

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kostaive por diszperziós injekcióhoz
COVID-19 sa-mRNS vakcina

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ez egy többadagos injekciós üveg, amelyet használat előtt fel kell oldani.

Egy injekciós üveg 16 db 0,5 ml-es dózist tartalmaz 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%) steril nátrium-klorid oldatos injekcióval történő feloldás után; lásd a 4.2 és 6.6 pontokat.

Egy dózis (0,5 ml) 5 mikrogramm zapomeránt tartalmaz, amely egy COVID-19 önamplifikáló hírvivő RNS (sa-mRNS) (lipid nanorészecskébe ágyazva).

A zapomerán egy egyszálú, 5'-cap struktúrát hordozó sa-mRNS replikon, amelyet sejtmentes *in vitro* transzkripcióval állítanak elő a megfelelő DNS-templátokról, amelyek egy replikázt és a SARS-CoV-2 D614G mutációval rendelkező őstörzsének tüske glikoproteinjét kódolják.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por diszperziós injekcióhoz

Fehér vagy törtfehér liofilizált pogácsa vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kostaive aktív immunizálásra javallott a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19 megelőzésére legalább 18 éves személyek számára.

A vakcinát a hivatalos ajánlásoknak megfelelően kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Egyetlen 0,5 ml-es dózis.

A korábban COVID-19 vakcinával oltott egyéneknél a Kostaive-et a legutóbbi dózis után legalább 5 hónappal kell beadni.

Súlyosan immunkompromittált felnőttek

A hivatalos ajánlásoknak megfelelően súlyosan immunkompromittált egyéneknek további adagok adhatók (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Kostaive biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra ≥ 60 éves idős személyeknél.

Az alkalmazás módja

A Kostaive-et feloldás után intramuscularisan kell beadni (lásd 6.6 pont).

Az intramuscularis injekció preferált helye a felkar deltaizomzata.

Az intramuscularis injekcióhoz megfelelő hosszúságú tű használata ajánlott.

A vakcinát nem szabad intravascularisan, subcutan vagy intradermalisan beadni.

Az oltás nem keverhető más vakcinákkal vagy gyógyszerekkel ugyanabban a fecskendőben.

A vakcina beadása előtt és után alkalmazandó óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban.

A vakcina beadás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Túlérzékenység és anafilaxia

A Kostaive alkalmazásakor túlérzékenységi esetekről, többek között anafilaxiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A vakcina beadását követően anafilaxiás reakció esetén mindig rendelkezésre kell állnia a megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek.

Az oltást követően javasolt legalább 15 percig szoros megfigyelést végezni. Nem adható további vakcinadózis azoknak, akiknél anafilaxia jelentkezett a Kostaive korábbi adagja után.

Myocarditis és pericarditis

Néhány más COVID-19 vakcinával történő oltást követően myocarditis és pericarditis fokozott kockázatát figyelték meg. Ezek az állapotok néhány napon belül kialakulhatnak, és elsősorban 14 napon belül jelentkeznek. Fiatalabb férfiaknál gyakrabban figyelték meg ezeket.

Az egészségügyi szakembereknek figyelniük kell a myocarditis és a pericarditis jeleire és tüneteire. A vakcinát kapó személyeket (beleértve a szülőket vagy gondozókat is) utasítani kell, hogy azonnal kérjenek orvosi segítséget, ha myocarditisre vagy pericarditisre utaló tüneteket tapasztalnak.

Szorongással összefüggő reakciók

Szorongással összefüggő reakciók, többek között vazovagális reakciók (syncope), hiperventilláció vagy stresszel kapcsolatos reakciók előfordulhatnak az oltással összefüggésben, mint a túvel adott injekcióra adott pszichogén reakció. Az ájulásból eredő sérülések elkerülése érdekében megfelelő eljárásokat kell alkalmazni.

Egyidejű betegség

Akut súlyos lázas betegségben vagy akut fertőzésben szenvedő egyének oltását el kell halasztani. Kisebb fertőzés és/vagy hőemelkedés jelenléte nem késleltetheti az oltást.

Thrombocytopenia és véralvadási zavarok

Más intramuscularis injekciókhoz hasonlóan a vakcinát is óvatosan kell beadni antikoaguláns kezelésben részesülő, illetve thrombocytopeniában vagy véralvadási rendellenességben (például hemofiliában) szenvedő egyéneknél, mivel vérzés vagy véraláfutás jelentkezhet az intramuscularis beadást követően.

Immunkompromittált egyének

A vakcina hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták immunkompromittált egyéneknél, beleértve azokat is, akiknél ismert a humán immundeficiencia vírus (HIV) diagnózisa, vagy akik immunszuppresszáns kezelést kapnak (lásd 5.1 pont). A Kostaive hatásossága immunkompromittált egyéneknél alacsonyabb lehet.

A vakcina hatékonyságának korlátai

Mint minden vakcina esetében, a Kostaive-vel történő oltás nem biztos, hogy mindenkit véd, aki a vakcinát kapta. Előfordulhat, hogy a vakcina beadását követő 7. napig az egyéneknél nem alakul ki teljes védettség.

Ismert hatású segédanyagok

Kálium

A vakcina kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

Nátrium

A vakcina kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Kostaive és más vakcinák egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Kostaive terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Kostaive terhesség alatti alkalmazását csak akkor kell mérlegelni, ha a lehetséges előnyök meghaladják az anyára és a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokat.

Szoptatás

Mivel az anya szisztémás Kostaive-expozíciója elhanyagolható mértékű, a kezelt anya tejével táplált újszülöttnél/csecsemőnél nem várható hatás. A Kostaive a szoptatás időszakában is alkalmazható.

Termékenység

Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kostaive nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A 4.8. pontban említett mellékhatások némelyike azonban átmenetileg befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Elsődleges oltási sorozat

A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) az 1. vagy a 2. dózis után az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom (49,1%), az injekció beadásának helyén fellépő érzékenység (49,0%), kimerültség (42,3%), fejfájás (35,4%), myalgia (30,1%), hidegrázás (28,5%), arthralgia (27,2%), szédülés (20,1%) és láz (10,8%). A mellékhatások többsége enyhe intenzitású volt, és az oltást követő néhány napon belül megszűnt. Egy esetben jelentettek anafilaxiát a Kostaive-hoz kapcsolódóan (lásd 4.4 pont).

Emlékeztető dózis

A Kostaive emlékeztető dózist kapott résztvevők általános biztonságossági profilja hasonló volt a 2 dózis után megfigyelthez (elsődleges oltási sorozat).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább bemutatott biztonságossági profil 2 klinikai vizsgálat adatain alapul:

- Az ARCT-154-01-es vizsgálat célja a 2 adagos Kostaive kezelés biztonságosságának, immunogenitásának és hatásosságának értékelése, legalább 18 éves résztvevők bevonásával, akik legalább egy adag Kostaive-et kaptak (N=8807).
- Az ARCT-154-J01 vizsgálat célja az emlékeztető immunizáció biztonságosságának és immunogenitásának értékelése. Ebben a vizsgálatban a legalább 18 éves olyan résztvevők (N=420) egyszeri Kostaive dózist kaptak, akik korábban 3 dózis engedélyezett COVID-19 mRNS vakcinát kaptak legalább 3 hónappal a bevonás előtt.

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatásokat az alábbi gyakorisági kategóriák szerint soroljuk fel:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka (<1/10 000)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

1. táblázat Nemkívánatos reakciók

MedDRA szervrendszer osztály	Mellékhatások	Frekvencia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység (pl. kiütés, csalánkiütés, allergiás dermatitis, IV-es típusú túlérzékenység) Anafilaxia	Nem gyakori Nagyon ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás Szédülés	Nagyon gyakori Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés Hányinger Hányás	Gyakori Gyakori Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia Myalgia	Nagyon gyakori Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fájdalom az injekció beadásának helyén Az injekció beadásának helyén fellépő érzékenység Kimerültség/rossz közérzet Hidegrázás Pyrexia Az injekció beadásának helyén fellépő duzzanat Induratio az injekció beadásának helyén Erythema az injekció beadásának helyén Pruritus az injekció beadásának helyén	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén ajánlott az élettani funkciók figyelemmel kísérése és az esetleges tüneti kezelés.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vakcinák, COVID-19 vakcinák, RNS-alapú vakcina, ATC kód: J07BN01

Hatásmechanizmus

A Kostaive egy önamplifikáló mRNS-ből áll, amely a SARS-CoV-2 tüskefehérjét kódolja, lipid nanorészecskébe ágyazva. Az önamplifikáló mRNS-t arra tervezték, hogy extra mRNS-kópiákat hozzon létre a gazdasejteken belül az intramuscularis injekció után, hogy a tüskefehérje-antigén fokozott expresszióját érje el. Ez semlegesítő antitestet és sejt-immunválaszt vált ki a tüskeantigénnel szemben, amely hozzájárul a COVID-19 elleni védelemhez. Az mRNS önamplifikáló folyamata átmeneti, és nem hoz létre fertőző részecskéket.

Klinikai hatásosság

Az ARCT-154-01-es vizsgálat egy randomizált, kontrollált, megfigyelő számára vak, multicentrikus klinikai vizsgálat volt, amelyet legalább 18 éves résztvevőkkel végeztek Vietnámban olyan időpontban, amikor a domináns variáns a delta volt.

A hatásosságot az mITT elemzési halmazban értékelték, beleértve 15 458 résztvevőt, 7762-et a Kostaive (zapomerán) csoportban és 7696-at a placebocsoportban.

A randomizálás rétegzése életkor (< 60 vagy ≥ 60 éves életkor) és < 60 éves résztvevők esetében a súlyos COVID-19 kockázata (asztma, rák, cerebrovascularis betegség, krónikus vese-/máj-/tüdőbetegség, cisztás fibrózis, 1-es vagy 2-es típusú diabetes mellitus, szív- és érrendszeri betegségek, mentális egészségi állapotok, dohányzás, tüdőfibrózis, Down-szindróma, elhízás, sarlósejtes betegség vagy szerfüggőségi zavar) szerint történt. Minden ≥ 60 éves résztvevőnél magasnak tekintették a súlyos COVID-19 kockázatát. A Kostaive-t kapott résztvevők 5,5%-ának (n=485) számottevő háttérbetegsége volt, beleértve a szív- és érrendszeri betegségeket, a cukorbetegséget, az elhízást, a májbetegségeket, a krónikus obstruktív tüdőbetegséget (COPD) és az asztmát. A vizsgálat kizárta azokat a résztvevőket, akik immunkompromittáltak voltak, beleértve azokat is, akiknél ismert a humán immunhiány vírus (HIV) diagnózisa, vagy akik immunszuppresszív gyógyszert szednek, és azokat, akiknél korábban klinikai vagy mikrobiológiai COVID-19 diagnózis állt fenn.

A már meglévő akut vagy krónikus betegségben szenvedő résztvevők, beleértve az ismert hepatitis C-vírus- (HCV) vagy hepatitis B-vírus- (HBV) fertőzésben szenvedő résztvevőket, alkalmasak voltak a bevonásra.

A demográfiai és kiindulási jellemzők hasonlóak voltak a 2 korcsoportban és a kockázati csoportokban lévő egyének esetében. A Kostaive-et kapó összes résztvevő közül 49% volt férfi és 51% nő, 99,6% ázsiai, 0,4% pedig „egyéb”-rasszbéliként került leírásra. Az oltás időpontjában a populáció átlagéletkora 46,4 év volt (kortartomány 18–89 év).

Az általános elsődleges hatásossági végpont a vakcina hatásossága (VE), amely a meghatározás szerint a virológiailag megerősített, a protokollban meghatározott COVID-19 első előfordulása volt, a 36. nap (7 nappal a 2. dózis után) és a 92. nap között, beleértve a szélső értékeket is.

Azoknál a résztvevőknél, akiknél a 2. dózis utáni 7. nap előtt nem igazolódott SARS-CoV-2 fertőzés, a 2. dózis után legalább 7 nappal jelentkező megerősített COVID-19 elleni vakcina hatásossága 56,7% volt (95%-os konfidenciaintervallum: 48,8% – 63,4%). A COVID-19 esetek száma 200, illetve 440 volt a Kostaive, illetve a placebocsoportban. Az elsődleges hatásossági elemzés időpontjában a résztvevőket összesen 1146 személyévig követték a tünetekkel járó COVID-19 tekintetében a Kostaive-et és összesen 1120 személyévig a placebocsoportban.

A vakcina általános hatásosságának értékelésére vonatkozó információkat a 2. táblázat ismerteti.

2. táblázat Vakcinahatásosság virológiailag megerősített, protokollban meghatározott COVID-19 ellen a 36. és a 92. nap között – módosított beválasztás szerinti (modified intent-to-treat, mITT) populáció

Alcsoport	Kostaive	Placebo	VE % (95%-os CI) ^a
Minden résztvevő			
N	7762	7696	56,7 (48,8–63,4)
Igazolt COVID-19 esetek száma, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Megfigyelési idő ^b (személyév)	1146.2	1120.2	
Egészséges ≥ 18 – < 60 éves			
N	3882	3896	49,8 (37,8 – 59,5)
Igazolt COVID-19 esetek száma, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Megfigyelési idő ^b (személyév)	572,1	566,1	
Kockázatnak kitett ≥ 18 – < 60 éves			
N	2519	2471	69,7 (57,6 – 78,3)
Igazolt COVID-19 esetek száma, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Megfigyelési idő ^b (személyév)	372,9	359,5	
≥ 60 éves			

N	1361	1329	53,5 (26,8 – 70,5)
Igazolt COVID-19 esetek száma, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Megfigyelési idő ^b (személyév)	201,2	194,5	

Rövidítések: CI, konfidenciaintervallum; COVID-19, koronavírus betegség 2019; HR, relatív hazárd; N, a veszélyeztetett résztvevők száma; n, a jelentett esettel rendelkező résztvevők száma; RR, relatív kockázat; SARS-CoV-2, súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2; VE, vakcinahatásosság.

mITT, módosított beválasztás szerinti (beleértve az összes résztvevőt, aki a vizsgálati vakcina (Kostaive vagy placebo) összes protokoll által előírt adagját megkapta az értékelési időpontig, és akinél nincs SARS-CoV-2 fertőzésre utaló jel az 1. napon vagy a vizsgálat 2. oltása után legfeljebb 7 nappal).

A „kockázatnak kitett” meghatározás szerint olyan személyekből áll, akik magasabb kockázatúnak minősülnek a súlyos COVID-19 kialakulása szempontjából.

^a A VE-t 1 HR-rel számítják ki a Cox-féle regresszióból, a kockázati csoportra és a vizsgálati régiójára való korrekcióval, vagy 1 RR-rel, ha a megerősített esetek száma 0 a Kostaive csoportban.

^b A megfigyelési idő az adott végpontra vonatkozó kockázatnak való kitettség személyévének összegére vonatkozik.

Súlyos COVID-19 elleni hatásosság

Értékelték a Kostaive hatásosságát a virológiailag igazolt súlyos COVID-19 megelőzésében, beleértve a halált is (3. táblázat). A súlyos COVID-19 az alábbiak bármelyikét jelentette: légzésszám ≥ 30 percenként, szívfrekvencia ≥ 125 percenként, oxigénszaturációs szint (SpO_2) $\leq 93\%$ szobalevegőn tengerszinten vagy artériás oxigén parciális nyomás (PO_2)/frakcionált belélegzett oxigén (FiO_2) < 300 Hgmm, légzési elégtelenség (azaz magas áramlású oxigénre van szükség, nem invazív lélegeztetés, gépi lélegeztetés vagy extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO)), sokk (azaz a szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm, diasztolés vérnyomás < 60 Hgmm, vagy vazopresszorok igénye), jelentős akut vese-, máj-, vagy neurológiai működési zavar, intenzív osztályra történő felvétel, halál. A végpont volt a megerősített, protokollban meghatározott súlyos COVID-19 első előfordulása, amely a 36. és a 92. nap között bezárólag jelentkezett.

3. táblázat Vakcinahatásosság a virológiailag megerősített, protokollban meghatározott súlyos COVID-19 ellen a 36. és a 92. nap között – módosított beválasztás szerinti (modified intent-to-treat, mITT) populációban

Alcsoport	Kostaive	Placebo	VE % (95%-os CI) ^a
Minden résztvevő			
N	7762	7696	95,3 (80,5-98,9)
Igazolt COVID-19 esetek száma, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Megfigyelési idő ^b (személyév)	1162,9	1154,7	
Egészséges ≥ 18 – < 60 éves			
N	3 882	3 896	100.0 (NE)
Igazolt COVID-19 esetek száma, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Megfigyelési idő ^b (személyév)	582,7	585,8	
Kockázatnak kitett ≥ 18 – < 60 éves			
N	2519	2471	89,5 (16,8-98,7)
Igazolt COVID-19 esetek száma, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Megfigyelési idő ^b (személyév)	376,9	370,9	
≥ 60 éves			
N	1361	1329	94.4 (58,2-99,3)
Igazolt COVID-19 esetek száma, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Megfigyelési idő ^b (személyév)	203,4	197,9	

Rövidítések: CI, konfidenciaintervallum; COVID-19, koronavírus betegség 2019; HR, relatív hazárd; N, a kockázatnak kitett résztvevők száma; n, a jelentett esettel rendelkező résztvevők száma; NE, nem becsülhető; RR, relatív kockázat; SARS-CoV-2, súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus 2; VE, vakcinahatásosság.

mITT, módosított bevélasztás szerinti (beleértve az összes résztvevőt, aki a vizsgálati vakcina (Kostaive vagy placebo) összes protokoll által előírt adagját megkapta az értékelési időpontig, és akinél nincs SARS-CoV-2 fertőzésre utaló jel az 1. napon vagy a vizsgálat 2. oltása után legfeljebb 7 nappal)

^a A VE-t 1 HR-rel számítják ki a Cox-féle regresszióból, a kockázati csoportra és a vizsgálohely régiójára való korrekcióval, vagy 1 RR-rel, ha a megerősített esetek száma 0 a Kostaive csoportban.

^b A megfigyelési idő az adott végpontra vonatkozó kockázatnak való kitettség személyeinek összegére vonatkozik.

Immunogenitás legalább 18 éves résztvevőknél az emlékeztető dózis után

Az emlékeztető dózissal kialakult immunogenitás értékelése a Japánban végzett ARCT-154-J01 vizsgálat eredményein alapul, amely összehasonlította a Kostaive (zapomerán) emlékeztető dózissal követő immunválaszt a komparátor készítménnyel (tozinamerán, BNT162b2) olyan felnőtt egyénekkel, akik korábban megkapták az elsődleges oltási sorozatot és 1 emlékeztető dózist engedélyezett COVID-19 mRNS vakcinákkal. Ebben a vizsgálatban az immunogenitást vírussemlegesítő vizsgálattal értékelték a SARS-CoV-2 őstörzs és az Omicron BA.4/5 variáns ellen.

Az ARCT-154-J01 vizsgálat elsődleges célkitűzése a Kostaive noninferioritásának igazolása volt a komparátor vakcinához képest az antitest titerek mértani átlaga (GMT-k) és a szeroválasz arányok (SRR) különbsége a SARS-CoV-2 őstörzzsel szemben az oltást követő 29. napon. Abban az esetben, ha a noninferioritás igazolódott az őstörzs esetében, hasonló vizsgálatot kellett végezni az Omicron BA.4/5 variáns esetében. A második noninferioritás kimutatásakor a Kostaive szuperioritását tesztelték a komparátorral szemben az Omicron BA.4/5 variáns ellen. A GMT-k további vizsgálatát legfeljebb 6 hónapig végezték az antitestválasz időtartamának felmérésére.

Összesen 828 résztvevőt vontak be a vizsgálatba, és randomizálták (1:1 arányban) a Kostaive és komparátorvakcina-csoportba. Oltáskor az átlagéletkor 48 év volt (18–77 éves kortartományban). A randomizált és vizsgálati oltást kapott 828 résztvevőből 759 résztvevőt vontak be az 1. protokoll szerinti halmazba (PPS-1), az elsődleges immunogenitási végpont elemzési halmazába.

Az ARCT-154-J01 vizsgálat eredményeit a 4. táblázat ismerteti. Egy hónappal a vakcinázás után a Kostaive noninferioritást mutatott a komparátor vakcinával, a SARS-CoV-2 őstörzzsel szemben, és szuperioritást az Omicron BA.4/5 variánssal szemben. A hosszabb távú immunogenitási adatok azt mutatták, hogy a neutralizáló antitestek fennmaradtak, és mindkét törzsnél körülbelül kétszer magasabb GMT-t mutattak ki a Kostaive-nél a komparátor vakcinához képest a vakcinázás után 3 és 6 hónappal.

4. táblázat A SARS-CoV-2 őstörzs és az Omicron BA.4/5 variáns elleni immunválasz összefoglalása az emlékeztető dózis beadása után 6 hónappal

Törzs	Időpont Végpont	GMT / SRR (95%-os CI)				GMT arány / SRR különbség (95%-os CI)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Komparátor*	
Őstörzs (Wuhan-Hu-1)	Oltás előtt GMT	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78; 1,13)
	1 hónap GMT	385	5641 (4321, 7363)	374	3934 (2993, 5169)	1,43 ^b (1,26; 1,63)
	1 hónap SRR	385	65,2 (60,2; 69,9)	374	51,6 (46,4; 56,8)	13,6 ^b (6,8; 20,5)
	3 hónap GMT	369	5928 (5414, 6491)	356	2899 (2648, 3175)	2,04 ^c (1,80; 2,32)
	6 hónap GMT	332	4119 (3723, 4557)	313	1861 (1667, 2078)	2,21 ^c (1,91; 2,57)
Omicron BA.4/5	Oltás előtt GMT	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71; 1,26)
	1 hónap GMT	385	2551 (1687, 3859)	374	1958 (1281, 2993)	1,30 ^d (1,07; 1,58)
	1 hónap SRR	385	69,9 (65,0; 74,4)	374	58,0 (52,8; 63,1)	11,6 ^d (4,9; 18,3)

	3 hónap GMT	369	1892 (1646, 2175)	356	888 (764, 1031)	2,13 ^c (1,74; 2,61)
	6 hónap GMT	332	1119 (960, 1305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78; 2,86)

Rövidítések: CI, konfidenciaintervallum; GMT, titerek mértani átlaga; SARS-CoV-2, súlyos akut légúti szindróma koronavírus; SRR, szeroválasz arány.

A log-transzformált neutralizáló antitest titerértékét a 29. napra (1 hónap) Kovarianciaanalízis (ANCOVA) modellel elemezték. A nemet és az utolsó (3.) oltástól eltelt időszakot (< 5 hónap, ≥ 5 hónap) a protokollban előre meghatározott tényezőkként használták. A GMT-k a kiinduláskor, a 3. és a 6. hónapban nincsenek korrigálva.

Ha egy mért antitesttiter a mennyiségi meghatározás alsó határa alatt van, akkor az értéket a mennyiségi meghatározási határérték 1/2-ének adták meg.

A szeroválasz meghatározása: az emlékeztető után mért neutralizáló antitest titerek legalább 4-szeres növekedése a kiindulási titerhez képest vagy a mennyiségi meghatározás alsó határának feléhez képest, ha a kiinduláskor nem észlelhető.

^a N = azon résztvevők száma, akik érvényes vizsgálati eredményekkel rendelkeznek a konkrét tesztre vonatkozóan az adott mintavételi időpontban.

^b A noninferioritás tekintetében az előre meghatározott kritériumok teljesültek: a GMT-k arányára vonatkozó 95%-os konfidenciaintervallum (CI) alsó határa (LL) (Kostaive/komparátor) meghaladja a 0,67-et, és az SRR-ek különbségére vonatkozó 95%-os CI LL (Kostaive mínusz komparátor) meghaladja a -10%-ot. Az őstörzs szuperioritási tesztjét nem határozták meg előre. Az elemzést a PPS-1-ben végezték.

^c Elemzést végeztek a PPS-1-ic-ben, a PPS-1 módosított verziójában, amelyben a pozitív nukleokapszid antitest tesztel rendelkező résztvevőket kizárták az összes későbbi immunogenitási elemzésből.

^d Az előre meghatározott kritériumok teljesültek mind a noninferioritás, mind a szuperioritás tekintetében. Szuperioritási kritériumok: a GMT arány 95%-os CI LL-je meghaladja az 1,0-t, az SRR különbség 95%-os CI LL-je pedig meghaladja a 0%-ot. Az elemzést a PPS-1-ben végezték.

* Komparátor: tozinamerán (BNT162b2)

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Kostaive vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a COVID-19 megelőzése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Általános toxicitás

Nyulaknál a Kostaive-vel általános toxicitási vizsgálatot végeztek (izomba összesen 3 dózist kaptak, amelyek mindegyike meghaladja az emberi dózist, 2 hetente egyszer).

Átmeneti hőmérséklet-emelkedés az átlagos testhőmérsékletben (legfeljebb ~1,7 °C-os emelkedés), a laboratóriumi tesztekben bekövetkező változások (a gyulladásos társuló csökkent erythropoiesisnek megfelelő erythroid változások, minimálisan vagy enyhén csökkent vérlemezkeszám, minimálisan emelkedett neutrophilszám és/vagy monocytaszám, enyhén vagy mérsékelten emelkedett fibrinogénszint, és minimálisan emelkedett globulinszint és/vagy minimálisan csökkent szérumban albuminszint és a szérumban citokinek emelkedése), valamint gyulladásos leletek a lépben, gyulladásos válasznak megfelelő nyirokcsomók (megnövekedett lymphocytá cellularitás) voltak megfigyelhetők.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Sem genotoxicitási, sem karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek. A vakcina összetevői (lipidek és mRNS) várhatóan nem rendelkeznek genotoxikus potenciállal.

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

Szaporodási és fejlődésre kifejtett toxicitást vizsgáltak nyulaknál egy kombinált termékenységi, embryofetalis és posztnatális fejlődési vizsgálatban, ahol a nőstény nyulakat intramuscularisan oltották be a párzás előtt és a vemhesség alatt (5 adag vakcina beadása a párzás előtti 28. és a 28. vemhességi nap között, amelyek mindegyike meghaladja a humán dózist). SARS-CoV-2 neutralizáló antitest-válaszok voltak jelen az anyaállatokban a párzás előttől a vizsgálat végéig a 28. gesztációs napon, valamint a magzatban és az utódokban, jelezve az anyai antitestek placentális átvitelét.

A nőstények termékenysége, az embrió és magzat fejlődésére, illetve a születés utáni növekedésre és fejlődésre nem figyeltek meg oltással kapcsolatos hatásokat. Nem állnak rendelkezésre adatok a Kostaive tejbe történő kiválasztásról.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

di(pentadekán-8-il)-4,4'-((((3-(dimetilamino)propil)tio)-karbonil)-azandiil)dibutirát (ATX-126)
koleszterin

1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC)

1,2-dimirisztoil-rac-glicero-3-metoxipolietilén-glikol-2000 (PEG2000-DMG)

szacharóz

kálium-szorbát

nátrium-klorid

trometamol

poloxamer 188 (az antioxidáns butilált hidroxitoluolt tartalmazza)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a vakcina nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

2 év -15 °C és -25 °C között.

Az injekciós üvegek szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 4 óráig tárolhatók a feloldás előtt.

Feloldott gyógyszerkészítmény

Az előkészítés után az elkészített vakcinát tartalmazó injekciós üveget hűtve vagy szobahőmérsékleten (2 °C és 25 °C között) kell tárolni a beadás előtt, és az injekciós üveg dugójának első átszúrásától számított 6 órán belül be kell adni.

Felolvasztás vagy feloldás után a vakcinát nem szabad újra lefagyasztani.

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitás 2 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten 6 órán keresztül igazolt, beleértve az ez idő alatti szállítást is. Mikrobiológiai szempontból, miután az injekciós üveg dugóját átszúrták a vakcina feloldásához, a készítmény legfeljebb 6 órán át tárolható hűtve vagy szobahőmérsékleten (2 °C és 25 °C között). Az egyéb használat közbeni tárolási idők és feltételek a felhasználó felelőssége.

A feloldott vakcinát 6 óra elteltével ki kell dobni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Mélyhűtőben (-15 °C – -25 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer kiolvasztása és feloldásautáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Port tartalmazó injekciós üveg (I-es típusú üveg) dugóval (brómbutil gumi) és műanyag lepatintható zárókupakkal (alumínium krimpelés).

Minden többadagos injekciós üveg 16, egyenként 0,5 ml-es adagot tartalmaz; lásd a 6.6. pontot.

Kiszerelés: 20 többadagos injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások

Az előkészített diszperzió sterilitásának biztosítása érdekében a vakcinát egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aszeptikus módszerek alkalmazásával.

KIZÁRÓLAG 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%) steril nátrium-klorid oldatos injekciót vagy azzal egyenértékű oldatot használjon a feloldáshoz.

Feloldás után a vakcina fehér–törtfehér opálos szuszpenzió (pH: 7,5–8,5); ozmolalitás: 300–400 mOsm/kg.

Feloldás után minden injekciós üveg 16 db 0,5 ml-es adagot tartalmaz.

Szívjon fel 0,5 ml vakcinát egyéni felhasználásra szánt fecskendőbe.

- Minden adagnak 0,5 ml feloldott diszperziós injekciót kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegben maradt vakcina mennyisége nem képes 0,5 ml-es teljes adagot biztosítani, ne adja be a maradékot. Ehelyett dobja ki az injekciós üveget és a maradék mennyiséget.
- A több injekciós üvegből származó maradék vakcina nem vonható össze.
- Az előkészítés után a feltöltött fecskendőket hűtve vagy szobahőmérsékleten (2 °C – 25 °C) kell tárolni a beadás előtt (beleértve az ez idő alatt történő szállítást is), és az injekciós üveg dugójának első átszúrásától számított 6 órán belül kell beadni.
- A feloldott vakcinát 6 óra elteltével ki kell dobni.

A Kostaive por diszperziós injekcióhoz egyedi adagjának elkészítése

A. LÉPÉS: Az injekciós üvegek vizuális ellenőrzése és hőmérséklet-kiegyenlítése

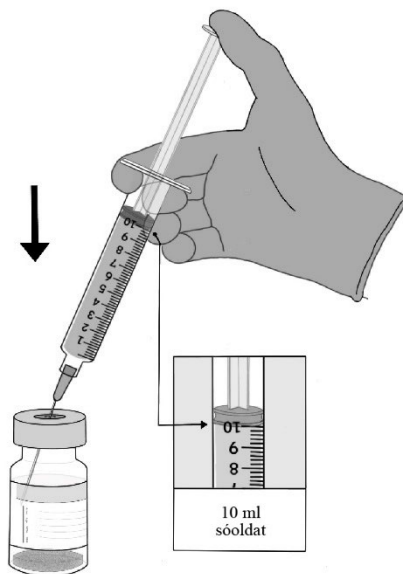
1. Legalább egy órára tartsa az injekciós üveget szobahőmérsékleten. Az injekciós üvegek szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 4 óráig tárolhatók a feloldás előtt.
2. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy nincs-e elszíneződve, és nincs-e súlyos meghibásodás/sérülés a tartály zárásában (pl. törések, üvegszilánkok, laza kupakok, hiányzó dugók stb.).
 - Az injekciós üvegnek fehér/törftefehér szilárd anyagot kell tartalmaznia.

NE HASZNÁLJA, ha a tartály sérült vagy más hibát észlel.

NE HASZNÁLJA, ha a fel nem szűrt injekciós üveg 4 óránál hosszabb ideig szobahőmérsékleten van.

B. LÉPÉS: Sóoldat hozzáadása a vakcinához

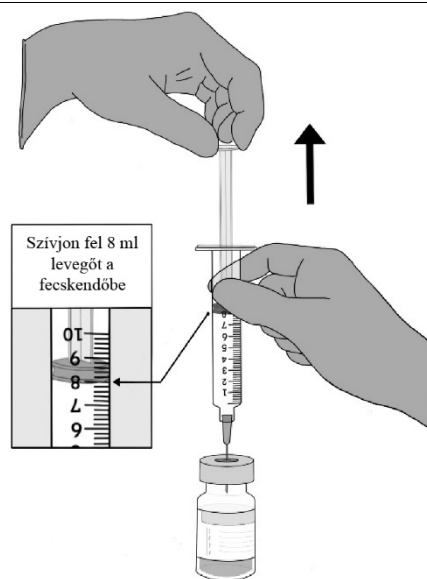
1. A feloldást azonnal el kell végezni a hőmérséklet teljes kiegyenlítése után.
2. Szerezzen be 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót (sóoldatot). Egy új, steril 10-ml-es fecskendő és 23G tű segítségével szívjon fel 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót.
3. Vegye le az injekciós üveg lepattintható kupakját.
4. Használjon alkoholos törlőt az injekciós üveg dugóján. Annak érdekében, hogy 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót adjon hozzá, a fecskendőt nem szabad kivenni az injekciós üvegből az 5–8. lépés során.
5. Szűrje át a dugót a sóoldatos fecskendő tűjével.
 - Jegyezze fel a dugó első átszűrésének dátumát és időpontját, valamint azt az időpontot, amikor a vakcinát ki kell dobni. (Ne feledje, hogy a vakcinát a dugó ezen átszűrését követő 6 órán belül be kell adni.)
6. Lassan adja hozzá a 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció felét (5 ml) az injekciós üvegbe az oldalfal mentén.
7. Az injekciós üveg nyomásának kiegyenlítéséhez szívjon fel körülbelül 3 ml levegőt az injekciós üvegből a sóoldatos fecskendőbe, miközben a tűt a folyadék felett tartja.
8. A második és harmadik adag 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióhoz adjon hozzá 2–3 ml-t, az oldatot a termék injekciós üvegének belső falára irányítva.
 - A palack nyomásának kiegyenlítése érdekében minden egyes hozzáadott adag után szívjon fel levegőt az injekciós üvegből a sóoldatos fecskendő segítségével. Szükség szerint ismételje meg a lépéseket az összes 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció hozzáadásának befejezéséhez. Ne adjon hozzá 10 ml-nél több 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót.



A Kostaive por diszperziós injekcióhoz egyedi adagjának elkészítése

C. LÉPÉS: Az injekciós üveg nyomásának kiegyenlítése

1. A 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció hozzáadása után egyenlítse ki a nyomást, mielőtt kivenné a tűt az injekciós üvegből úgy, hogy levegőt szív fel az üres sóoldatos fecskendő 8 ml-es vezetékébe.
2. Ügyeljen arra, hogy a tű helyzete az oldat fölé kerüljön (hogy elkerülje a feloldott vakcina véletlen kiszívását).
3. Vegye ki az üres sóoldatos fecskendőt és tűt az injekciós üvegből, és dobja ki.



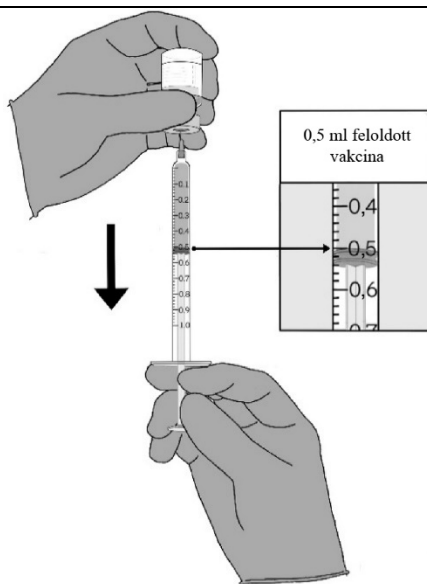
D. LÉPÉS: Keverje össze és szemrevételezéssel vizsgálja meg a feloldott vakcinát

1. Óvatosan forgassa az injekciós üveget többször legalább 1 percig, amíg a szilárd anyag teljesen fel nem oldódik.
 - Ne rázza és ne keverje vortex keverővel.
 - Kerülje a habzást és a habképzést.
2. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy a vakcina üvegében nincsenek-e részecskék vagy elszíneződés. A folyadéknak fehér–törtfehér opálos szuszpenzióknak kell lennie.
 - NE HASZNÁLJA, ha részecskéket vagy elszíneződést észlel.
3. A feloldott vakcinát tartalmazó injekciós üveget vagy a megtöltött fecskendőket az alkalmazás előtt hűtve vagy szobahőmérsékleten (2 °C – 25 °C) kell tárolni, és a dugó első átszúrásától számított 6 órán belül fel kell használni.



E. LÉPÉS: A fecskendő előkészítése

1. Győződjön meg arról, hogy nincsenek légbuborékok, szívjon fel 0,5 ml vakcinát egy steril 1 ml-es fecskendővel.
2. Jegyezze fel a dugó első átszúrásának dátumát és időpontját.
 - Minden feltöltött fecskendőt egy adaghoz használnak.
 - A feltöltött fecskendőket hűtve vagy szobahőmérsékleten (2 °C – 25 °C) tárolja a beadás előtt.
 - Minden fecskendőt a lehető leghamarabb, de a dugó első átszúrásától számított 6 órán belül fel kell használni.



Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1873/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **Gyártási tételek hivatalos végfelszabadítása**

A gyártási tétel hivatalos végfelszabadítása: az Európai Parlament és Tanács 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében, a gyártási tétel hivatalos végfelszabadítását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kostaive por diszperziós injekcióhoz
COVID-19 sa-mRNS vakcina
zapomerán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Feloldás után 16 db 0,5 ml-es adagot tartalmaz injekciós üvegenként.
Egy adag (0,5 ml) 5 mikrogramm zapomeránt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Lipid ATX-126, koleszterin, 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC), 1,2-dimirisztoil-rac-glicero-3-metoxipolietilén-glikol-2000 (PEG2000-DMG), szacharóz, kálium-szorbát, nátrium-klorid, trometamol, poloxamer 188.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS -TARTALOM

Por diszperziós injekcióhoz
20 többadagos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis alkalmazás

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében a bontatlan injekciós üveg mélyhűtőben(-15 °C – -25 °C), az eredeti dobozban tárolandó.

Feloldás után a vakcinát 2 °C és 25 °C között tárolja, és **6 órán belül használja fel.**

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1873/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÖBBDÓZISÚ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁSI MÓDJA(I)

Kostaive por diszperziós injekcióhoz
COVID-19 sa-mRNS vakcina
zapomerán

i.m.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Intramuscularis injekció

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Feloldás után 16 db 0,5 ml-es dózis

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kidobás dátuma/időpontja:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Kostaive por diszperziós injekcióhoz

COVID-19 sa-mRNS vakcina
zapomerán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt megkapná ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kostaive és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kostaive megkapása előtt
3. Hogyan kell beadni a Kostaive-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kostaive-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kostaive és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kostaive olyan vakcina, amely segít megvédeni a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19 ellen a legalább 18 éves felnőtteket.

A Kostaive úgy hat, hogy előkészíti a szervezetet a COVID-19 elleni védekezésre. Egy sa-mRNS nevű molekulát tartalmaz, amely utasításokat tartalmaz a tüskefehérje másolatainak elkészítéséhez. Ez egy fehérje a SARS-CoV-2 vírus felületén, amely a vírusnak a szervezet sejtjeibe való bejutásához szükséges.

Amikor valakinek beadják a vakcinát, néhány sejtje leolvassa az sa-mRNS utasításokat, és ideiglenesen termeli a tüskefehérjét. A személy immunrendszere ezt követően idegenként ismeri fel a fehérjét, és antitesteket termel, és aktivál T-sejteket (fehérvérsejteket) annak megtámadásához.

Ha később az érintett személy érintkezésbe kerül a SARS-CoV-2-vel, az immunrendszere felismeri, és készen áll arra, hogy megvédje a szervezetet ellene.

Mivel a Kostaive nem tartalmazza az immunitást okozó vírust, nem adhat át Önnek COVID-19 fertőzést.

A vakcinát a hivatalos ajánlásoknak megfelelően kell alkalmazni.

2. Tudnivalók a Kostaive megkapása előtt

A vakcinát nem szabad beadni

- ha allergiás a hatóanyagra vagy a vakcina (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A vakcina megkapása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha

- korábban bármikor súlyos allergiás reakciója vagy légzési problémája volt bármilyen más oltási injekció vagy a Kostaive korábbi beadása után.
- ideges az oltási eljárás miatt, vagy valaha elájult bármilyen tűvel beadott injekció után.
- magas láza vagy súlyos fertőzése van, azonban előfordulhat, hogy oltást kaphat, ha enyhe láza vagy felső légúti fertőzése van, mint például megfázás.
- vérzési problémája van, könnyen lesz véraláfutása, vagy véralvadásgátló gyógyszert használ.
- legyengült immunrendszere van egy olyan betegség miatt, mint a HIV-fertőzés vagy olyan gyógyszer miatt, mint egy kortikoszteroid, amely az immunrendszerét érinti.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt megkapja a Kostaive-et.

Más COVID-19-vakcinákkal történő oltást követően a miokarditisz (szívizomgyulladás) és a perikarditisz (szívburokgyulladás) fokozott kockázata áll fenn. Ezek az állapotok a vakcinázást követő néhány napon belül kialakulhatnak, és elsősorban 14 napon belül fordultak elő. Az oltást követően figyelnie kell a miokarditisz és a perikarditisz jeleire, például a légszomjra, a szívdobogásra és a mellkasi fájdalomra, és azonnal orvoshoz kell fordulnia, ha ezek előfordulnak.

Gyermekek és serdülők

A Kostaive nem ajánlott 18 év alatti gyermekek számára. Jelenleg nincs áll rendelkezésre elég információ a Kostaive 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásáról.

Egyéb gyógyszerek és a Kostaive

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve a közelmúltban kapott egyéb védőoltásokról.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a vakcina megkapása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A vakcina terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

A Kostaive a szoptatás időszakában is alkalmazható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kostaive 4. pontban (Lehetséges mellékhatások) felsorolt Kostaive mellékhatások némelyike átmenetileg csökkenti a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Vezetés vagy gépek kezelése előtt várja meg, amíg a vakcina bármilyen hatása elmúlik.

A Kostaive káliumot és nátriumot tartalmaz

A vakcina kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”. A vakcina kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell beadni a Kostaive-et?

A Kostaive-et egyszeri, 0,5 ml-es injekcióban adják be a felkar egyik izomjába.

Ha korábban kapott COVID-19 vakcinát, akkor a legfrissebb adag után legalább 5 hónappal kell megkapnia a Kostaive egy adagját.

Ha bármilyen további kérdése van a Kostaive alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon ritka mellékhatások: 10 000 emberből legfeljebb 1-et érinthetnek

- anafilaxia (hirtelen fellépő, erős allergiás reakció, melynek tünetei közé tartozik a légzési nehézség, a duzzanat, a szédülés, a szapora szívverés, az izzadás és az eszméletvesztés)

Kérjen **sürgős** orvosi segítséget, ha az anafilaxia bármely tünetét tapasztalja.

Beszéljen orvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen más mellékhatás jelentkezik Önnél. Ezek a következők lehetnek:

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 közül több mint 1 embert érinthetnek

- fájdalom az injekció beadásának helyén
- érzékenység az injekció beadásának helyén
- fáradtság (kimerültség)
- hidegrázás
- láz
- ízületi fájdalom (arthralgia)
- izomfájdalom (mialgia)
- fejfájás
- szédülés érzése.

Gyakori mellékhatások: 10 közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- hasmenés
- hányinger
- hányás
- a bőr megkeményedése az injekció beadásának helyén
- duzzanat az injekció beadásának helyén
- bőrpír az injekció beadásának helyén
- viszketés az injekció beadásának helyén.

Nem gyakori mellékhatások: 100 közül legfeljebb 1 embert érinthetnek

- allergiás reakciók (csalánkiütés és/vagy kiütés).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a vakcina biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kostaive-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az alábbi, tárolásra, lejáratra, alkalmazásra és kezelésre vonatkozó információk egészségügyi szakemberek számára készültek.

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő EXP után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A bontatlan injekciós üvegek mélyhűtőben (-15 °C – -25 °C) tárolandók. A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó. Az injekciós üvegek szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 4 óráig tárolhatók a feloldás előtt.

Az előkészítés után az elkészített vakcinát tartalmazó injekciós üveg vagy megtöltött fecskendők hűtve vagy szobahőmérsékleten (2 °C–25 °C) tárolandók a beadás előtt (beleértve a szállítást is), és a készítmény dugójának első átszúrásától számított 6 órán belül be kell adni.

A hőmérséklet-kiegyenlített injekciós üvegek szobai fényviszonyok mellett kezelhetők.

Felolvasztás vagy feloldás után a vakcinát nem szabad újra lefagyasztani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kostaive?

- A készítmény hatóanyaga egy önsokszorozó hírvivő RNS (sa-mRNS), amelyet zapomeránnak neveznek.
 - Ez egy többadagos injekciós üveg, amely feloldás után 16, egyenként 0,5 ml-es adagot tartalmaz.
 - Egy adag (0,5 ml) 5 mikrogramm zapomeránt tartalmaz (lipid nanorészecskékbe ágyazva).
 - Egyéb összetevők: di(pentadekán-8-il)-4,4'(((3(dimetilamino)propil)tio)-karbonil)-azanediil)-dibutirát (ATX-126), koleszterin, 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC), 1,2-dimrisztoil-rac-glicero-3-metoxipolietilén-glikol-2000 (PEG2000-DMG), szacharóz, kálium-szorbát, nátrium-klorid, trometamol és poloxamer 188 (amely a butilált hidroxitoluol antioxidánsot tartalmazza).
- Lásd 2. szakasz „A Kostaive káliumot és nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Kostaive külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Kostaive egy fehér–törtfehér liofilizált por/torta, amelyet gumidugóval és alumínium tömítéssel ellátott injekciós üvegben szállítanak.

Feloldáskor a vakcina fehér–törtfehér opálos szuszpenzió (pH: 7,5–8,5). Minden injekciós üveg 16, egyenként 0,5 ml-es adagot tartalmaz.

Kiszerezés: 20 többadagos injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Egyetlen 0,5 ml-es dózis.

A korábban COVID-19 vakcinával oltott egyéneknél a Kostaive-et a legutóbbi dózis után legalább 5 hónappal kell beadni.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kezelési utasítások

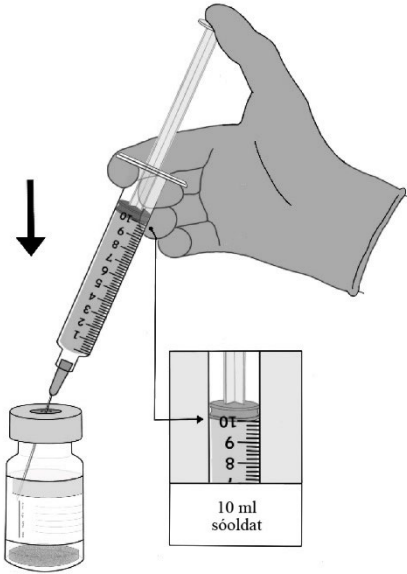
A Kostaive-et egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aseptikus módszerrel, hogy biztosítsa az előkészített diszperzió sterilitását.

- A feloldáshoz KIZÁRÓLAG 10 ml steril, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót használjon.

Feloldás után 16 db 0,5 ml-es adagot tartalmaz injekciós üvegenként.

Szívjon fel 0,5 ml vakcinát egyéni felhasználásra szánt fecskendőkbe.

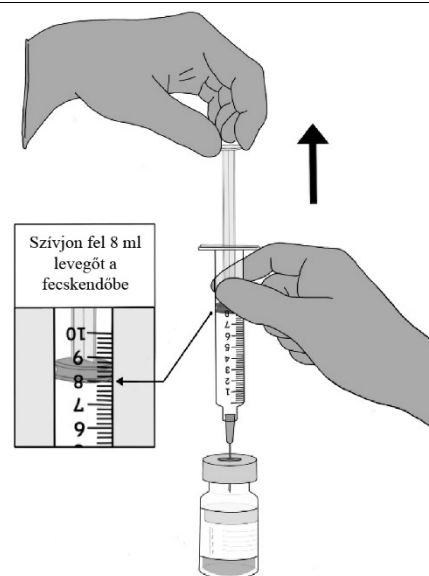
- Minden adagnak 0,5 ml feloldott Kostaive-et kell tartalmaznia.
- Ha az injekciós üvegben maradt vakcina mennyisége nem képes 0,5 ml-es teljes adagot biztosítani, ne adja be a maradékot. Ehelyett dobja ki az injekciós üveget és a maradék mennyiséget.
- Ne egyesítse a több injekciós üvegből származó felesleges vakcinát.
- Az előkészítés után a feltöltött fecskendőket hűtve vagy szobahőmérsékleten (2 °C – 25 °C) kell tárolni a beadás előtt (beleértve az ez idő alatt történő szállítást is), és az injekciós üveg dugójának első átszúrásától számított 6 órán belül be kell adni.
- A feloldott vakcinát 6 óra elteltével ki kell dobni.

A Kostaive por diszperziós injekcióhoz egyedi adagjának elkészítése	
A. LÉPÉS: Az injekciós üvegek vizuális ellenőrzése és hőmérséklet-kiegyenlítése 1. Legalább egy órára tartsa az injekciós üveget szobahőmérsékleten. Az injekciós üvegek szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 4 óráig tárolhatók a feloldás előtt. 2. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy nincs-e elszíneződés és durva hiba/sérülés a tartály zárásában (pl. törések, üvegszilánkok, laza kupakok, hiányzó dugók stb.). • Az injekciós üvegnek fehér/törtfehér szilárd anyagot kell tartalmaznia. NE HASZNÁLJA, ha a tartály sérült vagy más hibát észlel. NE HASZNÁLJA, ha a fel nem szűrt injekciós üveg 4 óránál hosszabb ideig szobahőmérsékleten van.	
B. LÉPÉS: Sóoldat hozzáadása a vakcinához 1. A feloldást azonnal el kell végezni a hőmérséklet teljes kiegyenlítése után. 2. Szerezzen be 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót (sóoldatot). Egy új, steril 10-ml-es fecskendő és 23G tű segítségével szívjon fel 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót. 3. Vegye le az injekciós üveg lepattintható kupakját. 4. Használjon alkoholos törlőt az injekciós üveg dugóján. Annak érdekében, hogy 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót adjon hozzá, a fecskendőt nem szabad kivenni az injekciós üvegből az 5–8. lépés során. 5. Szűrje át a dugót a sóoldatos fecskendő tűjével. • Jegyezze fel a dugó első átszúrásának dátumát és időpontját, valamint azt az időpontot, amikor a vakcinát ki kell dobni. (Ne feledje, hogy a vakcinát a dugó ezen átszúrását követő 6 órán belül be kell adni.) 6. Lassan adja hozzá a 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció felét (5 ml) az injekciós üvegbe az oldalfal mentén. 7. Az injekciós üveg nyomásának kiegyenlítéséhez szívjon fel körülbelül 3 ml levegőt az injekciós üvegből a sóoldatos fecskendőbe, miközben a tűt a folyadék felett tartja. 8. A második és harmadik adag 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióhoz adjon hozzá 2–3 ml-t, az oldatot a termék injekciós üvegének belső falára irányítva. • A palack nyomásának kiegyenlítése érdekében minden egyes hozzáadott adag után szívjon fel levegőt az injekciós üvegből a sóoldatos fecskendő segítségével. Szükség szerint ismételje meg a lépéseket az összes 10 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció hozzáadásának befejezéséhez. Ne adjon hozzá 10 ml-nél több 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót.	

A Kostaive 5 mikrogramm/adag (0,5 ml) por diszperziós injekcióhoz egyes adagjainak elkészítése

C. LÉPÉS: Az injekciós üveg nyomásának kiegyenlítése

1. A 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekció hozzáadása után egyenlítse ki a nyomást, mielőtt kivenné a tűt az injekciós üvegből úgy, hogy levegőt szív fel az üres sóoldatos fecskendő 8 ml-es vezetékébe.
2. Ügyeljen arra, hogy a tű helyzete az oldat fölé kerüljön (hogy elkerülje a feloldott vakcina véletlen kiszívását).
3. Vegye ki az üres sóoldatos fecskendőt és tűt az injekciós üvegből, és dobja ki.



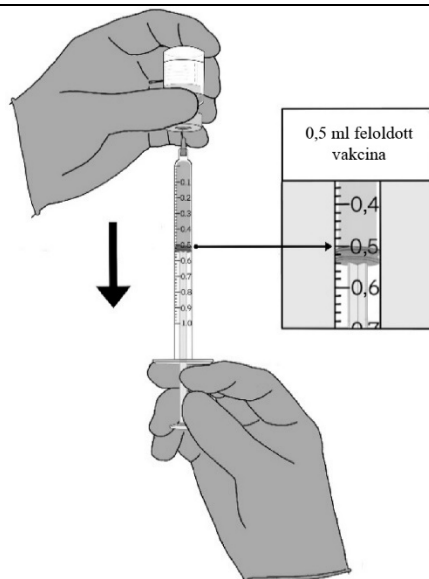
D. LÉPÉS: Keverje össze és szemrevételezéssel vizsgálja meg a feloldott vakcinát

1. Óvatosan forgassa az injekciós üveget többször legalább 1 percig, amíg a szilárd anyag teljesen fel nem oldódik.
 - Ne rázza és ne keverje vortex keverővel.
 - Kerülje a habzást és a habképzést.
2. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy a vakcina üvegében nincsenek-e részecskék vagy elszíneződés. A folyadéknak fehér-törtefehér opálos szuszpenzióknak kell lennie.
 - NE HASZNÁLJA, ha részecskéket vagy elszíneződést észlel.
3. A feloldott vakcinát tartalmazó injekciós üveget vagy a megtöltött fecskendőket az alkalmazás előtt hűtve vagy szobahőmérsékleten (2 °C – 25 °C) kell tárolni, és a dugó első átszúrásától számított 6 órán belül fel kell használni.



E. LÉPÉS: A fecskendő előkészítése

1. Győződjön meg arról, hogy nincsenek légbuborékok, szívjon fel 0,5 ml vakcinát egy steril 1 ml-es fecskendővel.
2. Győződjön meg arról, hogy nincsenek légbuborékok.
3. Jegyezze fel a dugó első átszúrásának dátumát és időpontját.
 - Minden feltöltött fecskendőt egy adaghoz használnak.
 - A feltöltött fecskendőket hűtve vagy szobahőmérsékleten (2 °C – 25 °C) tárolja a beadás előtt.
 - Minden fecskendőt a lehető leghamarabb, de az injekciós üveg dugójának első átszúrásától számított 6 órán belül fel kell használni.



Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.