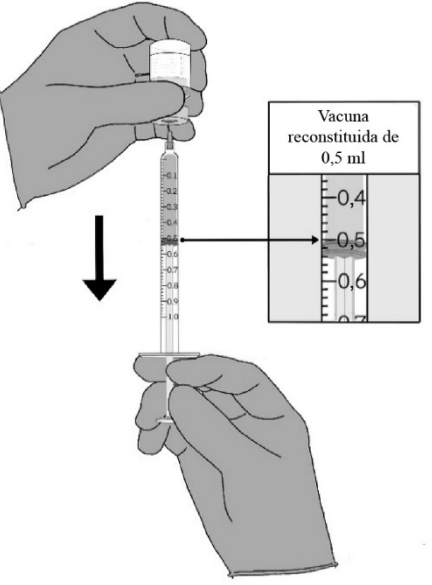
Extraiga 0,5 ml de la vacuna en jeringas de uso individual.

- Cada dosis debe contener 0,5 ml de Kostaive reconstituido.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,5 ml, no administre el resto. En su lugar, deseche el vial y cualquier volumen restante.
- No mezcle el exceso de la vacuna de varios viales.
- Después de la preparación, las jeringas llenas deben conservarse refrigeradas o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C) antes de la administración (incluido el transporte durante este tiempo) y deben administrarse en las 6 horas siguientes a la perforación inicial del tapón del vial.
- La vacuna reconstituida debe desecharse después de 6 horas.

**Preparación de dosis individuales de Kostaive polvo para dispersión inyectable****PASO A. Inspección visual y equilibrado de la temperatura de los viales**

1. Ponga el vial a temperatura ambiente durante al menos una hora. Los viales se pueden conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 4 horas antes de la reconstitución.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2. Inspeccione visualmente si hay cambios de color y defectos o daños importantes en el cierre del envase (p. ej., roturas, fragmentos de vidrio, tapas sueltas, falta de tapones, etc.).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El vial debe contener sólido blanco/blanco roto.</li> </ul> <p>NO LO USE si hay daños en el recipiente u otros defectos.<br/>NO LO USE si el vial no perforado está a temperatura ambiente durante más de 4 horas.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                     |
| <p><b>PASO B. Adición de solución salina a la vacuna</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>La reconstitución debe realizarse inmediatamente después del equilibrio completo de la temperatura.</li> <li>Obtenga solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) (solución salina). Con una jeringa estéril de 10 ml y una aguja de 23G nueva, extraiga 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).</li> <li>Retire la tapa de cierre extraíble del vial.</li> <li>Utilice una toallita con alcohol en el tapón del vial.</li> </ol> <p>Para garantizar que se añadan 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), la jeringa no debe retirarse del vial durante los pasos 5-8.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Perfore el tapón con la aguja de la jeringa de solución salina. <ul style="list-style-type: none"> <li>Registre la fecha y la hora de la perforación inicial del tapón y la hora a la que debe desecharse la vacuna. (Tenga en cuenta que la vacuna debe administrarse en las 6 horas siguientes a la perforación del tapón).</li> </ul> </li> <li>Añada lentamente la mitad (5 ml) de los 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) en el vial a lo largo de la pared lateral.</li> <li>Ajuste la presión del vial extrayendo aproximadamente 3 ml de aire del vial en la jeringa de solución salina mientras mantiene la aguja por encima del líquido.</li> <li>Para la segunda y tercera adiciones de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), añada de 2 a 3 ml, dirigiendo el flujo de solución a la pared interior del vial del producto. <ul style="list-style-type: none"> <li>Siga cada adición con una retirada de aire del vial utilizando la jeringa de solución salina para ajustar la presión del vial. Repita los pasos según sea necesario para completar la adición de los 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). No añada más de 10 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).</li> </ul> </li> </ol> |  |
| <p><b>Preparación de dosis individuales de Kostaive 5 microgramos/dosis (0,5 ml) polvo para dispersión inyectable</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>PASO C. Ajuste de la presión del vial</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Después de añadir la solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), ajuste la presión antes de retirar la aguja del vial extrayendo aire hasta la línea de 8 ml de la jeringa de solución salina vacía.</li> <li>Tenga cuidado de ajustar la posición de la aguja para que esté por encima de la solución (para evitar la retirada involuntaria de la vacuna reconstituida).</li> <li>Retire la jeringa de solución salina vacía y la aguja del vial y deséchelas.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
| <p><b>PASO D. Mezcla e inspección visual de la vacuna reconstituida</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Invierta suavemente el vial repetidamente durante al menos 1 minuto hasta que el sólido esté completamente reconstituido. <ul style="list-style-type: none"> <li>No lo agite ni mezcle.</li> <li>Evite la formación de espuma.</li> </ul> </li> <li>Inspeccione visualmente el vial de la vacuna para ver si presenta partículas o cambio de color. El líquido debe ser una suspensión opalescente de color blanco a blanquecino. <ul style="list-style-type: none"> <li>NO LO USE si observa partículas o cambio de color.</li> </ul> </li> <li>El vial de la vacuna reconstituida o las jeringuillas llenas deben conservarse refrigeradas o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C) antes de la administración y deben utilizarse en las 6 horas siguientes a la perforación inicial del tapón.</li> </ol> |   |
| <p><b>PASO E. Preparación de la jeringa</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Asegúrese de que no haya burbujas de aire y extraiga 0,5 ml de la vacuna utilizando una jeringa estéril de 1 ml.</li> <li>Asegúrese de que no haya burbujas de aire.</li> <li>Registre la fecha y la hora de la perforación inicial del tapón. <ul style="list-style-type: none"> <li>Cada jeringa llena se utilizará para una dosis.</li> <li>Guarde las jeringas llenas en condiciones de refrigeración o a temperatura ambiente (entre 2 °C y 25 °C) antes de la administración.</li> <li>Cada jeringa debe utilizarse lo antes posible, pero dentro de las 6 horas posteriores a la perforación inicial del tapón.</li> </ul> </li> </ol>                                                                                                                                                                                                 |  |

## Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.