

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Kostaive prašak za disperziju za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (sa-mRNA)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ovo je višedozna bočica i mora se rekonstituirati prije uporabe.

Jedna bočica sadrži 16 doza od 0,5 ml nakon rekonstitucije s 10 ml sterilne otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju; vidjeti dijelove 4.2 i 6.6.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 5 mikrograma zapomerana, samoreplicirajuće glasničke RNA (engl. *self-amplifying messenger RNA*, sa-mRNA) virusa COVID-19 (inkapsulirane u nanočesticama lipida).

Zapomeran je jednolančani sa-mRNA replikon s kapom na 5'-kraju, proizveden pomoću *in vitro* transkripcije bez stanica iz odgovarajućih predložaka DNA, koji kodira replikazu i glikoprotein šiljka izvornog soja virusa SARS-CoV-2 s mutacijom D614G.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za disperziju za injekciju

Bijeli do bjelkasti liofilizirani kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cjepivo Kostaive je indicirano za aktivnu imunizaciju radi sprječavanja bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2 u osoba u dobi od 18 godina i starijih.

Primjena ovog cjepiva treba biti u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna doza od 0,5 ml.

U osoba koje su prethodno cijepljene cjepivom protiv bolesti COVID-19, Kostaive treba primijeniti najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze.

Teško imunokompromitirane odrasle osobe

U osoba koje su teško imunokompromitirane mogu se primijeniti dodatne doze u skladu sa službenim preporukama (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Kostaive u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba u dobi od ≥ 60 godina.

Način primjene

Kostaive se mora primijeniti intramuskularno nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6).

Poželjno mjesto za intramuskularnu injekciju je deltoidni mišić nadlaktice.

Preporučuje se uporaba duljine igle prikladne za intramuskularnu injekciju.

Cjepivo se ne smije ubrizgavati intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Cjepivo se ne smije miješati s drugim cjepivima ili lijekovima u istoj štrcaljki.

Za mjere opreza koje treba poduzeti prije i nakon primjene cjepiva, vidjeti dio 4.4.

Za upute o rekonstituciji cjepiva prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost i anafilaksija

S cjepivom Kostaive prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). Uvijek moraju biti lako dostupni odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor u slučaju anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Preporučuje se pažljivo promatranje tijekom najmanje 15 minuta nakon cijepljenja. Osobama koje su doživjele anafilaksiju nakon prethodne doze cjepiva Kostaive ne smije se davati daljnja doza cjepiva.

Miokarditis i perikarditis

Nakon cijepljenja nekim drugim cjepivima protiv bolesti COVID-19 primijećen je povećan rizik od miokarditisa i perikarditisa. Ta se stanja mogu razviti u roku od nekoliko dana, a prvenstveno se javljaju unutar 14 dana. Češće su primijećena u mlađih muškaraca.

Zdravstveni radnici trebaju biti na oprezu u pogledu znakova i simptoma miokarditisa i perikarditisa. Osobe koje primaju cjepivo (uključujući roditelje ili njegovatelje) treba uputiti da odmah zatraže liječničku pomoć ako razviju simptome koji ukazuju na miokarditis ili perikarditis.

Reakcije povezane s anksioznošću

Reakcije povezane s anksioznošću, uključujući vazovagalne reakcije (sinkopu), hiperventilaciju ili reakcije povezane sa stresom, mogu se javiti u vezi s cijepljenjem kao psihogena reakcija na injekciju iglom. Treba uvesti postupke radi izbjegavanja ozljede zbog nesvjestice.

Istodobna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje pate od akutne teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje ne treba odgađati zbog prisutnosti manje infekcije i/ili blage vrućice.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i druge intramuskularne injekcije, cjepivo treba davati uz oprez u osoba koje primaju antikoagulantnu terapiju ili u osoba s trombocitopenijom ili poremećajima koagulacije (poput hemofilije) jer se u tih osoba mogu pojaviti krvarenje ili modrice nakon intramuskularne primjene.

Imunokompromitirane osobe

Djelotvornost i sigurnost cjepiva nisu procijenjene u imunokompromitiranih osoba, uključujući osobe s potvrđenom dijagnozom virusa humane imunodeficiencije (HIV-a) ili osobe koje primaju terapiju imunosupresivima (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost cjepiva Kostaive može biti niža u imunokompromitiranih osoba.

Ograničenja učinkovitosti cjepiva

Kao i kod drugih cjepiva, cijepljenje cjepivom Kostaive možda neće zaštititi sve primatelje cjepiva. Osobe možda neće biti u potpunosti zaštićene do 7 dana nakon cijepljenja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Kalij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol kalija (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kostaive se može primijeniti istodobno s cjepivom protiv sezonske gripe.

Različita cjepiva za injekcijsku primjenu trebaju se dati na različita mjesta.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni cjepiva Kostaive u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u vezi s reproduktivnom toksičnošću (vidjeti dio 5.3).

Primjenu cjepiva Kostaive u trudnoći treba razmotriti samo kada potencijalne koristi nadmašuju potencijalne rizike po majku i plod.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad jer je sistemska izloženost dojilje cjepivu Kostaive zanemariva. Kostaive se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u vezi s reproduktivnom toksičnošću (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kostaive ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No neke od nuspojava navedenih u dijelu 4.8 mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Primarno cijepljenje

Najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) nakon 1. doze ili 2. doze bile su bol na mjestu primjene injekcije (49,1 %), osjetljivost na mjestu primjene injekcije (49,0 %), umor (42,3 %), glavobolja (35,4 %), mialgija (30,1 %), zimica (28,5 %), artralgiya (27,2 %), omaglica (20,1 %) i pireksija (10,8 %). Većina nuspojava bile su blage po intenzitetu i povukle su se unutar nekoliko dana od cijepljenja. Prijavljen je jedan slučaj anafilaksije kao povezan s cjepivom Kostaive (vidjeti dio 4.4).

Docjepna doza

Ukupni sigurnosni profil za ispitanike koji su primili docjepnu dozu cjepiva Kostaive bio je sličan onom opaženom nakon 2 doze (primarno cijepljenje).

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na podacima iz 2 klinička ispitivanja:

- Ispitivanje ARCT-154-01, provedeno za procjenu sigurnosti, imunogenosti i djelotvornosti režima od 2 doze cjepiva Kostaive, u kojem su sudjelovali ispitanici u dobi od 18 godina i stariji koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva Kostaive (N = 8807).
- Ispitivanje ARCT-154-J01, provedeno radi procjene sigurnosti i imunogenosti za imunizaciju docjepljivanjem. U ovom ispitivanju primijenjena je jedna doza cjepiva Kostaive u ispitanika u dobi od 18 godina ili starijih (N = 420) koji su prethodno primili 3 doze odobrenih mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 najmanje 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje.

Nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima navedene su prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\,000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablica 1 Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	trenutne i odgođene reakcije preosjetljivosti (npr. osip, urtikarija, alergijski dermatitis) anafilaksija	manje često vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja omaglica	vrlo često vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	proljev mučnina povraćanje	često često često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija mialgija	vrlo često vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu primjene injekcije osjetljivost na mjestu primjene injekcije umor/malaksalost zimica pireksija oticanje na mjestu primjene injekcije induracija na mjestu primjene injekcije eritem na mjestu primjene injekcije pruritus na mjestu primjene injekcije	vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često vrlo često često često često često
Pretrage	smanjen broj neutrofila ^a	nepoznato

^a Smanjenja broja neutrofila uočena kod sudionika kliničkog ispitivanja bila su prolazna i klinički asimptomatska.

Istodobna primjena s cjepivom protiv sezonske gripe

Provedeno je ispitivanje ARCT-2303-01 kako bi se procijenila sigurnost i imunogenost jedne doze cjepiva Kostaive primijenjene istodobno s cjepivom protiv sezonske gripe u sudionika u dobi od 18 do < 65 godina (N = 403) i u dobi od 65 godina i starijih (N = 99). Sudionici koji su primili cjepivo Kostaive istodobno s cjepivom protiv gripe ili samo cjepivo Kostaive prijavili su događaje reaktogenosti sa sličnom učestalošću, bez povećanja jačine lokalnih ili sistemskih nuspojava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje vitalnih funkcija i eventualno simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv bolesti COVID-19, RNA cjepiva, ATK oznaka: J07BN01

Mehanizam djelovanja

Kostaive se sastoji od samoreplicirajuće mRNA koja kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2, inkapsulirane u lipidnim nanočesticama. Samoreplicirajuća mRNA proizvodi dodatne kopije mRNA

unutar stanica domaćina nakon intramuskularne injekcije, kako bi se postigla povećana ekspresija antigena proteina šiljka. To dovodi do imunskog odgovora neutralizirajućih protutijela i staničnog imunskog odgovora na antigen šiljka, što pridonosi zaštiti od bolesti COVID-19. Postupak samorepliciranja mRNA prolazan je i ne stvara zarazne čestice.

Klinička djelotvornost

Ispitivanje ARCT-154-01 bilo je randomizirano, kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje slijepo za promatrača provedeno u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih u Vijetnamu u vrijeme kada je dominantna varijanta bila delta.

Djelotvornost je procijenjena u mITT skupu za analizu, u koji je bilo uključeno 15 458 ispitanika, 7762 u skupini koja je primala Kostaive (zapomeran) i 7696 u skupini koja je primala placebo.

Randomizacija je bila stratificirana prema dobi (< 60 ili ≥ 60 godina starosti) i, za ispitanike u dobi od < 60 godina, prema riziku od teškog oblika bolesti COVID-19 (osobe s astmom, rakom, cerebrovaskularnom bolešću, kroničnom bolešću bubrega/jetre/pluća, cističnom fibrozom, šećernom bolešću tipa 1 ili 2, kardiovaskularnim stanjima, mentalnim zdravstvenim stanjima, pušenjem, plućnom fibrozom, Downovim sindromom, pretilošću, bolešću srpastih stanica ili poremećajem zlouporabe droga). Smatralo se da su svi ispitanici u dobi od ≥ 60 godina izloženi visokom riziku od teškog oblika bolesti COVID-19. Od sudionika koji su primili Kostaive, 5,5 % ($n = 485$) imalo je značajno osnovno zdravstveno stanje, uključujući kardiovaskularne bolesti, šećernu bolest, pretilost, poremećaje jetre, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) i astmu. Iz ispitivanja su bile isključene osobe koje su bile imunokompromitirane, uključujući osobe s potvrđenom dijagnozom virusa humane imunodeficiencije (HIV) ili osobe koje su uzimale imunosupresivne lijekove, kao i osobe koje su prethodno imale kliničku ili mikrobiološku dijagnozu bolesti COVID-19.

Ispitanici s postojećim akutnim ili kroničnim zdravstvenim stanjima, uključujući ispitanike s poznatom infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV), bili su pogodni za uključivanje.

Demografske i početne karakteristike bile su slične između skupina za osobe u 2 dobne kohorte i po rizičnim skupinama. Od ukupnog broja ispitanika koji su primili cjepivo Kostaive, 49 % su bili muškarci, a 51 % žene, 99,6 % bili su Azijati, a 0,4 % je evidentirano kao „ostalo” u pogledu rase. U vrijeme cijepljenja srednja vrijednost dobi populacije iznosila je 46,4 godina (dobni raspon 18 – 89 godina).

Ukupna primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je djelotvornost cjepiva (engl. *vaccine efficacy*, VE), definirana kao prva pojava virološki potvrđene bolesti COVID-19 definirane planom ispitivanja s nastupom između 36. dana (7 dana nakon 2. doze) i 92. dana, uključivo.

Za ispitanike bez dokaza infekcije virusom SARS-CoV-2 prije 7 dana nakon 2. doze djelotvornost cjepiva protiv potvrđene bolesti COVID-19 koja se pojavila najmanje 7 dana nakon 2. doze bila je 56,7 % (95 %-tni interval pouzdanosti: od 48,8 % do 63,4 %). Broj slučajeva bolesti COVID-19 bio je 200 u skupini koja je primila cjepivo Kostaive, a 440 u skupini koja je primila placebo. U vrijeme primarne analize djelotvornosti ispitanici su praćeni u pogledu simptomatske bolesti COVID-19 tijekom ukupno 1146 osoba-godina u skupini koja je primala Kostaive i ukupno 1120 osoba-godina u skupini koja je primala placebo.

Informacije koje se odnose na procjenu ukupne djelotvornosti cjepiva prikazane su u tablici 2.

Tablica 2 **Djelotvornost cjepiva protiv virološki potvrđene bolesti COVID-19 definirane planom ispitivanja između 36. dana i 92. dana – modificirana populacija s namjerom liječenja (engl. *modified intent-to-treat*, mITT)**

Podskupina	Kostaive	Placebo	VE % (95 % CI) ^a
Svi ispitanici			
N	7762	7696	

Broj potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	56,7 (48,8 – 63,4)
Vrijeme nadzora ^b (osoba-godina)	1146,2	1120,2	
Zdrave osobe od ≥ 18 do < 60 godina			
N	3882	3896	49,8 (37,8 – 59,5)
Broj potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Vrijeme nadzora ^b (osoba-godina)	572,1	566,1	
Osobe izložene riziku od ≥ 18 do < 60 godina			
N	2519	2471	69,7 (57,6 – 78,3)
Broj potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Vrijeme nadzora ^b (osoba-godina)	372,9	359,5	
≥ 60 godina			
N	1361	1329	53,5 (26,8 – 70,5)
Broj potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Vrijeme nadzora ^b (osoba-godina)	201,2	194,5	

Kratice: CI (engl. *confidence interval*), interval pouzdanosti; COVID-19, koronavirusna bolest 2019; HR (engl. *hazard ratio*), omjer hazarda; N, broj ispitanika izloženih riziku; n, broj ispitanika s prijavljenim slučajem; RR, relativni rizik; SARS-CoV-2, koronavirus povezan s teškim akutnim respiratornim sindromom 2; VE, djelotvornost cjepiva.

mITT, modificirana populacija s namjerom liječenja (uključuje sve ispitanike koji su primili sve doze ispitivanog cjepiva (Kostaive ili placebo) prema planu ispitivanja do vremenske točke procjene i za koje ne postoje dokazi infekcije virusom SARS-CoV-2 1. dana ili do 7 dana nakon 2. cijepljenja u ispitivanju).

Pojam „izložen riziku” odnosi se na osobe za koje se smatra da su izložene većem riziku od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19.

^a VE se izračunava pomoću 1-HR iz Coxove regresije uz prilagodbu za rizičnu skupinu i regiju ispitivačkog centra.

^b Vrijeme nadzora odnosi se na ukupno osoba-vrijeme izloženo riziku u godinama za predmetnu mjeru ishoda.

Djelotvornost protiv teškog oblika bolesti COVID-19

Procijenjena je djelotvornost cjepiva Kostaive za prevenciju virološki potvrđenog teškog oblika bolesti COVID-19, uključujući smrt (tablica 3). Teški oblik bolesti COVID-19 obuhvaćao je bilo što od sljedećeg: frekvenciju disanja ≥ 30 u minuti, srčanu frekvenciju ≥ 125 u minuti, razinu zasićenosti kisikom (SpO_2) ≤ 93 % na zraku u prostoriji na razini mora ili parcijalni tlak arterijskog kisika (PO_2) / frakcijski udahnuti kisik (FiO_2) < 300 mm Hg, zatajenje disanja (definirano kao potreba za kisikom visokog protoka, neinvazivnom ventilacijom, mehaničkom ventilacijom ili izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)), šok (definiran kao sistolički krvni tlak < 90 mm Hg, dijastolički krvni tlak < 60 mm Hg ili potreba za vazopresorima), značajnu akutnu bubrežnu, jetrenu ili neurološku disfunkciju, prijem u jedinicu intenzivne skrbi, smrt. Mjera ishoda bila je prva pojava potvrđenog teškog oblika bolesti COVID-19 definiranog planom ispitivanja s nastupom između 36. i 92. dana, uključivo.

Tablica 3 Djelotvornost cjepiva protiv virološki potvrđenog teškog oblika bolesti COVID-19 definiranog planom ispitivanja između 36. dana i 92. dana – modificirana populacija s namjerom liječenja (mITT)

Podskupina	Kostaive	Placebo	VE % (95 % CI) ^a
Svi ispitanici			
N	7762	7696	95,3 (80,5 – 98,9)
Broj potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Vrijeme nadzora ^b (osoba-godina)	1162,9	1154,7	
Zdrave osobe od ≥ 18 do < 60 godina			
N	3882	3896	100,0 (NP)
Broj potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	

Vrijeme nadzora ^b (osoba-godina)	582,7	585,8	
Osobe izložene riziku od ≥ 18 do < 60 godina			
N	2519	2471	89,5 (16,8 – 98,7)
Broj potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Vrijeme nadzora ^b (osoba-godina)	376,9	370,9	
≥ 60 godina			
N	1361	1329	94,4 (58,2 – 99,3)
Broj potvrđenih slučajeva bolesti COVID-19, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Vrijeme nadzora ^b (osoba-godina)	203,4	197,9	

Kratice: CI, interval pouzdanosti; COVID-19, koronavirusna bolest 2019; HR, omjer hazarda; N, broj ispitanika pod rizikom; n, broj ispitanika s prijavljenim slučajem; NP, nije moguće procijeniti; RR, relativni rizik; SARS-CoV-2, koronavirus povezan s teškim akutnim respiratornim sindromom 2; VE, djelotvornost cjepiva. mITT, modificirana skupina s namjerom liječenja (uključuje sve ispitanike koji su primili sve doze ispitivanog cjepiva (Kostaive ili placebo) prema planu ispitivanja do vremenske točke procjene i za koje ne postoje dokazi infekcije virusom SARS-CoV-2 1. dana ili do 7 dana nakon 2. cijepljenja u ispitivanju)

^a VE se izračunava pomoću 1-HR iz Coxove regresije uz prilagodbu za rizičnu skupinu i regiju ispitivačkog centra ili 1-RR kada je broj potvrđenih slučajeva 0 u skupini koja prima Kostaive.

^b Vrijeme nadzora odnosi se na ukupno osoba-vrijeme izloženo riziku u godinama za predmetnu mjeru ishoda.

Imunogenost u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih nakon docjepne doze

Procjena imunogenosti docjepne doze temelji se na rezultatima ispitivanja ARCT-154-J01 provedenog u Japanu u kojem se uspoređivao imunosni odgovor nakon docjepne doze cjepiva Kostaive (zapomerana) s onim komparatora (tozinamerana, BNT162b2) u odraslih osoba koje su prethodno primile primarno cijepljenje i 1 docjepnu dozu odobrenim mRNA cjepivima protiv bolesti COVID-19. U ovom je ispitivanju imunogenost procijenjena primjenom testa neutralizacije virusa protiv izvornog soja virusa SARS-CoV-2 i varijante omikron BA.4/5.

Primarni cilj ispitivanja ARCT-154-J01 bio je pokazati neinferiornost cjepiva Kostaive u odnosu na komparator u pogledu omjera geometrijske srednje vrijednosti titara protutijela (GMT-ova) i razlike u stopama serološkog odgovora (engl. *seroresponse rate*, SRR) na izvorni soj virusa SARS-CoV-2 29. dana nakon cijepljenja. U slučaju dokazivanja neinferiornosti za izvorni soj, trebalo je provesti slično testiranje za varijantu omikron BA.4/5. Kada se dokazala druga neinferiornost, testirana je superiornost cjepiva Kostaive u odnosu na komparator za varijantu omikron BA.4/5. Provedeno je dodatno testiranje GMT-ova tijekom do 12 mjeseci kako bi se procijenilo trajanje odgovora protutijela.

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 828 ispitanika i randomizirano (u omjeru 1:1) u skupinu koja je primala Kostaive i skupinu koja je primala komparator. U vrijeme cijepljenja srednja vrijednost dobi bila je 45,7 godina (dobni raspon 18 – 77 godina). Od 828 ispitanika koji su bili randomizirani i primili ispitivano cjepivo, 759 ispitanika bilo je uključeno u skupinu 1 prema planu ispitivanja (engl. *Per Protocol Set 1*, PPS-1), skup za analizu primarne mjere ishoda imunogenosti.

Rezultati ispitivanja ARCT-154-J01 prikazani su u tablici 4. Mjesec dana nakon cijepljenja cjepivo Kostaive pokazalo je neinferiornost u odnosu na komparator protiv izvornog soja virusa SARS-CoV-2 i superiornost protiv varijante omikron BA.4/5. Podaci o dugoročnijoj imunogenosti pokazali su da su neutralizirajuća protutijela opstala, s približno dvostruko većim GMT-ima otkrivenim za Kostaive u usporedbi s komparatorom 3, 6 i 12 mjeseci nakon cijepljenja za oba soja.

Tablica 4 **Sažetak imunosnog odgovora na izvorni soj virusa SARS-CoV-2 i varijantu omikron BA.4/5 do 12 mjeseci nakon primjene docjepne doze**

Soj	Vremenska točka i mjera ishoda	GMT / SRR (95 % CI)				Omjer GMT-a / razlika u SRR-u (95 % CI)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Komparator*	

Izvorni soj (Wuhan-Hu-1)	GMT prije cijepljenja	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78; 1,13)
	GMT nakon 1 mjeseca	385	5641 (4321, 7363)	374	3934 (2993, 5169)	1,43 ^b (1,26; 1,63)
	SRR nakon 1 mjeseca	385	65,2 (60,2; 69,9)	374	51,6 (46,4; 56,8)	13,6 ^b (6,8; 20,5)
	GMT nakon 3 mjeseca	369	5928 (5414, 6491)	356	2899 (2648, 3175)	2,04 ^c (1,80; 2,32)
	GMT nakon 6 mjeseci	332	4119 (3723, 4557)	313	1861 (1667, 2078)	2,21 ^c (1,91; 2,57)
	GMT nakon 12 mjeseci	272	3396 (3019, 3821)	266	1771 (1532, 2047)	1,92 ^c (1,59; 2,31)
omikron BA.4/5	GMT prije cijepljenja	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71; 1,26)
	GMT nakon 1 mjeseca	385	2551 (1687, 3859)	374	1958 (1281, 2993)	1,30 ^d (1,07; 1,58)
	SRR nakon 1 mjeseca	385	69,9 (65,0; 74,4)	374	58,0 (52,8; 63,1)	11,6 ^d (4,9; 18,3)
	GMT nakon 3 mjeseca	369	1892 (1646, 2175)	356	888 (764, 1031)	2,13 ^c (1,74; 2,61)
	GMT nakon 6 mjeseci	332	1119 (960, 1305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78; 2,86)
	GMT nakon 12 mjeseci	272	881 (735, 1057)	266	467 (376, 580)	1,89 ^c (1,42; 2,50)

Kratice: CI, interval pouzdanosti; GMT, geometrijska srednja vrijednost titra; SARS-CoV-2, koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma; SRR, stopa serološkog odgovora.

Logaritamski transformirana vrijednost titra neutralizirajućih protutijela za 29. dan (1 mjesec) analizirana je pomoću modela Analiza kovarijance (ANCOVA). Spol i razdoblje od posljednjeg (trećeg) cijepljenja (< 5 mjeseci, ≥ 5 mjeseci) korišteni su kao čimbenici kako je unaprijed definirano u planu ispitivanja. GMT-ovi na početku, nakon 3, 6 i 12 mjeseci nisu prilagođeni.

Ako je izmjereni titar protutijela ispod donje granice kvantifikacije, vrijednost je unesena kao 1/2 granice kvantifikacije.

Serološki odgovor definira se kao najmanje četverostruko povećanje titara neutralizirajućih protutijela nakon docijepljenja u odnosu na početni titar ili polovicu donje granice kvantifikacije ako se početni titar ne može utvrditi.

^a N = broj ispitanika s valjanim rezultatima testa za određeni test u datoj vremenskoj točki uzorkovanja.

^b Unaprijed određeni kriteriji zadovoljeni su za neinferiornost: donja granica (engl. *lower limit*, LL) 95 %-tnog intervala pouzdanosti (CI) za omjer GMT-ova (Kostaive/komparator) premašuje 0,67, a LL 95 %-tnog CI za razliku u SRR-ovima (Kostaive minus komparator) premašuje -10 %. Test superiornosti za izvorni soj nije bio unaprijed određen. Analiza je provedena u PPS-1.

^c Analiza je provedena u PPS-1-ic, modificiranoj verziji iz PPS-1 u kojoj su sudionici s pozitivnim testom na protutijelo na nukleokapsidni protein isključeni iz svih naknadnih analiza imunogenosti.

^d Unaprijed određeni kriteriji zadovoljeni su i za neinferiornost i za superiornost. Kriteriji superiornosti: LL 95 %-tnog CI za omjer GMT-a premašuje 1,0; a LL 95 %-tnog CI za razliku u SRR-u premašuje 0 %. Analiza je provedena u PPS-1.

* Komparator: tozinameran (BNT162b2)

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva Kostaive u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za sprječavanje bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Opća toksičnost

Ispitivanje opće toksičnosti provedeno je s cjepivom Kostaive u kunića (intramuskularnom primjenom 3 doze od kojih je svaka premašivala ljudsku dozu, jednom svaka 2 tjedna).

Primijećena su prolazna povećanja srednje vrijednosti tjelesne temperature (povećanja do ~1,7 °C), promjene u laboratorijskim pretragama (eritroidne promjene koje odgovaraju smanjenoj eritropoezi kao posljedica upale, minimalno ili blago smanjen broj trombocita, minimalno povećan broj neutrofila i/ili monocita, blago ili umjereno povećana vrijednost fibrinogena i minimalno povećana vrijednost globulina i/ili minimalno smanjena vrijednost albumina u serumu i povećanja vrijednosti citokina u serumu), kao i upalni nalazi u slezeni, limfnim čvorovima (povećan broj limfocita) koji odgovaraju upalnom odgovoru.

Genotoksičnost/karcinogenost

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti ni kancerogenosti. Ne očekuje se da će komponente cjepiva (lipidi i mRNA) imati genotoksični potencijal.

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna i razvojna toksičnost ispitana je u kunića u kombiniranom ispitivanju plodnosti, embriofetalnog i postnatalnog razvoja u kojem su ženke kunića bile intramuskularno cijepljene prije parenja i tijekom gestacije (primanjem 5 doza cjepiva, od kojih je svako premašivalo ljudsku dozu između 28. dana prije parenja i 28. dana gestacije). Odgovori protutijela na virus SARS-CoV-2 bili su prisutni u majki životinja nakon cijepljenja od prije parenja do kraja ispitivanja kao i u plodu i potomstvu, što ukazuje na prijenos majčinskih protutijela kroz posteljicu.

Nisu zabilježeni učinci povezani s cjepivom na plodnost ženki, razvoj embrija i ploda ili postnatalni rast i razvoj. Nema dostupnih podataka o izlučivanju cjepiva Kostaive u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

di(pentadekan-8-il)-4,4'-(((3-(dimetilamino)propil)tio)karbonil)azanedil)dibutirat (ATX-126)
kolesterol
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG)
saharoza
kalijev sorbat
natrijev klorid
trometamol
poloksamer 188 (sadrži antioksidans butilirani hidroksitoluen)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo cjepivo se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine na temperaturi od -15 °C do -25 °C.

Bočice se mogu čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 4 sata prije rekonstitucije.

Rekonstituirani lijek

Nakon pripreme, bočicu rekonstituiranog cjepiva treba čuvati u hlađenim uvjetima ili na sobnoj temperaturi (od 2 °C do 25 °C) prije primjene i mora se primijeniti u roku od 6 sati od prvog probijanja čepa bočice.

Nakon odmrzavanja ili rekonstitucije cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

Kemijska i fizikalna stabilnost cjepiva u primjeni dokazana je tijekom 6 sati na temperaturi od 2 °C do 25 °C i uključuje prijevoz tijekom tog vremena. S mikrobiološkog stajališta, nakon što se čep bočice probije radi rekonstitucije cjepiva, cjepivo se može čuvati najviše 6 sati u hlađenim uvjetima ili na sobnoj temperaturi (od 2 °C do 25 °C). Druga vremena i uvjeti čuvanja cjepiva u primjeni odgovornost su korisnika.

Rekonstituirano cjepivo treba baciti nakon 6 sati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -15 °C do -25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon odmrzavanja i rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici (staklo tipa I) s čepom (bromobutilna guma) i plastičnom *flip-off* kapicom s aluminijskim prstenom.

Jedna višedozna bočica sadrži 16 doza od 0,5 ml; vidjeti dio 6.6.

Veličina pakiranja: 20 višedoznih bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za rukovanje

Cjepivo treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptičnih tehnika kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

Za rekonstituciju koristiti ISKLJUČIVO 10 ml sterilne otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju ili ekvivalent.

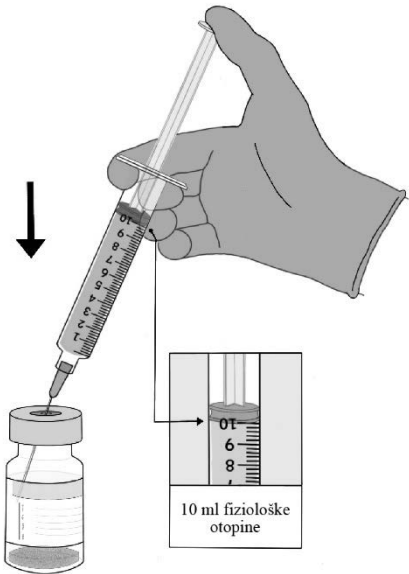
Nakon rekonstitucije cjepivo je bijela do bjelkasta opalescentna suspenzija (pH: 7,5 – 8,5); osmolalnost: 300 – 400 mOsm/kg.

Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži 16 doza od 0,5 ml.

Izvaditi 0,5 ml cjepiva u štrcaljke za pojedinačnu primjenu.

- Svaka doza mora sadržavati 0,5 ml rekonstituirane disperzije za injekciju.

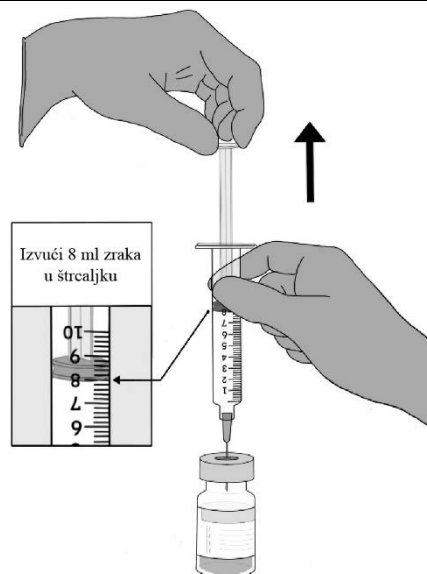
- Ako količina preostalog cjepiva u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,5 ml, ne primjenjivati preostalo cjepivo. Baciti bočicu i preostali volumen.
- Višak cjepiva iz više bočica ne smije se spajati.
- Napunjene štrcaljke se nakon pripreme moraju čuvati u hlađenim uvjetima ili na sobnoj temperaturi (od 2 °C do 25 °C) prije primjene (uključujući transport tijekom tog vremena) i moraju se primijeniti unutar 6 sati od prvog probijanja čepa bočice.
- Rekonstituirano cjepivo treba baciti nakon 6 sati.

Priprema pojedinačnih doza Kostaive praška za disperziju za injekciju	
KORAK A. Vizualni pregled i izjednačavanje temperature bočica 1. Ostavite bočicu da dostigne sobnu temperaturu tijekom najmanje jednog sata. Bočice se mogu čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 4 sata prije rekonstitucije. 2. Vizualno pregledajte ima li promjene boje i većih nepravilnosti/oštećenja zatvarača spremnika (npr. lomova, staklenih krhotina, labavih poklopaca, nedostajućih čepova itd.). • Bočica mora sadržavati bijelu/bjelkastu krutinu. NEMOJTE KORISTITI ako ima oštećenja na spremniku ili drugih nepravilnosti. NEMOJTE KORISTITI ako je neprobijena bočica na sobnoj temperaturi dulje od 4 sata.	
KORAK B. Dodavanje fiziološke otopine cjepivu 1. Rekonstituciju treba obaviti odmah nakon potpunog izjednačavanja temperature. 2. Pribavite otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju (fiziološku otopinu). Pomoću nove sterilne štrcaljke od 10 ml i igle od 23G, izvucite 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. 3. Skinite <i>flip-off</i> kapicu bočice. 4. Obrišite čep bočice maramicom natopljenom alkoholom. Kako bi se osiguralo dodavanje 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju, štrcaljku se ne smije vaditi iz bočice tijekom koraka 5 – 8. 5. Probijte čep iglom štrcaljke za fiziološku otopinu. • Zabilježite datum i vrijeme prvog probijanja čepa i vrijeme kada se cjepivo treba baciti. (Treba imati na umu da se cjepivo mora primijeniti u roku od 6 sati od tog probijanja čepa.) 6. Polako dodajte polovicu (5 ml) od 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju u bočicu uz bočnu stijenku. 7. Izjednačite tlak u bočici izvlačenjem približno 3 ml zraka iz bočice u štrcaljku za fiziološku otopinu držeći iglu iznad tekućine. 8. Za drugo i treće dodavanje otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dodajte 2 do 3 ml, usmjeravajući tok otopine na unutarnju stijenku bočice s cjepivom. • Nakon svakog dodavanja treba izvući zrak iz bočice pomoću štrcaljke za fiziološku otopinu kako bi se izjednačio tlak u bočici. Po potrebi ponovite korake za dodavanje svih 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju. Nemojte dodavati više od 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.	 10 ml fiziološke otopine

Priprema pojedinačnih doza Kostaive praška za disperziju za injekciju

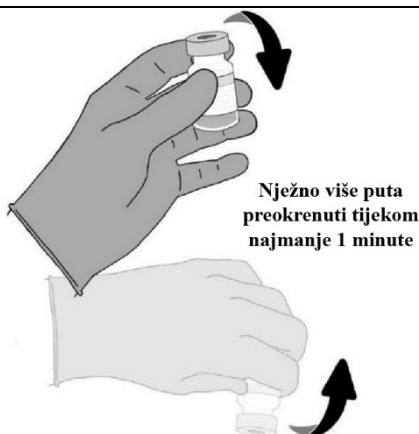
Korak C. Izjednačavanje tlaka u bočici

1. Nakon završetka dodavanja otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju, izjednačite tlak prije vađenja igle iz bočice izvlačenjem zraka do linije koja označava 8 ml prazne štrcaljke za fiziološku otopinu.
2. Položaj igle treba podesiti tako da bude iznad otopine (kako bi se izbjeglo nehotično izvlačenje rekonstituiranog cjepiva).
3. Izvadite praznu štrcaljku za fiziološku otopinu i iglu iz bočice i bacite ih.



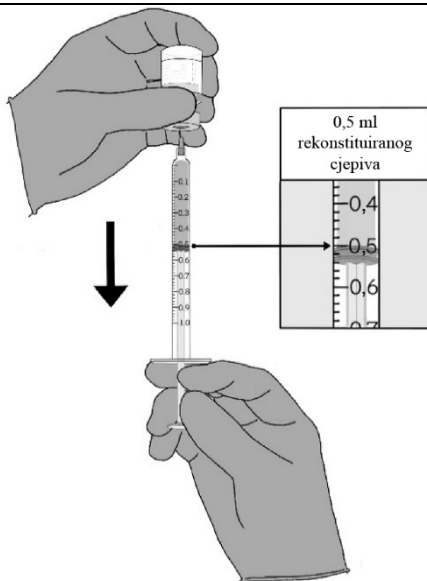
KORAK D. Miješanje i vizualni pregled rekonstituiranog cjepiva

1. Lagano preokrenite bočicu više puta tijekom najmanje 1 minute dok se krutina potpuno ne rekonstituiraju.
 - Nemojte tresti ni vrtjeti.
 - Izbjegavajte stvaranje pjene i mjehurića.
2. Vizualno pregledajte da bočica s cjepivom ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Tekućina treba biti bijela do bjelkasta opalescentna suspenzija.
 - NEMOJTE UPOTREBLJAVATI ako se primijete čestice ili promjena boje.
3. Rekonstituirana bočica cjepiva ili napunjene štrcaljke moraju se čuvati u hlađenim uvjetima ili na sobnoj temperaturi (od 2 °C do 25 °C) prije primjene i moraju se upotrijebiti u roku od 6 sati od prvog probijanja čepa.



KORAK E. Priprema štrcaljke

1. Pazeći da nema mjehurića zraka, izvucite 0,5 ml cjepiva pomoću sterilne štrcaljke od 1 ml.
2. Zabilježite datum i vrijeme prvog probijanja čepa.
 - Jedna napunjena štrcaljka koristit će se za jednu dozu.
 - Čuvajte napunjene štrcaljke u hlađenim uvjetima ili na sobnoj temperaturi (od 2 °C do 25 °C) prije primjene.
 - Štrcaljka se treba upotrijebiti što prije, ali se mora upotrijebiti u roku od 6 sati od prvog probijanja čepa.



Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1873/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. veljače 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Kostaive prašak za disperziju za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (sa-mRNA)
zapomeran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 16 doza od 0,5 ml.
Jedna doza (0,5 ml) sadrži 5 mikrograma zapomerana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: lipid ATX-126, kolesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), saharoza, kalijev sorbat, natrijev klorid, trometamol, poloksamer 188.
Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za disperziju za injekciju
20 višedoznih bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Neotvorenu bočicu čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -15 °C do -25 °C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije cjepivo čuvati na temperaturi od 2 °C do 25 °C i **primijeniti u roku od 6 sati**.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1873/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA VIŠEDOZNE BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kostaive prašak za disperziju za injekciju
cjepivo protiv COVID-19 (sa-mRNA)
zapomeran

i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna injekcija

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Nakon rekonstitucije, 16 doza od 0,5 ml

6. DRUGO

Datum/vrijeme bacanja:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kostaive prašak za disperziju za injekciju cjepivo protiv COVID-19 (sa-mRNA) zapomeran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kostaive i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Kostaive
3. Kako se Kostaive daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kostaive
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kostaive i za što se koristi

Kostaive je cjepivo koje pomaže u zaštiti odraslih osoba u dobi od 18 godina i starijih od bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2.

Kostaive djeluje tako što priprema tijelo za obranu od bolesti COVID-19. Sadrži molekulu nazvanu sa-mRNA koja sadrži upute za izradu kopija proteina šiljka. To je protein koji se nalazi na površini virusa SARS-CoV-2 koji je potreban virusu kako bi ušao u stanice tijela.

Kada osoba primi cjepivo, neke od njenih stanica pročitat će upute sa-mRNA i privremeno proizvoditi protein šiljka. Imunosni sustav osobe tada će prepoznati protein kao strani i proizvesti protutijela i aktivirati T stanice (bijeke krvne stanice) da ga napadnu.

Ako osoba kasnije dođe u kontakt s virusom SARS-CoV-2, njezin imunosni sustav prepoznat će ga i biti spreman braniti tijelo od njega.

Budući da Kostaive ne sadrži virus za stvaranje imuniteta, ne može Vam prenijeti bolest COVID-19.

Primjena ovog cjepiva treba biti u skladu sa službenim preporukama.

2. Što morate znati prije nego primite Kostaive

Nemojte primiti cjepivo

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite cjepivo ako:

- ste ikada imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon injekcije nekog drugog cjepiva ili nakon što ste primili cjepivo Kostaive u prošlosti.
- osjećate nervozu zbog postupka cijepljenja ili ako ste se ikada onesvijestili nakon primjene injekcije iglom.
- imate visoku vrućicu ili tešku infekciju, no možda ćete moći primiti cjepivo ako imate blagu vrućicu ili infekciju gornjih dišnih putova poput prehlade.
- imate problem s krvarenjem, lako dobijete modrice ili koristite lijek za sprječavanje krvnih ugrušaka.
- imate oslabljen imunosti sustav zbog bolesti poput infekcije HIV-om ili lijeka poput kortikosteroida koji utječe na Vaš imunosti sustav.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Kostaive.

Nakon cijepljenja drugim cjepivima protiv bolesti COVID-19 postoji povećan rizik od miokarditisa (upale srčanog mišića) i perikarditisa (upale srčane ovojnice). Ta se stanja mogu razviti u roku od samo nekoliko dana nakon cijepljenja i prvenstveno su se pojavila unutar 14 dana. Nakon cijepljenja trebate biti na oprezu u pogledu znakova miokarditisa i perikarditisa poput nedostatka zraka, osjećaja lupanja srca i boli u prsnoj koži, te potražiti hitnu medicinsku pomoć ako se pojave.

Djeca i adolescenti

Kostaive se ne preporučuje za djecu mlađu od 18 godina. Trenutačno nema dovoljno dostupnih informacija o primjeni cjepiva Kostaive u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Kostaive

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Kostaive se može dati u isto vrijeme kao i cjepivo protiv gripe.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Podaci o primjeni ovog cjepiva u trudnica su ograničeni.

Kostaive se može primiti tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke od nuspojava cjepiva Kostaive navedene u dijelu 4 („Moguće nuspojave”) mogu privremeno smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Pričekajte dok učinci cjepiva ne prođu prije upravljanja vozilima ili strojevima.

Kostaive sadrži kalij i natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, tj. zanemarive količine kalija. Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Kostaive daje

Kostaive se daje u obliku jedne injekcije od 0,5 ml u mišić nadlaktice.

Ako ste prethodno cijepljeni cjepivom protiv bolesti COVID-19, trebate primiti dozu cjepiva Kostaive najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze.

Ako imate dodatnih pitanja o primjeni cjepiva Kostaive, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo rijetke nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- anafilaksija (iznenadna, teška alergijska reakcija sa simptomima koji uključuju poteškoće s disanjem, oticanje, ošamućenost, ubrzane otkucaje srca, znojenje i gubitak svijesti)

Potražite **hitnu** medicinsku pomoć ako Vam se javi bilo koji od simptoma anafilaksije.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako Vam se jave bilo koje druge nuspojave. One mogu uključivati:

Vrlo česte nuspojave: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- bol na mjestu davanja injekcije
- osjetljivost na mjestu davanja injekcije
- osjećaj umora
- zimica
- vrućica
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u mišićima (mialgija)
- glavobolja
- osjećaj omaglice.

Česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev
- osjećaj mučnine
- povraćanje
- otvrdnuće kože na mjestu davanja injekcije
- oticanje na mjestu davanja injekcije
- crvenilo na mjestu davanja injekcije
- svrbež kože na mjestu davanja injekcije.

Manje česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- alergijske reakcije (koprivnjača i/ili osip).

Nuspojave nepoznate učestalosti:

- niske razine neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

5. Kako čuvati Kostaive

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Sljedeće informacije o čuvanju, isteku roka valjanosti, primjeni i rukovanju namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice čuvati u zamrzivaču na temperaturi od -15 °C do -25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Bočice se mogu čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 4 sata prije rekonstitucije.

Bočica s rekonstituiranim cjepivom ili napunjene štrcaljke se nakon pripreme moraju čuvati u hlađenim uvjetima ili na sobnoj temperaturi (od 2 °C do 25 °C) prije primjene (uključujući tijekom transporta) i moraju se primijeniti u roku od 6 sati od prvog probijanja čepa cjepiva.

Bočicama s izjednačenom temperaturom može se rukovati u uvjetima svjetla u prostoriji.

Nakon odmrzavanja ili rekonstitucije cjepivo se ne smije ponovno zamrzavati.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kostaive sadrži

- Djelatna tvar je samoreplicirajuća glasnička RNA (sa-mRNA) koja se zove zapomeran.
- Ovo je višedozna bočica koja nakon rekonstitucije sadrži 16 doza od po 0,5 ml.
- Jedna doza (0,5 ml) sadrži 5 mikrograma zapomerana (inkapsuliranog u lipidnim nanočesticama).
- Drugi sastojci su: di(pentadekan-8-il)-4,4'(((3(dimetilamino)propil)tio)karbonil)azanediil)dibutirat (ATX-126), kolesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-*rac*-glicero-3-metoksipolietilenglikol-2000 (PEG2000-DMG), saharoza, kalijev sorbat, natrijev klorid, trometamol i poloksamer 188 (sadrži antioksidans butilirani hidroksitoluen).
Pogledajte dio 2 „Kostaive sadrži kalij i natrij”.

Kako Kostaive izgleda i sadržaj pakiranja

Kostaive je bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak/kolačić koji se isporučuje u staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskim prstenom.

Nakon rekonstitucije cjepivo je bijela do bjelkasta opalescentna suspenzija (pH: 7,5 - 8,5). Jedna bočica sadrži 16 doza od 0,5 ml.

Veličina pakiranja: 20 višedoznih bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Jedna doza od 0,5 ml.

U osoba koje su prethodno cijepljene cjepivom protiv bolesti COVID-19 Kostaive treba primijeniti najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za rukovanje

Kostaive treba pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike kako bi se osigurala sterilnost pripremljene disperzije.

- Za rekonstituciju koristiti ISKLJUČIVO 10 ml sterilne otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Nakon rekonstitucije svaka bočica sadrži 16 doza od 0,5 ml.

Izvaditi 0,5 ml cjepiva u štrcaljke za pojedinačnu primjenu.

- Svaka doza mora sadržavati 0,5 ml rekonstituiranog cjepiva Kostaive.
- Ako količina preostalog cjepiva u bočici nije dovoljna za punu dozu od 0,5 ml, ne primjenjivati preostalo cjepivo. Baciti bočicu i preostali volumen.
- Višak cjepiva iz više bočica ne smije se spajati.
- Napunjene štrcaljke se nakon pripreme moraju čuvati u hlađenim uvjetima ili na sobnoj temperaturi (od 2 °C do 25 °C) prije primjene (uključujući transport tijekom tog vremena) i moraju se primijeniti u roku od 6 sati od prvog probijanja čepa bočice.
- Rekonstituirano cjepivo treba baciti nakon 6 sati.

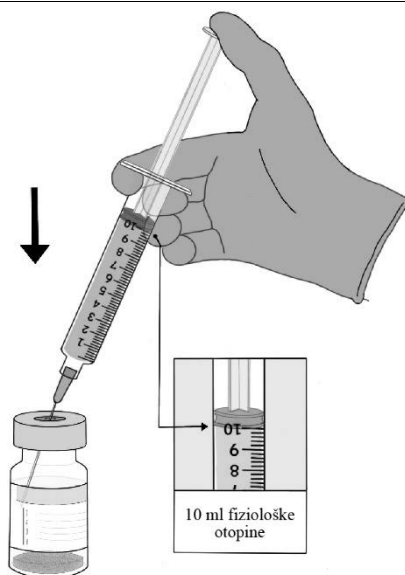
Priprema pojedinačnih doza Kostaive praška za disperziju za injekciju	
KORAK A. Vizualni pregled i izjednačavanje temperature bočica 1. Ostavite bočicu da dostigne sobnu temperaturu tijekom najmanje jednog sata. Bočice se mogu čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 4 sata prije rekonstitucije. 2. Vizualno pregledati ima li promjene boje i većih nepravilnosti/oštećenja zatvarača spremnika (npr. lomova, staklenih krhotina, labavih kapica, nedostajućih čepova itd.). • Bočica mora sadržavati bijelu/bjelkastu krutinu. NEMOJTE KORISTITI ako ima oštećenja na spremniku ili drugih nepravilnosti. NEMOJTE KORISTITI ako je neprobijena bočica na sobnoj temperaturi dulje od 4 sata.	

KORAK B. Dodavanje fiziološke otopine cjepivu

1. Rekonstituciju treba obaviti odmah nakon potpunog izjednačavanja temperature.
2. Pribavite otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju (fiziološku otopinu). Pomoću nove sterilne štrcaljke od 10 ml i igle od 23G, izvucite 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.
3. Skinite *flip-off* kapicu bočice.
4. Obrišite čep bočice maramicom natopljenom alkoholom.

Kako bi se osiguralo dodavanje 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju, štrcaljku se ne smije vaditi iz bočice tijekom koraka 5 – 8.

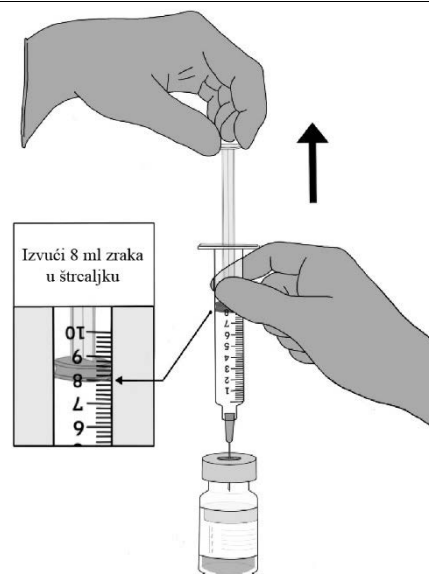
5. Probijte čep iglom štrcaljke za fiziološku otopinu.
 - Zabilježite datum i vrijeme prvog probijanja čepa i vrijeme kada se cjepivo treba baciti. (Treba imati na umu da se cjepivo mora primijeniti u roku od 6 sati od tog probijanja čepa.)
6. Polako dodajte polovicu (5 ml) od 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju u bočicu uz bočnu stijenk.
7. Izjednačite tlak u bočici izvlačenjem približno 3 ml zraka iz bočice u štrcaljku za fiziološku otopinu držeći iglu iznad tekućine.
8. Za drugo i treće dodavanje otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju dodajte 2 do 3 ml, usmjeravajući tok otopine na unutarnju stijenk bočice s cjepivom.
 - Nakon svakog dodavanja treba izvući zrak iz bočice pomoću štrcaljke za fiziološku otopinu kako bi se izjednačio tlak u bočici. Po potrebi ponovite korake za dodavanje svih 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju. Nemojte dodavati više od 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.



Priprema zasebnih doza Kostaive 5 mikrograma/doza (0,5 ml) praha za raspršivanje za ubrizgavanje.

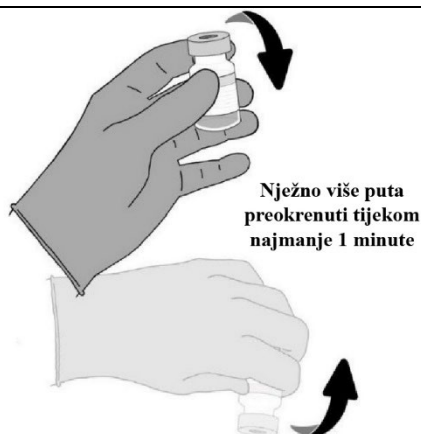
Korak C. Izjednačavanje tlaka u bočici

1. Nakon završetka dodavanja otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju, izjednačite tlak prije vađenja igle iz bočice izvlačenjem zraka do linije koja označava 8 ml prazne štrcaljke za fiziološku otopinu.
2. Položaj igle treba podesiti tako da bude iznad otopine (kako bi se izbjeglo nehotično izvlačenje rekonstituiranog cjepiva).
3. Izvadite praznu štrcaljku za fiziološku otopinu i iglu iz bočice i bacite ih.



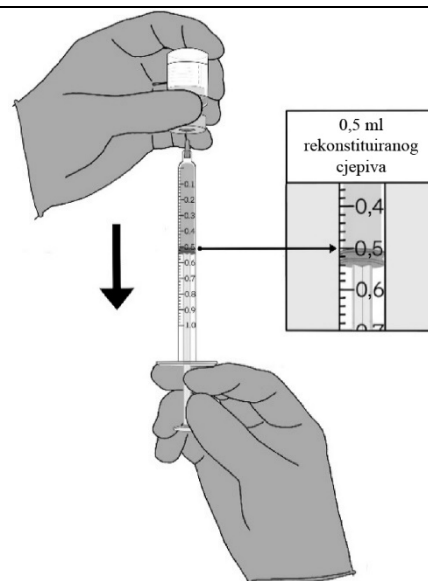
KORAK D. Miješanje i vizualni pregled rekonstituiranog cjepiva

1. Lagano preokrenite bočicu više puta tijekom najmanje 1 minute dok se krutina potpuno ne rekonstituiru.
 - Nemojte tresti ni vrtjeti.
 - Izbjegavajte stvaranje pjene i mjehurića.
2. Vizualno pregledajte da bočica s cjepivom ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Tekućina treba biti bijela do bjelkasta opalescentna suspenzija.
 - **NEMOJTE UPOTREBLJAVATI** ako se primijete čestice ili promjena boje.
3. Rekonstituirana bočica cjepiva ili napunjene štrcaljke moraju se čuvati u hlađenim uvjetima ili na sobnoj temperaturi (od 2 °C do 25 °C) prije primjene i moraju se upotrijebiti u roku od 6 sati od prvog probijanja čepa.



KORAK E. Priprema štrcaljke

1. Uvjerite se da nema mjehurića zraka te izvucite 0,5 ml cjepiva pomoću sterilne štrcaljke od 1 ml.
2. Uvjerite se da nema mjehurića zraka.
3. Zabilježite datum i vrijeme prvog probijanja čepa.
 - Jedna napunjena štrcaljka koristit će se za jednu dozu.
 - Čuvajte napunjene štrcaljke u hlađenim uvjetima ili na sobnoj temperaturi (od 2 °C do 25 °C) prije primjene.
 - Štrcaljka se treba upotrijebiti što prije, ali se mora upotrijebiti u roku od 6 sati od prvog probijanja čepa bočice.



Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.