

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kostaive milteliai injekcinei dispersijai
COVID-19 sa-mRNR vakcina

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tai daugiadozis flakonas, kurio turinį prieš vartojimą reikia paruošti.

Viename flakone yra 16 dozių po 0,5 ml, po paruošimo 10 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo; žr. 4.2 ir 6.6 skyrius.

Vienoje dozėje (0,5 ml) yra 5 mikrogramai zapomerano – COVID-19 savaime amplifikuojančios informacinės RNR (sa-mRNR) (lipidų nanodalelių kapsulėje).

Zapomeranas yra vienos grandinės „5'-capped“ sa-mRNR replikonas, pagamintas naudojant *in vitro* transkripciją be ląstelių iš atitinkamų DNR šablonų, koduojančių SARS-CoV-2 paveldėtos atmainos su D614G mutacija replikazę ir smaigalio glikoproteiną.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekcinei dispersijai

Baltos arba balkšvos spalvos liofilizuotas gumulėlis arba milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kostaive skirtas aktyviai 18 metų ir vyresnių asmenų imunizacijai, siekiant išvengti SARS-CoV-2 viruso sukeltos COVID-19 ligos.

Šią vakciną reikia vartoti remiantis oficialiomis rekomendacijomis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Viena 0,5 ml dozė.

Asmenims, kurie anksčiau buvo paskiepyti COVID-19 vakcina, Kostaive reikia skirti mažiausiai 5 mėnesius po paskutinės dozės suleidimo.

Suaugusieji, kurių imuninės sistemos funkcija sunkiai sutrikusi

Asmenims, kurių imuninės sistemos funkcija sunkiai sutrikusi, atsižvelgiant į oficialias rekomendacijas galima suleisti papildomas dozes (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Kostaive saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Senyviems pacientams

Senyviems ≥ 60 metų asmenims dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Kostaive po paruošimo reikia leisti į raumenis (žr. 6.6 skyrių).

Pageidautina leidimo į raumenis vieta yra deltinis žasto raumuo.

Rekomenduojama naudoti tinkamo ilgio injekcijos į raumenis adatą.

Vakcinos negalima leisti į kraujagysles, po oda arba į odą.

Vakcinos negalima maišyti su jokiais kitomis vakcinomis arba vaistiniais preparatais tame pačiame švirkšte.

Apie atsargumo priemones, kurių reikia imtis prieš suleidžiant vakciną ir po to, žr. 4.4 skyrių.

Vakcinos ruošimo prieš vartojant nurodymai pateikti 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjęs jautrumas ir anafilaksija

Vartojant Kostaive buvo pranešta apie padidėjusio jautrumo atvejus, įskaitant anafilaksiją, (žr. 4.8 skyrių). Prieš vartojant vakciną turi būti paruoštas ir visada lengvai prieinamas tinkamas anafilaksinės reakcijos gydymo ir priežiūros rinkinys.

Po skiepijimo pacientą rekomenduojama atidžiai stebėti mažiausiai 15 minučių. Tiems, kurie patyrė anafilaksiją po ankstesnės Kostaive dozės, papildoma vakcinos dozė neleidžiama.

Miokarditas ir perikarditas

Po skiepijimo kai kuriomis kitomis COVID-19 vakcinomis pastebėta padidėjusi miokardito ir perikardito rizika. Tokia būklė gali išsivystyti per kelias dienas ir pirmiausia pasireiškia per 14 dienų. Ji dažniau nustatyta jaunesniems vyrams.

Sveikatos priežiūros specialistai turi atidžiai stebėti, ar neatsiranda miokardito ir perikardito požymių bei simptomų. Skiepijamiesiems (įskaitant tėvus arba globėjus) turi būti nurodyta nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu jiems pasireiškia simptomų, rodančių miokarditą arba perikarditą.

Su nerimu susijusios reakcijos

Kaip psichogeninis atsakas į injekciją adata, gali pasireikšti su nerimo būseną susijusių reakcijų, įskaitant vazovagalias reakcijas (sinkopę), hiperventiliaciją arba su stresu susijusių reakcijų. Būtina imtis atsargumo priemonių, kad būtų išvengta susižalojimo apalpus.

Gretutinė liga

Skiepijimą reikia atidėti asmenims, sergantiems sunkia ūmine karščiavimą sukeliančia liga arba ūmine infekcine liga. Skiepijimo nereikia atidėti sergant nesunkia infekcine liga ir (arba) silpnai karščiuojant.

Trombocitopenija ir kraujo krešėjimo sutrikimai

Kaip ir atliekant kitas injekcijas į raumenis, ši vakcina turi būti atsargiai suleidžiama asmenims, gydomiems antikoagulantais arba kuriems yra trombocitopenija, ar koaguliacijos sutrikimų (pvz., hemofiliją), nes šiems asmenims po suleidimo į raumenis gali kraujuoti arba atsirasti kraujosruvų.

Asmenys, kurių imuninė sistema sutrikusi

Vakcinos veiksmingumas ir saugumas nebuvo įvertinti asmenims, kurių imuninė sistema susilpnėjusi, įskaitant tuos, kuriems nustatyta žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) diagnozė, arba tuos, kurie gydomi imunosupresantais (žr. 5.1 skyrių). Kostaive veiksmingumas asmenims, kurių imuninė sistema sutrikusi, gali būti mažesnis.

Vakcinos veiksmingumo apribojimai

Kaip ir skiepijant kitomis vakcinomis, skiepijimas Kostaive gali apsaugoti ne visus paskiepytuosius. Asmenys gali būti ne visiškai apsaugoti, kol praeina 7 dienos po skiepijimo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kalis

Vienoje šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol kalio (39 mikrogramai), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Natris

Šio vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Kostaive vartojimas kartu su kitomis vakcinomis netirtas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Kostaive vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai tiesioginio arba netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Kostaive vartojimą nėštumo metu reikia svarstyti tik tada, kai galima nauda yra didesnė už bet kokią galimą riziką motinai ir vaisiui.

Žindymas

Poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima, kadangi sisteminė Kostaive ekspozicija žindymams motinoms yra nežymi. Kostaive galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio arba netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kostaive gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau kai kurios 4.8 skyriuje nurodytos nepageidaujamos reakcijos gali laikinai paveikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pradinis skiepavimo kursas

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 10\%$) po 1 arba 2 dozės yra skausmas injekcijos vietoje (49,1 %), jautrumas injekcijos vietoje (49,0 %), nuovargis (42,3 %), galvos skausmas (35,4 %), mialgija (30,1 %), šaltkrėtis (28,5 %), artralgija (27,2 %), svaigulys (20,1 %) ir karščiavimas (10,8 %). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvo intensyvumo ir išnyko per kelias dienas po paskiepavimo. Buvo užfiksuotas vienas anafilaksijos atvejis, susijęs su Kostaive (žr. 4.4 skyrių).

Stiprinamoji dozė

Bendri saugumo duomenys dalyviams, kuriems buvo suleista stiprinamoji Kostaive dozė, buvo panašūs į nustatytą po 2 dozių (pradinio skiepavimo kurso).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikti saugumo duomenys pagrįsti 2 klinikinių tyrimų duomenimis.

- Tyrimas ARCT-154-01, atliktas siekiant įvertinti Kostaive 2 dozių režimo saugumą, imunogeniškumą ir veiksmingumą 18 metų ir vyresniems dalyviams, kuriems suleista bent viena Kostaive dozė (N = 8 807).
- Tyrimas ARCT-154-J01, atliktas siekiant įvertinti imunizacijos stiprinamąją dozę saugumą ir imunogeniškumą. Šiame tyrime viena Kostaive dozė buvo suleista 18 metų ir vyresniems dalyviams (N = 420), kuriems anksčiau buvo suleistos 3 dozės patvirtintos COVID-19 mRNA vakcinos bent prieš 3 mėnesius iki įtraukimo į tyrimą.

Atliekant klinikinius tyrimus pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (pvz., bėrimas, dilgėlinė, alerginis dermatitas, IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijos)	Nedažnas
	Anafilaksija	Labai retas

Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas Svaigulys	Labai dažnas Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pykinimas Vėmimas	Dažnas Dažnas Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija Mialgija	Labai dažnas Labai dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas injekcijos vietoje Jautrumas injekcijos vietoje Nuovargis / negalavimas Šaltkrėtis Karščiavimas Patinimas injekcijos vietoje Sukietėjimas injekcijos vietoje Eritema (raudonė) injekcijos vietoje Niežėjimas injekcijos vietoje	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas
Tyrimai	Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ^a	Dažnis nežinomas

^a Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas, stebėtas klinikinio tyrimo dalyviams, buvo laikinas ir kliniškai asimptomiškas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus rekomenduojama stebėti gyvybines funkcijas ir taikyti galimą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Vakcinos, COVID-19 vakcinos, vakcina RNR pagrindu, ATC kodas: J07BN01

Veikimo mechanizmas

Kostaive sudaro savaime amplifikuojanti mRNR, koduojanti SARS-CoV-2 smaigalio baltymą, lipidų nanodalelių kapsulėje. Savaime amplifikuojanti mRNR yra skirta gaminti papildomas mRNR kopijas šeimininko ląstelėse po suleidimo į raumenis, kad būtų pasiekta didesnė smaigalio baltymo antigeno raiška. Tai didina neutralizuojančiųjų antikūnų ir ląstelių imuninį atsaką į smaigo antigeną ir padeda apsisaugoti nuo COVID-19. mRNR savaiminės amplifikacijos procesas yra trumpalaikis ir nesukuria infekcinių dalelių.

Klinikinis veiksmingumas

Tyrimas ARCT-154-01 buvo randomizuotas kontroliuojamas stebėtojų koduotas daugiacentris klinikinis tyrimas, atliktas su 18 metų ir vyresniais dalyviais Vietname tuo metu, kai dominuojanti atmaina buvo delta.

Veiksmingumas įvertintas atlikus modifikuotos numatytos gydyti (mNG) aibės, kurioje dalyvavo 15 458 dalyvių: 7 762 Kostaive (zapomerano) grupėje ir 7 696 – placebo grupėje, analizę.

Randomizavimas buvo stratifikuotas pagal amžių (<60 arba ≥60 metų), o <60 metų amžiaus dalyvių – pagal sunkios COVID-19 riziką (asmenys, sergantys astma, vėžiu, smegenų kraujagyslių ligomis, lėtine inkstų / kepenų / plaučių liga, cistine fibroze, 1 arba 2 tipo cukriniu diabetu, širdies ir kraujagyslių ligomis, psichikos sveikatos būkle, plaučių fibroze, Dauno sindromu, nutukimu, pjautuvo pavidalo ląstelių liga arba rūkantys ar piktnaudžiaujantys narkotinėmis medžiagomis). Visi ≥60 metų amžiaus dalyviai buvo laikomi esantys sunkios COVID-19 didelės rizikos grupėje. Tarp dalyvių, kurie vartojo Kostaive, 5,5 % (n =485) pasireiškė reikšmingų pagrindinių sveikatos būklių, įskaitant kraujagyslių ir širdies ligas, diabetą, nutukimą, kepenų funkcijos sutrikimus, lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL) ir astmą. Į tyrimą neįtraukti dalyviai, kurių buvo susilpnėjęs imunitetas, įskaitant tuos, kuriems nustatyta žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) diagnozė arba kurie vartojo imunosupresinius vaistinius preparatus, ir tuos, kuriems anksčiau buvo gauta klinikinė arba mikrobiologinė COVID-19 diagnozė.

Į tyrimą galėjo būti įtraukti asmenys, sergantys ūminėmis arba lėtinėmis ligomis, įskaitant dalyvius, sergančius žinoma hepatito C viruso (HCV) arba hepatito B viruso (HBV) liga. 2 amžiaus grupių ir rizikos grupių asmenų grupių demografinės ir pradinio įvertinimo charakteristikos buvo panašios. Iš visų dalyvių, skiepytų Kostaive, 49 % buvo vyrai ir 51 % buvo moterys, 99,6 % buvo azijiečiai, o 0,4 % buvo apibūdinami kaip „kitos“ rasės atstovai. Skiepijimo metu vidutinis gyventojų amžius buvo 46,4 metų (amžiaus intervalas – 18–89 metai).

Bendra pirminė (pagrindinė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo vakcinės veiksmingumas (VV), apibrėžiamas kaip pirmasis virusologiniu būdu patvirtinto, protokole apibrėžto COVID-19 pasireiškimas nuo 36 dienos (7 dienos po 2 dozės) iki 92 dienos imtinai.

Dalyviams, kurie neturėjo SARS-CoV-2 infekcijos požymių anksčiau nei 7 dienos po 2 dozės suleidimo, vakcinės veiksmingumas nuo patvirtintos COVID-19, pasireiškusios praėjus bent 7 dienoms po 2 dozės suleidimo, buvo 56,7 % (95 % pasikliautinis intervalas: 48,8 %–63,4 %). COVID-19 atvejų Kostaive ir placebo grupėse buvo atitinkamai 200 ir 440. Pirminės veiksmingumo analizės metu dalyviai dėl simptominės COVID-19 ligos buvo stebimi Kostaive grupėje iš viso 1 146 asmens metus, o placebo grupėje – 1 120 asmens metus.

Informacija apie bendrą vakcinės veiksmingumą pateikiama 2 lentelėje.

2 lentelė Vakcinės veiksmingumas prieš virusologiniu būdu patvirtintą protokole apibrėžtą COVID-19 nuo 36 iki 92 dienos. Modifikuota numatyta gydyti (mNG) populiacija

Pogrūpis	Kostaive	Placebas	VV % (95 % PI) ^a
Visi dalyviai			
N	7 762	7 696	56,7 (48,8–63,4)
Patvirtintų COVID-19 atvejų skaičius, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Stebėjimo trukmė ^b (asmenų metai)	1 146,2	1 120,2	
Sveiki nuo ≥18 iki <60 metų			
N	3 882	3 896	49,8 (37,8–59,5)
Patvirtintų COVID-19 atvejų skaičius, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Stebėjimo trukmė ^b (asmenų metai)	572,1	566,1	
Rizikos grupė nuo ≥18 iki <60 metų			
N	2 519	2 471	69,7 (57,6–78,3)
Patvirtintų COVID-19 atvejų skaičius, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Stebėjimo trukmė ^b (asmenų metai)	372,9	359,5	
≥60 metų			
N	1 361	1 329	53,5 (26,8–70,5)
Patvirtintų COVID-19 atvejų skaičius, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Stebėjimo trukmė ^b (asmenų metai)	201,2	194,5	

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; COVID-19 – 2019 m. koronaviruso liga; RS – rizikos santykis; N – rizikos grupės dalyvių skaičius; n – dalyvių su praneštais rezultatais skaičius; SR – santykinė rizika; SARS-CoV-2 – sunkaus ūminio kvėpavimo sindromo koronavirusas 2; VV – vakcinos veiksmingumas.

mNG – modifikuota numatyta gydyti grupė (įskaitant visus dalyvius, kurie iki įvertinimo laiko gavo visas pagal protokolą reikalaujamas tyrimo vakcinos dozes (Kostaive arba placebo) ir kurie neturi SARS-CoV-2 infekcijos požymių 1 dieną arba iki 7 dienų po 2 paskiepijimo tyrimo).

„Rizikos grupė“ – tai asmenys, kuriems sunkios COVID-19 atsiradimo rizika yra laikoma didesnė.

^a VV apskaičiuojamas pagal 1-RS iš Kokso regresijos, pakoreguojant pagal rizikos grupę ir tyrimo centro regioną arba 1-SR, kai patvirtintų atvejų skaičius Kostaive grupėje yra 0.

^b Stebėjimo laikas reiškia bendrą rizikos asmeniui laiką metais pagal konkrečią vertinamąją baigtį.

Veiksmingumas prieš sunkią COVID-19

Buvo įvertintas Kostaive veiksmingumas virusologiniu būdu patvirtintos sunkios COVID-19, įskaitant mirtį, prevencijai (3 lentelė). Sunkiai COVID-19 priskirta: kvėpavimo dažnis ≥ 30 per minutę, širdies susitraukimų dažnis ≥ 125 per minutę, prisotinimo deguonimi lygis (SpO_2) ≤ 93 % kambario ore jūros lygyje arba arterinio deguonies dalinis slėgis (PO_2) / dalinis įkvėptas deguonis (FiO_2) < 300 mmHg, kvėpavimo nepakankamumas (apibrėžiamas kaip didelio srauto deguonies tiekimo, neinvazinės ventiliacijos, mechaninės ventiliacijos arba ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos (EKMO) būtinybė), šokas (apibrėžiamas kaip < 90 mmHg sistolinis kraujospūdis; < 60 mmHg diastolinis kraujospūdis arba vazopresorių būtinybė), reikšmingas ūminis inkstų, kepenų sutrikimas, neurologinė disfunkcija, priėmimas į intensyviosios terapijos skyrių, mirtis. Vertinamoji baigtis buvo pirmasis patvirtinto, protokole apibrėžto sunkaus COVID-19 atvejis, kurio pradžia buvo nuo 36 iki 92 dienos.

3 lentelė Vakcinos veiksmingumas prieš virusologiniu būdu patvirtintą protokolą apibrėžtą sunkią COVID-19 nuo 36 iki 92 dienos. Modifikuota numatyta gydyti (mNG) populiacija

Pogrūpis	Kostaive	Placebas	VV % (95 % PI) ^a
Visi dalyviai			
N	7 762	7 696	95,3 (80,5–98,9)
Patvirtintų COVID-19 atvejų skaičius, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Stebėjimo trukmė ^b (asmenų metai)	1 162,9	1 154,7	
Sveiki nuo ≥18 iki <60 metų			
N	3 882	3 896	100,0 (NĮ)
Patvirtintų COVID-19 atvejų skaičius, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Stebėjimo trukmė ^b (asmenų metai)	582,7	585,8	
Rizikos grupė nuo ≥18 iki <60 metų			
N	2 519	2 471	89,5 (16,8–98,7)
Patvirtintų COVID-19 atvejų skaičius, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Stebėjimo trukmė ^b (asmenų metai)	376,9	370,9	
≥60 metų			
N	1 361	1 329	94,4 (58,2–99,3)
Patvirtintų COVID-19 atvejų skaičius, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Stebėjimo trukmė ^b (asmenų metai)	203,4	197,9	

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; COVID-19 – 2019 m. koronaviruso liga; RS – rizikos santykis; N – rizikos grupės dalyvių skaičius; n – dalyvių su praneštais rezultatais skaičius; NĮ – neįmanoma įvertinti, SR – santykinė rizika; SARS-CoV-2 – sunkaus ūminio kvėpavimo sindromo koronavirusas 2; VV – vakcinos veiksmingumas.

mNG – modifikuota numatyta gydyti grupė (įskaitant visus dalyvius, kurie iki įvertinimo laiko gavo visas pagal protokolą reikalaujamas tyrimo vakcinos dozes (Kostaive arba placebo) ir kurie neturi SARS-CoV-2 infekcijos požymių 1 dieną arba iki 7 dienų po 2 paskiepijimo tyrimo).

^a VV apskaičiuojamas pagal 1-RS iš Kokso regresijos, pakoreguojant pagal rizikos grupę ir tyrimo centro regioną arba 1-SR, kai patvirtintų atvejų skaičius Kostaive grupėje yra 0.

^b Stebėjimo laikas reiškia bendrą rizikos asmeniui laiką metais pagal konkrečią vertinamąją baigtį.

18 metų ir vyresnių dalyvių imunogeniškumas po stiprinamosios dozės

Stiprinamosios dozės imunogeniškumo įvertinimas yra grindžiamas Japonijoje atlikto tyrimo ARCT-154-J01, kurio metu buvo palygintas suaugusių asmenų, kuriems anksčiau atliktas patvirtintų COVID-19 mRNA vakcinų pradinis skiepavimo kursas ir suleista 1 stiprinamoji dozė, imuninis atsakas, po kurio buvo suleista stiprinamoji Kostaive (zapomerano) dozė, ir palyginamojo preparato (tozinamerano, BNT162b2) dozė, rezultatais. Šiame tyrime imunogeniškumas buvo įvertintas naudojant viruso neutralizavimo ištyrimą prieš paveldėtą SARS-CoV-2 padermę ir Omikron BA.4/5 atmainą.

Pagrindinis tyrimo ARCT-154-J01 tikslas buvo įrodyti, kad Kostaive, palyginti su palyginamąja vakcina, nėra prastesnis geometrinio vidurkio antikūnų titrų (GVT) ir serologinio atsako dažnio (SAD) aspektais prieš paveldėtą SARS-CoV-2 padermę 29 dieną po skiepavimo. Jeigu neprastesnis lygiavertiškumas įrodytas paveldėtos padermės atžvilgiu, turėjo būti atlikti panašūs Omikron BA.4/5 atmainos tyrimai. Įrodžius antrąjį neprastesnį lygiavertiškumą, buvo tikrinamas Kostaive pranašumas prieš palyginamąjį preparatą Omikron BA.4/5 atmainos atžvilgiu. Buvo atlikti papildomi iki 6 mėnesių trukmės GVT tyrimai, siekiant įvertinti antikūnų atsako trukmę.

Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 828 dalyviai ir randomizuotai (1:1) priskirti į Kostaive ir palyginamosios vakcinos grupę. Skiepavimo metu vidutinis amžius buvo 45,7 metai (amžiaus intervalas – 18–77 metai). Iš 828 dalyvių, kurie buvo randomizuoti ir paskiepyti tiriamąja vakcina, 759 dalyviai buvo įtraukti į 1 protokolo aibę (PPS-1) – analizės aibę, skirtą pagrindinei imunogeniškumo vertinamajai baigčiai.

Tyrimo ARCT-154-J01 rezultatai pateikti 4 lentelėje. Praėjus vienam mėnesiui po skiepavimo, Kostaive buvo neprastesnė lyginant su palyginamąja vakcina paveldėtos SARS-CoV-2 padermės atžvilgiu ir pranašumą Omikron BA.4/5 atmainos atžvilgiu. Ilgalaikiai imunogeniškumo duomenys parodė, kad abiejų atmainių neutralizuojantieji antikūnai išliko ir praėjus 3, 6 ir 12 mėnesiams po skiepavimo, Kostaive grupėje aptikta maždaug 2 kartus daugiau GVT nei palyginamosios vakcinos grupėje.

4 lentelė Imuninės reakcijos prieš SARS-CoV-2 paveldėtą padermę ir Omikron BA.4/5 atmainą santrauka iki 12 mėnesių laikotarpiu po stiprinamosios dozės suleidimo

Atmaina	Laiko momentas Vertinamoji baigtis	GVT / SAD (95 % PI)				GVT santykis / SAD skirtumas (95 % PI)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Palyginamasis preparatas*	
Paveldėta padermė (Wuhan-Hu-1)	Prieš skiepimą GVT	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78, 1,13)
	1 mėnuo GVT	385	5 641 (4 321, 7 363)	374	3 934 (2 993, 5 169)	1,43 ^b (1,26, 1,63)
	1 mėnuo SAD	385	65,2 (60,2, 69,9)	374	51,6 (46,4, 56,8)	13,6 ^b (6,8, 20,5)
	3 mėnesiai GVT	369	5 928 (5 414, 6 491)	356	2 899 (2 648, 3 175)	2,04 ^c (1,80, 2,32)
	6 mėnesiai GVT	332	4 119 (3 723, 4 557)	313	1 861 (1 667, 2 078)	2,21 ^c (1,91, 2,57)
	12 mėnesių GVT	272	3 396 (3 019, 3 821)	266	1 771 (1 532, 2 047)	1,92 ^c (1,59, 2,31)
Omikron BA.4/5	Prieš skiepimą GVT	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71, 1,26)
	1 mėnuo GVT	385	2 551 (1 687, 3 859)	374	1 958 (1 281, 2 993)	1,30 ^d (1,07, 1,58)
	1 mėnuo SAD	385	69,9 (65,0, 74,4)	374	58,0 (52,8, 63,1)	11,6 ^d (4,9, 18,3)
	3 mėnesiai GVT	369	1 892 (1 646, 2 175)	356	888 (764, 1 031)	2,13 ^c (1,74, 2,61)

	6 mėnesiai GVT	332	1 119 (960, 1 305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78, 2,86)
	12 mėnesių GVT	272	881 (735, 1 057)	266	467 (376, 580)	1,89 ^c (1,42, 2,50)

Santrumpos: PI – pasikliautinis intervalas; GVT – geometrinis vidutinis titras; SARS-CoV-2 – sunkaus ūminio kvėpavimo sindromo koronavirusas; SAD – serologinio atsako dažnis.

Logaritmiškai transformuota neutralizuojančių antikūnų titro vertė 29 dieną (1 mėnuo) buvo analizuojama naudojant kovariacijos analizės (ANCOVA) modelį. Lytis ir laikotarpis nuo paskutinio (trečiojo) skiepavimo (<5 mėnesiai, ≥5 mėnesiai) buvo naudojami kaip protokole numatyti faktoriai. Pradinio įvertinimo, 3, 6 ir 12 mėnesių GVT yra nekoreguoti.

Jeigu išmatuotas antikūnų titras yra žemiau apatinės kiekybinio įvertinimo ribos, vertė buvo priskaičiuota kaip 1/2 kiekybinio nustatymo ribos.

Serologinis atsakas apibrėžiamas kaip neutralizuojančių antikūnų titrų padidėjimas po stiprinamosios dozės bent 4 kartus nuo pradinio įvertinimo titro arba nuo pusės apatinės kiekybinio įvertinimo ribos, jeigu ji neaptinkama pradinio įvertinimo metu.

^a N = dalyvių, turinčių galiojančius konkretaus tyrimo ištyrimų rezultatus, skaičius tam tikru mėginių ėmimo laiko momentu.

^b Buvo įvykdyti iš anksto nustatyti neprastesnio lygiavertiškumo kriterijai: GVT santykio (Kostaive / palyginamasis preparatas) 95 % pasikliautinio intervalo (PI) apatinė riba (AR) viršija 0,67, o SAD skirtumo (Kostaive atėmus palyginamojo preparato rodiklį) 95 % PI AR viršija –10 %. Paveldėtos atmainos pranašumo testas nebuvo iš anksto nustatytas. Analizė buvo atlikta tyrime PPS-1.

^c Analizė buvo atlikta tyrime PPS-1-ic, modifikuotojoje tyrimo PPS-1 versijoje, kurioje dalyviai, turintys teigiamą nukleokapsido antikūnų testo rezultatą, nebuvo įtraukti į visas tolesnes imunogeniškumo analizes.

^d Buvo įvykdyti iš anksto nustatyti lygiavertiškumo ir pranašumo kriterijai. Pranašumo kriterijai: GVT santykio 95 % PI AR viršija 1,0, o SAD skirtumo 95 % PI AR viršija 0 %. Analizė buvo atlikta tyrime PPS-1.

* Palyginamasis preparatas – tozinameran (BNT162b2).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Kostaive tyrimų su vienu arba daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis COVID-19 ligos profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Netaikoma.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų saugumo duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Bendras toksiskumas

Buvo atliktas bendrojo Kostaive toksiškumo tyrimas su triušiais (į raumenis iš viso suleistos 3 dozės, kurių kiekviena viršija žmogaus dozę, kartą per 2 savaites).

Buvo stebėta laikinas vidutinės kūno temperatūros padidėjimas (iki ~1,7 °C), laboratorinių tyrimų pokyčiai (eritroidų pokyčiai, atitinkantys sumažėjusią eritropoezę dėl uždegimo; minimaliai arba šiek tiek sumažėjęs trombocitų skaičius, minimaliai padidėjęs neutrofilų ir (arba) monocitų skaičius, šiek tiek arba vidutiniškai padidėjęs fibrinogeno kiekis; ir minimaliai padidėjusi globulino koncentracija ir (arba) minimaliai sumažėjusi albumino koncentracija serume bei citokinų kiekio serume padidėjimas); taip pat uždegiminiai radiniai blužnyje, limfmazgiuose (padidėjęs limfocitų ląstelių skaičius), kurie atitiko uždegiminį atsaką.

Genotoksiškumas / kancerogeniškumas

Genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Vakcinės komponentų (lipidai ir mRNR) genotoksinių poveikių nesitikima.

Reprodukcinis toksiškumas

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi triušiams buvo tiriamas kombinuotame vaisingumo, embriono ir vaisiaus bei pogimdyminės raidos tyrime, kuriame triušių patelės prieš poravimąsi ir vaikingumo metu buvo į raumenis paskiepytos (po 5 vakcinės dozės, viršijančias žmogaus dozę; nuo 28 dienos prieš poravimąsi iki 28 vaikingumo dienos). SARS-CoV-2 neutralizuojančių antikūnų atsakas buvo nustatytas pastojusioms patelėms nuo poravimosi iki tyrimo pabaigos 28 vaikingumo dieną, taip pat vaisiui ir palikuonims, o tai rodo motinos antikūnų perdavimą per placentą.

Nebuvo pastebėtas su vakcina susijęs poveikis patelių vaisingumui, embriono ir vaisiaus vystymuisi arba postnataliniam augimui ir vystymuisi. Neturima duomenų apie Kostaive išskyrimą į pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Di(pentadekan-8-yl)-4,4'-((((3-(dimetilamino)propil)tio)karbonil)azanediil)dibutiratas (ATX-126)

Cholesterolis

1,2-distearoil-sn-glicerio-3-fosfocholinas (DSPC)

1,2-dimiristoil-rac-glicerio-3-metoksipolietilenas glikol-2000 (PEG2000-DMG)

Sacharozė

Kalio sorbatas

Natrio chloridas

Trometamolis

Poloksameras 188 (sudėtyje yra antioksidantas butilintas hidroksitoluenas)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šios vakcinės maišyti su kitais vaistinėmis preparatais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai laikant nuo –15 °C iki –25 °C temperatūroje.

Flakonus galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) iki 4 valandų prieš paruošimą.

Paruoštas vaistinis preparatas

Po paruošimo vakcinės flakoną reikia laikyti šaldytuve arba kambario temperatūroje (2 °C – 25 °C) prieš vartojimą ir suvartoti per 6 valandas nuo pradinio flakono kamščio pradūrimo.

Atšildžius arba paruoštos vakcinės negalima užšaldyti.

Įrodyta, kad cheminis ir fizinis stabilumas esant 2 °C–25 °C temperatūrai išlieka 6 valandas (įskaitant transportavimą per šį laiką). Mikrobiologiniu požiūriu, pradūrus flakono kamštį vakcinės paruošimui, vaistinį preparatą galima laikyti ne ilgiau kaip 6 valandas šaldytuve arba kambario temperatūroje (2 °C – 25 °C). Už kitokią laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Paruoštą vakciną reikia išmesti po 6 valandų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldiklyje nuo $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Laikyti gamintojo kartono dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atšildyto ir paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai, esantys flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (bromobutilo gumos) ir plastikiniu nuplėšiamuoju dangteliu su sandarikliu (aliumininiu užspaudu).

Kiekviename daugiadoziame flakone yra 16 dozių po 0,5 ml; žr. 6.6 skyrių.

Pakuotės dydis: 20 daugiadozių flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Naudojimo instrukcijos

Vakciną turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamasis aseptiniais metodais, kad būtų užtikrintas paruoštos dispersijos sterilumas.

Paruošimui naudokite TIK 10 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba jam lygiaverčio vaistinio preparato.

Paruošus, vakcina yra balta arba balkšva opalinė suspensija (pH: 7,5–8,5); osmoliškumas – 300–400 mOsm/kg.

Paruošus, kiekviename flakone yra 16 dozių po 0,5 ml.

Į individualaus naudojimo švirkštus įtraukite 0,5 ml vakcinas.

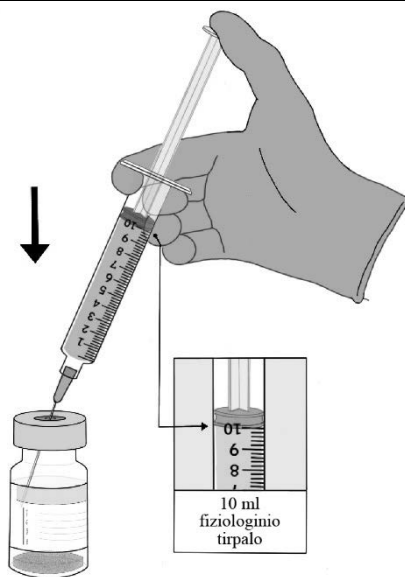
- Kiekvienoje dozėje turi būti 0,5 ml paruoštos injekcinės dispersijos.
- Jeigu flakone likusio vakcinas kiekio neužtenka visai 0,5 ml dozei, likusios dozės neleiskite. Vietoje to išmeskite flakoną ir visą jame likusį kiekį.
- Vakcinas dozės pertekliaus iš kelių flakonų negalima supilti į vieną.
- Po paruošimo prieš suleidžiant užpildytus švirkštus reikia laikyti šaldytuve arba kambario temperatūroje (nuo $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ iki $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) (įskaitant transportavimą šiuo laikotarpiu) ir suleisti per 6 valandas nuo pradinio flakono kamščio pradūrimo.
- Paruoštą vakciną reikia išmesti po 6 valandų.

Atskirų Kostaive miltelių dozių paruošimas injekcinei dispersijai	
A VEIKSMAS. Flakonų apžiūra ir temperatūros sulyginimas 1. Palaikykite flakoną kambario temperatūroje bent vieną valandą. Flakonus galima laikyti kambario temperatūroje (iki $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) iki 4 valandų prieš paruošimą. 2. Apžiūrėkite, ar nepakitusi spalva ir ar nėra didelių talpyklės uždorio defektų / pažeidimų (pvz., įtrūkimų, stiklo šukių, dangtelių laisvumo, trūkstančių kamščių ir pan.). • Flakone turi būti balta / balkšva kieta medžiaga. NENAUDOKITE, jeigu pažeista talpyklė arba yra kitų defektų. NENAUDOKITE, jeigu nepradurtas flakonas kambario temperatūroje išbuvo ilgiau nei 4 valandas.	

Atskirų Kostaive miltelių dozių paruošimas injekciniai dispersijai

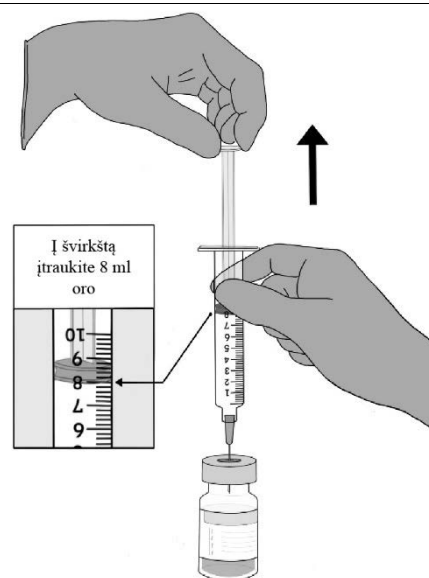
B VEIKSMAS. Fiziologinio tirpalo įpylimas į vakciną

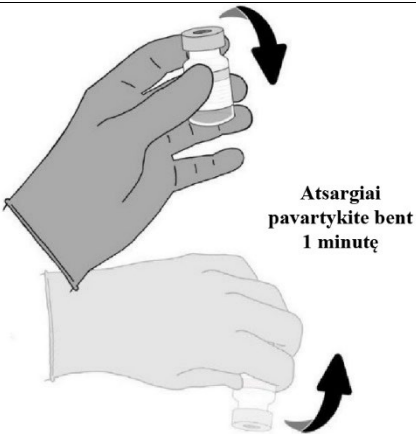
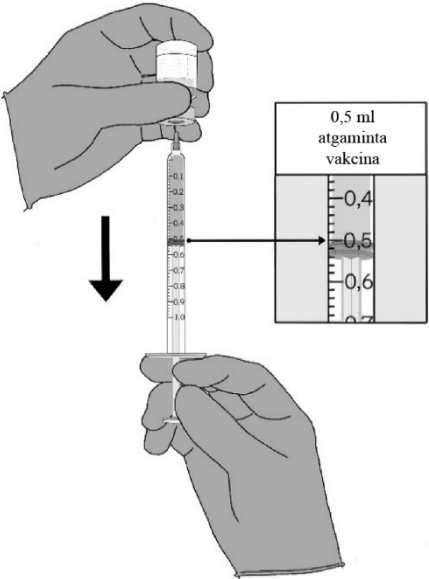
1. Paruošti reikia iškart, kai tik pasiekama temperatūros pusiausvyra.
2. Naudokite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą (fiziologinį tirpalą). Naudodami naują sterilų 10 ml švirkštą su 23G adata ištraukite 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
3. Nuimkite flakono atverčiamąjį dangtelį.
4. Flakono kamštį nuvalykite alkoholiu suvilgę servetėlę. Siekiant užtikrinti, kad būtų supilta 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, 5–8 veiksmų metu švirkšto iš flakono ištraukti negalima.
5. Pradurkite kamštį fiziologinio tirpalo švirkšto adata.
 - Užrašykite pradinio kamščio pradūrimo datą ir laiką bei laiką, kada reikia išmesti vakciną. (Atkreipkite dėmesį, kad vakcina turi būti suleista per 6 valandas nuo šio kamščio pradūrimo.)
6. Lėtai suleiskite pusę (5 ml) 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo į flakoną palei šoninę sienelę.
7. Sulyginkite slėgį flakone ištraukdami iš flakono maždaug 3 ml oro į fiziologinio tirpalo švirkštą, laikydami adatą virš skysčio.
8. Antrąjį ir trečiąjį kartą pildydami natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, pilkite po 2–3 ml, nukreipdami tirpalo srautą palei preparato flakono vidinę sienelę.
 - Po kiekvieno flakono papildymo, fiziologinio tirpalo švirkštu ištraukite orą iš flakono, kad sulygintumėte slėgį flakone. Kartokite veiksmus tiek kartų, kad pripildytumėte visus 10 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Nepilkite daugiau kaip 10 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.



C VEIKSMAS. Slėgio flakone išlyginimas

1. Suleidus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, prieš ištraukdami adatą iš flakono, sulyginkite slėgį, ištraukdami orą iki 8 ml tuščio fiziologinio tirpalo švirkšto linijos.
2. Būkite atidūs ir laikykite adatą virš tirpalo (kad netyčia neišsiurbtumėte pagamintos vakcinos).
3. Ištraukite tuščią fiziologinio tirpalo švirkštą ir adatą iš flakono ir išmeskite.



Atskirų Kostaive miltelių dozių paruošimas injekcinei dispersijai	
D VEIKSMAS. Pagamintos vakcinos sumaišymas ir apžiūra 1. Atsargiai pavartykite flakoną ne mažiau kaip 1 minutę, kol medžiaga visiškai ištirps. • Negalima kratyti arba sukioti. • Venkite putojimo ir suplakimo. 2. Apžiūrėkite vakcinos flakoną, ar jame nėra dalelių ir spalvos pakitimų. Skystis turi būti baltos arba balkšvos opalinės spalvos suspensija. • NENAUDOKITE, jeigu pastebima dalelių arba spalvos pakitimų. 3. Paruoštos vakcinos flakoną arba užpildytus švirkštus prieš vartojimą reikia laikyti šaldytuve arba kambario temperatūroje (2 °C – 25 °C) ir suvartoti per 6 valandas nuo pradinio kamščio pradūrimo.	
E VEIKSMAS. Švirkšto paruošimas 1. Pasirūpindami, kad nebūtų oro burbuliukų, steriliu 1 ml švirkštu ištraukite 0,5 ml vakcinos. 2. Įrašykite pradinio kamščio pradūrimo datą ir laiką. • Kiekvienas užpildytas švirkštas bus naudojamas vienai dozei. • Užpildytus švirkštus prieš vartojimą laikykite šaldytuve arba kambario temperatūroje (2 °C – 25 °C). • Kiekvienas švirkštas turi būti panaudojamas kuo greičiau, bet privalo būti panaudotas per 6 valandas nuo pradinio kamščio pradūrimo.	

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1873/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 2025 m. vasario 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

- **Oficialus serijų išleidimas**

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kostaive milteliai injekcinei dispersijai
COVID-19 sa-mRNR vakcina
zapomeranas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Paruošus, kiekviename flakone yra 16 dozių po 0,5 ml.
Vienoje dozėje (0,5 ml) yra 5 mikrogramai zapomerano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: lipidas ATX-126, cholesterolis, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocholinas (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenas glikol-2000 (PEG2000-DMG), sacharozė, kalio sorbatas, natrio chloridas, trometamolis, poloksameras 188.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekcinei dispersijai
20 daugiadozių flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į raumenis

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Neatidarytą flakoną laikyti šaldiklyje nuo –15 °C iki –25 °C temperatūroje gamintojo kartoninėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Paruoštą vakciną laikyti 2 °C–25 °C temperatūroje ir **suvartoti per 6 valandas**.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1873/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
DAUGIADOZIO FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kostaive milteliai injekcinei dispersijai
COVID-19 sa-mRNR vakcina
zapomeranas

i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į raumenis

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Paruošus, 16 dozių po 0,5 ml.

6. KITA

Išmetimo data / laikas:

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis informacija vartotojui

Kostaive milteliai injekcinei dispersijai COVID-19 sa-mRNR vakcina zapomeranas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jus skiepijant, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kostaive ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Kostaive
3. Kaip skiriamas Kostaive
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kostaive
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kostaive ir kam jis vartojamas

Kostaive yra vakcina, padedanti apsaugoti 18 metų ir vyresnius suaugusiuosius nuo SARS-CoV-2 sukeltos COVID-19 ligos.

Kostaive veikia paruošdamas organizmą gintis nuo COVID-19. Jame yra molekulė, vadinama sa-mRNR, kurioje yra instrukcija, kaip gaminti smaigalio baltymo kopijas. Tai yra SARS-CoV-2 viruso paviršiaus baltymas, kurio virusui reikia norint patekti į organizmo ląsteles.

Kai žmogui suleidžiama vakcina, kai kurios organizmo ląstelės perskaitys sa-mRNR instrukciją ir laikinai gamins smaigalio baltymą. Tada žmogaus imuninė sistema atpažins baltymą kaip svetimą ir gamins antikūnus bei aktyvins T ląsteles (baltąsias kraujo ląsteles), kad pulstų tą baltymą.

Jeigu vėliau žmogus užsikrečia SARS-CoV-2, jo imuninė sistema atpažįsta virusą ir yra pasiruošusi ginti organizmą nuo jo.

Kadangi Kostaive neturi viruso imunitetui sukurti, jis negali užkrėsti Jūsų COVID-19.

Šią vakciną reikia vartoti remiantis oficialiomis rekomendacijomis.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Kostaive

Vakcina draudžiama skiepyti:

- jeigu yra alergija veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei šios vakcinos medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju prieš skiepijami vakcina, jeigu:

- kada nors esate turėję stiprią alerginę reakciją arba kvėpavimo sunkumų po bet kokios kitos vakcinos suleidimo arba po to, kai anksčiau buvote skiepyti Kostaive;
- Jūs nervinatės dėl skiepijimo proceso arba esate kada nors apalpę po bet kokios adatos dūrio;
- Jūs labai karščiujate arba sergate sunkia infekcine liga, tačiau, jeigu karščiavimas lengvas arba sergate lengva viršutinių kvėpavimo takų infekcine liga, pvz., esate peršalę, galite būti skiepijami;
- yra kraujavimo sutrikimų, lengvai atsiranda kraujosruvos arba vartojate vaistą, neleidžiantį kraujui krešėti;
- Jūsų imuninė sistema susilpnėjusi dėl ligos, tokios kaip ŽIV infekcija, arba dėl vaisto, pvz., kortikosteroido, kuris veikia Jūsų imuninę sistemą.

Jeigu Jums yra kuri nors iš pirmiau nurodytų būklių (arba dėl to nesate tikri), prieš skiepijami Kostaive pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Padidėjusi miokardito (širdies raumens uždegimo) ir perikardito (širdiplėvės [širdies dangalo] uždegimo) rizika nustatyta po skiepijimo kitomis COVID-19 vakcinomis. Tokia būklė gali išsivystyti vos per kelias dienas po skiepijimo ir pirmiausia pasireiškia per 14 dienų. Po skiepijimo turite būti budrūs dėl miokardito ir perikardito požymių, tokių kaip dusulys, stiprus, juntamas širdies plakimas ir krūtinės skausmas, ir nedelsdami kreiptis į gydytoją, jeigu taip nutiktų.

Vaikams ir paaugliams

Kostaive nerekomenduojama skiepyti jaunesnių kaip 18 metų vaikų. Šiuo metu nepakanka informacijos apie Kostaive vartojimą jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Kostaive

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, arba neseniai buvote paskiepyti bet kuria kita vakcina, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, prieš skiepijimą šia vakcina pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Duomenų apie šios vakcinos vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Kostaive galima skiepyti žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kuris 4 skyriuje išvardytas Kostaive šalutinis poveikis (Galimas šalutinis poveikis) gali laikinai sumažinti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Prieš vairuodami arba valdydami mechanizmus palaukite, kol pasibaigs bet koks vakcinos poveikis.

Kostaive sudėtyje yra kalio ir natrio

Vienoje šios vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol kalio (39 mikrogramai), t. y. jis beveik neturi reikšmės. Šio vakcinos dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip skiriamas Kostaive

Kostaive leidžiama po vieną 0,5 ml dozę į žasto raumenis.

Jeigu anksčiau buvote paskiepyti COVID-19 vakcina, Jums galima leisti Kostaive dozę praėjus mažiausiai 5 mėnesiams po paskutinės dozės suleidimo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Kostaive vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų:

- anafilaksija (staigi, sunki alerginė reakcija su simptomais, įskaitant kvėpavimo pasunkėjimą, patinimą, galvos sukimąsi, greitą širdies plakimą, prakaitavimą ir sąmonės netekimą).

Jei pasireiškia bet kuris iš anafilaksijos simptomų, **skubiai** kreipkitės medicininės pagalbos.

Jeigu pasireiškė bet koks kitas šalutinis poveikis, pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui. Tai gali būti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- skausmas suleidimo vietoje;
- jautrumas suleidimo vietoje;
- nuovargio jausmas;
- šaltkrėtis;
- karščiavimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas (mialgija);
- galvos skausmas;
- svaigulys.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- viduriavimas;
- pykinimas;
- vėmimas;
- odos sukietėjimas suleidimo vietoje;
- patinimas suleidimo vietoje;
- paraudimas suleidimo vietoje;
- niežtinti oda suleidimo vietoje.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų:

- alerginės reakcijos (dilgėlinė ir (arba) išbėrimas).

Dažnis nežinomas

- sumažėjęs neutrofilų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) skaičius.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šios vakcinos saugumą.

5. Kaip laikyti Kostaive

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Toliau pateikta informacija apie laikymą, tinkamumo laiką, vartojimą ir tvarkymą yra skirta sveikatos priežiūros specialistams.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidarytus flakonus laikyti šaldiklyje nuo –15 °C iki –25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo kartoninėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Flakonus galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) iki 4 valandų prieš paruošimą.

Po paruošimo prieš suleidžiant paruoštos vakcinos flakoną arba užpildytus švirkštus reikia laikyti šaldytuve arba kambario temperatūroje (nuo 2 °C iki 25 °C) (įskaitant transportavimą šiuo laikotarpiu) ir suleisti per 6 valandas nuo pradinio flakono kamščio pradūrimo.

Temperatūros pusiausvyra pasiekusius flakonus galima tvarkyti patalpos apšvietimo sąlygomis.

Atšildžius arba paruošus, vakcinos negalima užšaldyti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kostaive sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra savaimė amplifikuojanti informacinė RNR (sa-mRNR), vadinama zapomeranu.
- Tai daugiadozis flakonas, kuriame po paruošimo yra 16 dozių po 0,5 ml.
- Vienoje dozėje (0,5 ml) yra 5 mikrogramai zapomerano (lipidų nanodalelių kapsulėje).
- Pagalbinės medžiagos: di(pentadekan-8-il)-4,4'(((3(dimetilamino)propil)tio)karbonil)azanedil)dibutiratas (ATX-126), cholesterolis, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocholinas (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilenas glikol-2000 (PEG2000-DMG), sacharozė, kalio sorbatas, natrio chloridas, trometamolis ir poloksameras 188 (sudėtyje yra antioksidantas butilintas hidroksitoluenas).
Žr. skyrių „Kostaive sudėtyje yra kalio ir natrio“.

Kostaive išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kostaive yra balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai arba gumulėlis, tiekiami stikliniame flakone su guminiu kamščiu ir aliuminio sandarikliu.

Pagaminus, vakcina yra balta arba balkšva opalinė suspensija (pH: 7,5–8,5). Kiekviename flakone yra 16 dozių po 0,5 ml.

Pakuotės dydis: 20 daugiadozių flakonų.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Viena 0,5 ml dozė.

Asmenims, kurie anksčiau buvo paskiepyti COVID-19 vakcina, Kostaive reikia skirti mažiausiai 5 mėnesius po paskutinės dozės.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Naudojimo instrukcijos

Kostaive turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamasis aseptiniais metodais, kad būtų užtikrintas paruoštos dispersijos sterilumas.

- Paruošimui naudokite TIK 10 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.

Paruošus, kiekviename flakone yra 16 dozių po 0,5 ml.

Į individualaus naudojimo švirkštus įtraukite 0,5 ml vakcinos.

- Kiekvienoje dozėje turi būti 0,5 ml paruošto Kostaive.
- Jeigu flakone likusio vakcinos kiekio neužtenka visai 0,5 ml dozei, likusios dozės neleiskite. Vietoje to išmeskite flakoną ir visą jame likusį kiekį.
- Nekaupkite perteklinio vakcinos kiekio iš kelių flakonų.
- Po paruošimo prieš suleidžiant užpildytus švirkštus reikia laikyti šaldytuve arba kambario temperatūroje (nuo 2 °C iki 25 °C) (įskaitant transportavimą šiuo laikotarpiu) ir suleisti per 6 valandas nuo pradinio flakono kamščio pradūrimo.
- Paruoštą vakciną reikia išmesti po 6 valandų.

Atskirų Kostaive miltelių dozių paruošimas injekcinei dispersijai

A VEIKSMAS. Flakonų apžiūra ir temperatūros sulyginimas.

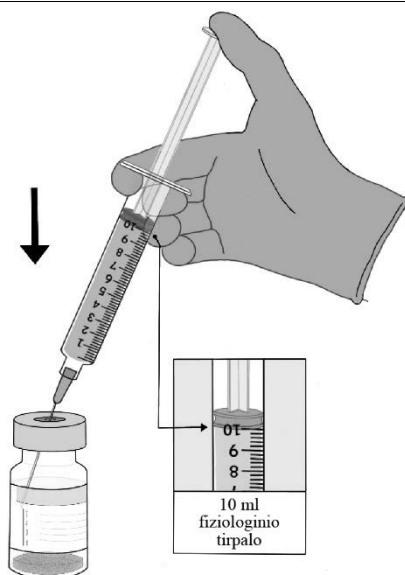
1. Palaikykite flakoną kambario temperatūroje bent vieną valandą. Flakonus galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) iki 4 valandų prieš paruošimą.
2. Apžiūrėkite, ar nepakitusi spalva ir ar nėra didelių talpyklės uždorio defektų / pažeidimų (pvz., įtrūkimų, stiklo šukių, dangtelių laisvumo, trūkstamų kamščių ir pan.).
 - Flakone turi būti balta / baltšva kietą medžiaga.

NENAUDOKITE, jeigu pažeista talpyklė arba yra kitų defektų.

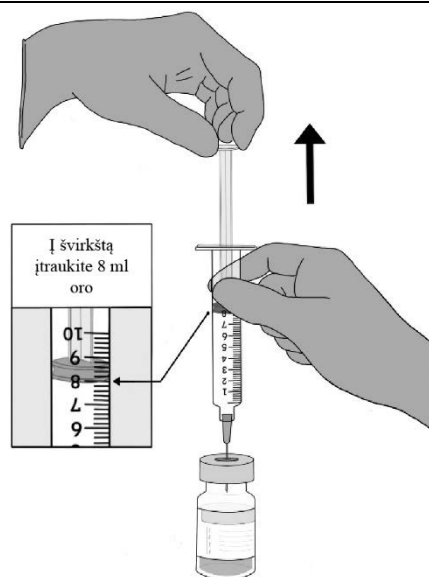
NENAUDOKITE, jeigu nepradurtas flakonas kambario temperatūroje išbuvo ilgiau nei 4 valandas.

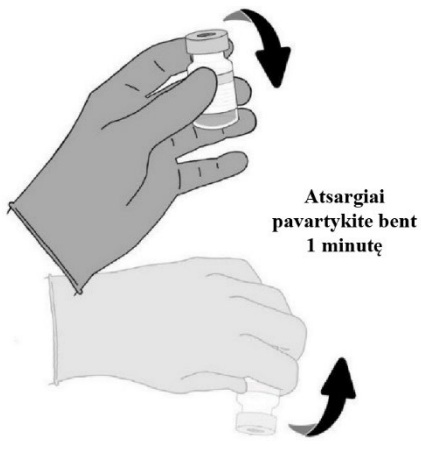
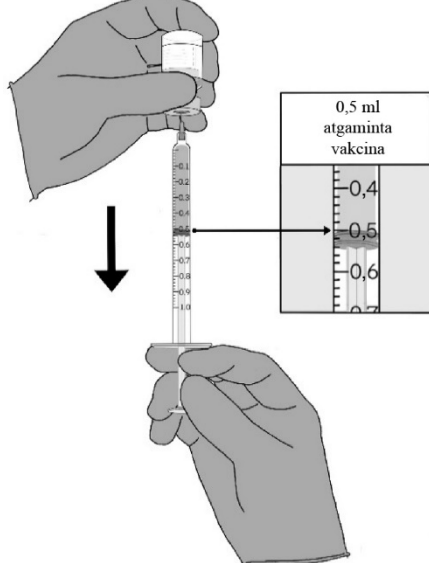
B VEIKSMAS. Fiziologinio tirpalo įpylimas į vakciną

1. Paruošti reikia iškart, kai tik pasiekama temperatūros pusiausvyra.
2. Naudokite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą (fiziologinį tirpalą). Naudodami naują sterilų 10 ml švirkštą su 23G adata ištraukite 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
3. Nuimkite flakono atverčiamąjį dangtelį.
4. Flakono kamštį nuvalykite alkoholiu suvilgyta servetėle. Siekiant užtikrinti, kad būtų supilta 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, 5–8 veiksmų metu švirkšto iš flakono ištraukti negalima.
5. Pradurkite kamštį fiziologinio tirpalo švirkšto adata.
 - Užrašykite pradinio kamščio pradūrimo datą ir laiką bei laiką, kada reikia išmesti vakciną. (Atkreipkite dėmesį, kad vakcina turi būti suleista per 6 valandas nuo šio kamščio pradūrimo.)
6. Lėtai suleiskite pusę (5 ml) 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo į flakoną palei šoninę sienelę.
7. Sulyginkite slėgį flakone ištraukdami iš flakono maždaug 3 ml oro į fiziologinio tirpalo švirkštą, laikydami adatą virš skysčio.
8. Antrąjį ir trečiąjį kartą pildydami natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo, pilkite po 2–3 ml, nukreipdami tirpalo srautą palei preparato flakono vidinę sienelę.
 - Po kiekvieno flakono papildymo, fiziologinio tirpalo švirkštu ištraukite orą iš flakono, kad sulygintumėte slėgį flakone. Kartokite veiksmus tiek kartų, kad pripildytumėte visus 10 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Nepilkite daugiau kaip 10 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

**Atskirų Kostaive 5 mikrogramų dozėje (0,5 ml) miltelių dozių paruošimas injekcinei dispersijai****C VEIKSMAS. Slėgio flakone išlyginimas**

1. Suleidus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, prieš ištraukdami adatą iš flakono, sulyginkite slėgį, ištraukdami orą iki 8 ml tuščio fiziologinio tirpalo švirkšto linijos.
2. Būkite atidūs ir laikykite adatą virš tirpalo (kad netyčia neišsiurbtumėte pagamintos vakcinos).
3. Ištraukite tuščią fiziologinio tirpalo švirkštą ir adatą iš flakono ir išmeskite.



D VEIKSMAS. Pagamintos vakcinės sumaišymas ir apžiūra 1. Atsargiai pavartykite flakoną ne mažiau kaip 1 minutę, kol medžiaga visiškai ištirps. • Negalima kratyti arba sukioti. • Venkite putojimo ir suplakimo. 2. Apžiūrėkite vakcinės flakoną, ar jame nėra dalelių ir spalvos pakitimų. Skystis turi būti baltos arba balkšvos opalinės spalvos suspensija. • NENAUDOKITE, jeigu pastebima dalelių arba spalvos pakitimų. 3. Paruoštos vakcinės flakoną arba užpildytus švirkštus prieš vartojimą reikia laikyti šaldytuve arba kambario temperatūroje (2 °C – 25 °C) ir suvartoti per 6 valandas nuo pradinio kamščio pradūrimo.	 Atsargiai pavartykite bent 1 minutę
E VEIKSMAS. Švirkšto paruošimas 1. Pasirūpindami, kad nebūtų oro burbuliukų, steriliu 1 ml švirkštu ištraukite 0,5 ml vakcinės. 2. Įsitikinkite, kad nėra oro burbuliukų. 3. Įrašykite pradinio kamščio pradūrimo datą ir laiką. • Kiekvienas užpildytas švirkštas bus naudojamas vienai dozei. • Užpildytus švirkštus prieš vartojimą laikykite šaldytuve arba kambario temperatūroje (2 °C – 25 °C). • Kiekvienas švirkštas turi būti panaudojamas kuo greičiau, bet privalo būti panaudotas per 6 valandas nuo pradinio kamščio pradūrimo.	 0,5 ml atgaminta vakcina

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.