

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kostaive pulveris injekciju dispersijas pagatavošanai
COVID-19 pr-mRNS vakcīna

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Šis ir daudzdevu flakons, un tajā esošais pulveris pirms lietošanas ir jāizšķīdina.

Viens flakons satur 16 devas pa 0,5 ml pēc pulvera izšķīdināšanas ar 10 ml sterila nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām; skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu.

Viena deva (0,5 ml) satur 5 mikrogramus zapomerāna (*zapomeran*), COVID-19 pašreplīcējošas matricēs RNS (pr-mRNS) (iekapsulētas lipīdu nanodaļiņās).

Zapomerāns ir viena pavediena, 5' kepēta pr-mRNS replikons, kas ražots, izmantojot šūnu nesaturošu *in vitro* transkripciju no atbilstošajām DNS veidnēm, kas kodē SARS-CoV-2 ar D614G mutāciju priekšgājēja celma replikāzi un virsmas pīķa glikoproteīnu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju dispersijas pagatavošanai

Balta vai gandrīz balta liofilizēta masa vai pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kostaive ir paredzēts aktīvai imunizācijai, lai novērstu SARS-CoV-2 izraisītu COVID-19 personām no 18 gadu vecuma.

Šī vakcīna jālieto atbilstoši oficiālajiem ieteikumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Viena 0,5 ml deva.

Personām, kas iepriekš vakcinētas ar COVID-19 vakcīnu, Kostaive jāievada vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās devas.

Pieaugušie ar ļoti novājinātu imunitāti

Papildu devas var ievadīt personām, kam ir ļoti novājināta imunitāte saskaņā ar oficiālajiem ieteikumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Kostaive drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem, kuri sasnieguši 60 gadu vecumu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Kostaive jāievada intramuskulāri pēc izšķīdināšanas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteicamā intramuskulārās injekcijas vieta ir augšdelma deltveida muskulis.

Ieteicams izmantot intramuskulārai injekcijai atbilstošu adatas garumu.

Vakcīnu nedrīkst injicēt intravaskulāri, subkutāni vai intradermāli.

Vakcīnu nedrīkst sajaukt ar citām vakcīnām vai zālēm vienā šļircē.

Piesardzības pasākumus, kas jāveic pirms un pēc vakcīnas ievadīšanas, skatīt 4.4. apakšpunktā.

Norādījumus par vakcīnas sagatavošanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība un anafilakse

Ir ziņots par paaugstinātas jutības gadījumiem, tostarp anafilaksi, lietojot Kostaive (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc vakcīnas ievadīšanas vienmēr jābūt viegli pieejamai atbilstošai medicīniskai ārstēšanai un uzraudzībai anafilaktiskas reakcijas gadījumā.

Pēc vakcinācijas ieteicams rūpīgi novērot vismaz 15 minūtes. Turpmāku vakcīnas devu nedrīkst ievadīt tiem, kam pēc Kostaive iepriekšējās devas ir bijusi anafilakse.

Miokardīts un perikardīts

Pēc vakcinācijas ar dažām citām COVID-19 vakcīnām ir novērots paaugstināts miokardīta un perikardīta risks. Šie apstākļi var attīstīties dažu dienu laikā un galvenokārt rodas 14 dienu laikā. Tie ir novēroti biežāk jaunākiem vīriešiem.

Veselības aprūpes speciālistiem jābūt uzmanīgiem attiecībā uz miokardīta un perikardīta pazīmēm un simptomiem. Vakcīnas saņēmēji (tostarp vecāki vai aprūpētāji) ir jāinstruē nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja viņiem rodas simptomi, kas norāda uz miokardītu vai perikardītu.

Ar trauksmi saistītas reakcijas

Ar trauksmi saistītas reakcijas, tostarp vazovagālas reakcijas (sinkope), hiperventilācija vai ar stresu saistītas reakcijas, var rasties saistībā ar vakcināciju kā psihogēnu reakciju uz adatas injekciju. Jāievieš procedūras, lai izvairītos no traumām, kas radušās ģīboņa dēļ.

Vienlaicīga slimība

Vakcinācija jāatliek personām, kas cieš no akūtas smagas febrilas slimības vai akūtas infekcijas. Nelielas infekcijas un/vai zema līmeņa drudzis nedrīkst aizkavēt vakcināciju.

Trombocitopēnija un koagulācijas traucējumi

Tāpat kā citas intramuskulāras injekcijas, vakcīna jālieto piesardzīgi personām, kas saņem antikoagulantu terapiju, vai personām ar trombocitopēniju vai jebkādiem koagulācijas traucējumiem (piemēram, hemofiliju), jo pēc intramuskulāras ievadīšanas šīm personām var rasties asiņošana vai zilumi.

Personām ar novājinātu imunitāti

Vakcīnas efektivitāte un drošums nav novērtēts personām ar novājinātu imunitāti, tostarp personām ar zināmu cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) diagnozi vai personām, kas saņem imūnsupresīvu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kostaive efektivitāte var būt zemāka personām ar novājinātu imunitāti.

Vakcīnas efektivitātes ierobežojumi

Tāpat kā ar jebkuru vakcīnu, vakcinācija ar Kostaive var nenodrošināt aizsardzību visiem vakcīnas saņēmējiem. Personas var nebūt pilnībā aizsargātas līdz 7 dienām pēc vakcinācijas.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Kālijs

Šī vakcīna satur mazāk par 1 mmol kālija (39 mg) katrā devā, – būtībā tā ir “kāliju nesaturoša”.

Nātrijs

Šī vakcīna satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tā ir “nātriju nesaturoša”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kostaive var ievadīt vienlaikus ar sezonālo gripas vakcīnu.

Dažādas injicējamās vakcīnas jāievada dažādās injekcijas vietās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Kostaive lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

Kostaive ievadīšana grūtniecības laikā jāapsver tikai tad, ja iespējamie ieguvumi atsver iespējamo risku mātei un auglim.

Barošana ar krūti

Nav sagaidāma ietekme uz ar krūti barotu jaundzimušo/zīdaini, jo Kostaive iedarbība uz sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, ir niecīga. Kostaive var lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kostaive neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas no 4.8. apakšpunktā minētajām blakusparādībām var īslaicīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Primārās vakcinācijas sērija

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ($\geq 10\%$) pēc 1. vai 2. devas ir sāpes injekcijas vietā (49,1 %), jutīgums injekcijas vietā (49,0 %), nogurums (42,3 %), galvassāpes (35,4 %), mialģija (30,1 %), drebuļi (28,5 %), artralģija (27,2 %), reibonis (20,1%) un pireksija (10,8 %). Lielākā daļa blakusparādību bija vieglas intensitātes un izzuda dažu dienu laikā pēc vakcinācijas. Tika ziņots par vienu anafilakses gadījumu, kas saistīts ar Kostaive (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Revakcinācijas deva

Kopējais drošuma profils dalībniekiem, kuri saņēma Kostaive revakcinācijas devu, bija līdzīgs tam, kas novērots pēc 2 devām (primārās vakcinācijas sērija).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtais drošuma profils ir balstīts uz datiem no 2 klīniskajiem pētījumiem.

- Pētījums ARCT-154-01, kas veikts, lai novērtētu Kostaive 2 devu režīma drošumu, imūngenitāti un efektivitāti, iesaistot dalībniekus no 18 gadu vecuma, kuri saņēma vismaz vienu Kostaive devu (N = 8807).
- Pētījums ARCT-154-J01, kas veikts, lai novērtētu drošumu un imūngenitāti revakcinācijas imunizācijai. Šajā pētījumā vienreizēja Kostaive deva tika ievadīta dalībniekiem vecumā no 18 gadiem (N = 420), kuri iepriekš vismaz 3 mēnešus pirms iekļaušanas saņēma 3 apstiprinātās COVID-19 mRNS vakcīnas.

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas saskaņā ar šādām biežuma kategorijām:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$);

ļoti reti ($< 1/10\,000$);

nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Tūlītējas un aizkavētas paaugstinātas jutības reakcijas (piem., izsitumi, nātrene, alerģisks dermatīts) Anafilakse	Retāk Ļoti reti
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Reibonis	Ļoti bieži Ļoti bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja Slikta dūša Vemšana	Bieži Bieži Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija Mialģija	Ļoti bieži Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes injekcijas vietā Jutīgums injekcijas vietā Nogurums/slikta dūša Drebuļi Pireksija Pietūkums injekcijas vietā Sacietējums injekcijas vietā Eritēma injekcijas vietā Nieze injekcijas vietā	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži
Izmeklējumi	Samazināts neitrofilo leukocītu skaits ^a	Nav zināms

^a Klīniskā pētījuma dalībniekiem novērotā neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās bija pārejoša un klīniski asimptomātiska.

Vienlaicīga ievadīšana ar sezonālo gripas vakcīnu

Pētījums ARCT-2303-01 tika veikts, lai novērtētu vienas Kostaive revakcinācijas devas drošumu un imūngenitāti, lietojot to vienlaikus ar sezonālo gripas vakcīnu dalībniekiem vecumā no 18 līdz < 65 gadiem (N = 403) un 65 gadus veciem un vecākiem (N = 99). Dalībnieki, kuri saņēma Kostaive kopā ar gripas vakcīnu vai Kostaive atsevišķi, ziņoja par reaktogenitātes notikumiem ar līdzīgu biežumu, bez lokālu vai sistēmisku blakusparādību intensitātes palielināšanās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams uzraudzīt dzīvībai svarīgas funkcijas un, iespējams, veikt simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, COVID-19 vakcīnas, RNS bāzes vakcīna, ATK kods: J07BN01

Darbības mehānisms

Kostaive sastāv no pašreplīcējošas mRNS, kas kodē SARS-CoV-2 pīķa proteīnu, kas iekapsulēts lipīdu nanodaļiņās. Pašreplīcējošā mRNS ir paredzēta, lai iegūtu papildu mRNS kopijas saimniekšūnās

pēc intramuskulāras injekcijas, lai panāktu pastiprinātu pīķu proteīna antigēna ekspresiju. Tas rada neitralizējošas antivielas un šūnu imūnās atbildes reakcijas uz pīķa antigēnu, kas veicina aizsardzību pret COVID-19. mRNS pašreplikēšanās process ir pārejošs un nerada infekciozas daļiņas.

Klīniskā efektivitāte

Pētījums ARCT-154-01 bija randomizēts, kontrolēts, novērotājam maskēts, daudzcentru klīniskais pētījums, kas tika veikts dalībniekiem no 18 gadu vecuma Vjetnamā laikā, kad dominējošais variants bija delta.

Efektivitāte tika novērtēta mITT analīzes kopā, iekļaujot 15 458 dalībniekus – 7762 dalībniekus Kostaive (zapomerāna) grupā un 7696 dalībniekus placebo grupā.

Randomizācija tika stratificēta pēc vecuma (<60 vai ≥60 gadi) un dalībniekiem <60 gadu vecumā pēc smaga COVID-19 riska (tiem, kuriem ir astma, vēzis, cerebrovaskulāra slimība, hroniska nieru/aknu/plaušu slimība, cistiskā fibroze, 1. vai 2. tipa cukura diabēts, sirds un asinsvadu slimības, garīgās veselības traucējumi, smēķēšana, plaušu fibroze, Dauna sindroms, aptaukošanās, sirpjveida šūnu slimība vai vielu ļaunprātīgas lietošanas traucējumi). Tika uzskatīts, ka visiem dalībniekiem, kuri sasnieguši 60 gadu vecumu, ir augsts smaga COVID-19 risks. No dalībniekiem, kuri saņēma Kostaive, 5,5 % (n = 485) bija nozīmīgas blakusslimības, tostarp sirds un asinsvadu slimības, diabēts, aptaukošanās, aknu darbības traucējumi, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) un astma. No pētījuma tika izslēgti dalībnieki, kuriem bija novājināta imunitāte, tostarp tie, kuriem bija zināma cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) diagnoze vai kuri lietoja imūnsupresīvas zāles, un tie, kuriem iepriekš bijusi noteikta COVID-19 klīniskā vai mikrobioloģiskā diagnoze.

Dalībnieki ar iepriekš pastāvošām akūtām vai hroniskām slimībām, tostarp dalībnieki ar zināmu C hepatīta vīrusa (HCV) vai B hepatīta vīrusa (HBV) slimības infekciju, bija piemēroti iekļaušanai.

Demogrāfiskie un sākotnējie raksturlielumi bija līdzīgi starp grupām personām 2 vecuma kohortās un pēc riska grupām. No visiem dalībniekiem, kuri saņēma Kostaive, 49 % bija vīrieši un 51 % bija sievietes, 99,6 % bija aziāti, un 0,4 % tika attiecīgi aprakstīti kā “citas” rases pārstāvji. Vakcinācijas laikā populācijas vidējais vecums bija 46,4 gadi (vecums no 18 līdz 89 gadiem).

Vispārējais primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vakcīnas efektivitāte (VE), kas definēta kā pirmais virusoloģiski apstiprinātais, protokolā definētais COVID-19 gadījums ar iestāšanos no 36. dienas (7 dienas pēc 2. devas) līdz 92. dienai, ieskaitot.

Dalībniekiem bez SARS-CoV-2 infekcijas pierādījumiem pirms 7 dienām pēc 2. devas vakcīnas efektivitāte pret apstiprinātu COVID-19, kas radās vismaz 7 dienas pēc 2. devas, bija 56,7 % (95 % ticamības intervāls: no 48,8 % līdz 63,4 %). COVID-19 gadījumu skaits bija attiecīgi 200 un 440 Kostaive un placebo grupās. Primārās efektivitātes analīzes laikā dalībnieki tika novēroti attiecībā uz simptomātisku COVID-19 kopumā uz 1146 persongadiem Kostaive grupā un kopumā uz 1120 persongadu placebo grupā.

Informācija par vispārējās vakcīnas efektivitātes novērtēšanu ir sniegta 2. tabulā.

2. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret virusoloģiski apstiprinātu, protokolā noteiktu COVID-19 starp 36. un 92. dienu – modificēta ārstēšanai paredzētā (mITT) populācija

Apakšgrupa	Kostaive	Placebo	VE % (95 % TI) ^a
Visi dalībnieki			
N	7762	7696	56,7 (48,8–63,4)
Apstiprināto COVID-19 gadījumu skaits, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Novērošanas laiks ^b (persongadi)	1146,2	1120,2	
Veselas personas no ≥18 līdz <60 gadiem			
N	3882	3896	

Apstiprināto COVID-19 gadījumu skaits, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	49,8 (37,8–59,5)
Novērošanas laiks ^b (persongadi)	572,1	566,1	
Riska grupā no ≥18 līdz <60 gadiem			
N	2519	2471	69,7 (57,6–78,3)
Apstiprināto COVID-19 gadījumu skaits, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Novērošanas laiks ^b (persongadi)	372,9	359,5	
≥60 gadi			
N	1361	1329	53,5 (26,8–70,5)
Apstiprināto COVID-19 gadījumu skaits, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Novērošanas laiks ^b (persongadi)	201,2	194,5	

Saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; COVID-19, 2019. gada koronavīrusa slimība; HR, riska attiecība [*hazard ratio*]; N, riskam pakļauto dalībnieku skaits; n, dalībnieku skaits, par kuriem ziņots; RR, relatīvais risks; SARS-CoV-2, smags akūts respiratorais sindroms, koronavīruss 2 [*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*]; VE, vakcīnas efektivitāte.

mITT, modificēta ārstēšanai paredzētā populācija [*modified intent-to-treat*] (ietver visus dalībniekus, kuri saņēma visas protokolā noteiktās pētījuma vakcīnas devas (Kostaive vai placebo) līdz novērtēšanas laika punktam un kuriem nebija SARS-CoV-2 infekcijas pierādījumu 1. dienā vai līdz 7 dienām pēc 2. vakcinācijas pētījuma).

“Pakļautas riskam” tika definēts kā personas, par kurām tiek uzskatīts, ka šīm personām ir augstāks risks saslimt ar smagu COVID-19.

^a VE tiek aprēķināta ar 1-HR no Koksas regresijas modeļa, pielāgojot riska grupai un pētījuma centra reģionam.

^b Uzraudzības laiks attiecas uz kopējo riskam pakļauto personu laiku gados attiecīgajam mērķa kritērijam.

Efektivitāte pret smagu COVID-19

Tika novērtēta Kostaive efektivitāte, lai novērstu virusoloģiski apstiprinātu smagu COVID-19, tostarp nāvi (3. tabula). Smags COVID-19 ietvēra kādu no tālāk norādītajām pazīmēm: elpošanas ātruma ≥30 minūtē, sirdsdarbības ātrums ≥125 minūtē, skābekļa piesātinājuma līmenis (SpO₂) ≤93 % istabas gaisā jūras līmenī vai arteriālā skābekļa daļējs spiediens (PO₂)/frakcionālais skābeklis (FiO₂) <300 mmHg, elpošanas mazspēja (definēta kā nepieciešamība pēc augstas plūsmas skābekļa, neinvazīvas ventilācijas, mehāniskas ventilācijas vai ekstrakorporālas membrānas oksigenācijas (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO)); šoks (definēts kā sistoliskais asinsspiediens <90 mmHg, diastoliskais asinsspiediens <60 mmHg vai vazopresoru lietošanas nepieciešamība), nozīmīga akūta nieru, aknu darbība vai neiroloģiska disfunkcija, uzņemšanu intensīvās terapijas nodaļā, nāve. Mērķa kritērijs bija pirmais apstiprināts, protokolā noteikta smaga COVID-19 gadījums, kas sākās no 36. līdz 92. dienai, ieskaitot.

3. tabula. Vakcīnas efektivitāte pret virusoloģiski apstiprinātu, protokolā noteiktu smagu COVID-19 starp 36. un 92. dienu – modificēta ārstēšanai paredzētā (mITT) populācija

Apakšgrupa	Kostaive	Placebo	VE % (95 % TI) ^a
Visi dalībnieki			
N	7762	7696	95,3 (80,5–98,9)
Apstiprināto COVID-19 gadījumu skaits, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Novērošanas laiks ^b (persongadi)	1162,9	1154,7	
Veselas personas no ≥18 līdz <60 gadiem			
N	3882	3896	100,0 (NE)
Apstiprināto COVID-19 gadījumu skaits, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Novērošanas laiks ^b (persongadi)	582,7	585,8	
Riska grupā no ≥18 līdz <60 gadiem			
N	2519	2471	89,5 (16,8–98,7)
Apstiprināto COVID-19 gadījumu skaits, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	

Novērošanas laiks ^b (persongadi)	376,9	370,9	
≥60 gadi			
N	1361	1329	94,4 (58,2–99,3)
Apstiprināto COVID-19 gadījumu skaits, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Novērošanas laiks ^b (persongadi)	203,4	197,9	

Saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; COVID-19, 2019. gada koronavīrusa slimība; HR, riska attiecība; N, riskam pakļauto dalībnieku skaits; n, dalībnieku skaits, par kuriem ziņots; NE, nav novērtējams, RR, relatīvais risks; SARS-CoV-2, smags akūts respiratorais sindroms, koronavīruss 2; VE, vakcīnas efektivitāte.

mITT, modificēta ārstēšanai paredzētā populācija (ietver visus dalībniekus, kuri saņēma visas protokolā noteiktās pētījuma vakcīnas devas (Kostaive vai placebo) līdz novērtēšanas laika punktam un kuriem nebija SARS-CoV-2 infekcijas pierādījumu 1. dienā vai līdz 7 dienām pēc 2. vakcinācijas pētījumā).

^a VE tiek aprēķināta ar 1-HR no Koksas regresijas modeļa, pielāgojot riska grupai un pētījuma centra reģionam, vai 1-RR, ja apstiprināto gadījumu skaits Kostaive grupā ir 0.

^b Uzraudzības laiks attiecas uz kopējo riskam pakļauto personu laiku gados attiecīgajam mērķa kritērijam.

Imūngenitāte dalībniekiem no 18 gadu vecuma pēc revakcinācijas devas

Revakcinācijas devas imūngenitātes novērtējums pamatojas uz Japānā veiktā pētījuma ARCT-154-J01 rezultātiem, kurā imūnā atbildes reakcija pēc Kostaive (zapomerānu) revakcinācijas devas tika salīdzināta ar salīdzinājuma vakcīnas (tozinamerāna, BNT162b2 devu) pieaugušiem cilvēkiem, kuri iepriekš bija saņēmuši primāro vakcinācijas sēriju un 1 revakcinācijas devu ar apstiprinātām COVID-19 mRNS vakcīnām. Šajā pētījumā imūngenitāte tika novērtēta, izmantojot vīrusu neitralizēšanas analīzi pret priekšgājēju SARS-CoV-2 celmu un omikrona BA.4/5 variantu.

Pētījuma ARCT-154-J01 primārais mērķis bija pierādīt Kostaive līdzvērtību salīdzinājumā ar salīdzinājuma vakcīnu attiecībā uz ģeometrisku vidējo antivielu titru (*geometric mean antibody titre*, GMT) un seroloģiskās atbildes reakcijas rādītāju (*seroresponse rate*, SRR) atšķirībām attiecībā pret priekšgājēja SARS-CoV-2 celmu 29. dienā pēc vakcinācijas. Gadījumā, ja priekšgājēja celmam ir pierādīta līdzvērtība, omikrona BA.4/5 variantam bija jāveic līdzīga testēšana. Kad tika pierādīta otrā līdzvērtība, tika pārbaudīts Kostaive pārākums salīdzinājumā ar salīdzinājuma vakcīnu attiecībā uz omikrona BA.4/5 variantu. Tika veikta papildu GMT pārbaude līdz 12 mēnešiem, lai novērtētu antivielu atbildes reakcijas ilgumu.

Kopumā pētījumā tika iekļauti 828 dalībnieki un randomizēti (1:1) Kostaive un salīdzinājuma vakcīnas grupā. Vakcinācijas laikā vidējais vecums bija 45,7 gadi (vecuma diapazons no 18-77 gadiem). No 828 dalībniekiem, kuri tika randomizēti un saņēma pētāmo vakcīnu, 759 dalībnieki tika iekļauti protokola 1. kopā (PPS-1), primārā imūngenitātes mērķa kritērija analīzes kopā.

Pētījuma ARCT-154-J01 rezultāti ir parādīti 4. tabulā. Vienu mēnesi pēc vakcinācijas Kostaive uzrādīja līdzvērtību salīdzinājumā ar salīdzinājuma vakcīnu pret priekšgājēja SARS-CoV-2 celmu un pārākumu pret omikrona BA.4/5 variantu. Ilgtermiņa imūngenitātes dati parādīja, ka neitralizējošās antivielas saglabājās, un tika konstatēti aptuveni 2 reizes augstāki GMT attiecībā uz Kostaive, salīdzinot ar salīdzinājuma vakcīnu, 3, 6 un 12 mēnešus pēc vakcinācijas abiem celmiem.

4. tabula. Imūnās atbildes reakcijas kopsavilkums pret SARS-CoV-2 priekšgājēja celmu un omikrona BA.4/5 variantu līdz 12 mēnešiem pēc revakcinācijas devas ievadīšanas

Celms	Laika punkts Mērķa kritērijs	GMT / SRR (95 % TI)				GMT attiecība / SRR atšķirība (95 % TI)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Salīdzinājuma vakcīna*	
Priekšgājēja celms (Wuhan-Hu-1)	Iepriekšēja vakcinācija GMT	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78, 1,13)
	1 mēnesis GMT	385	5641 (4321, 7363)	374	3934 (2993, 5169)	1,43 ^b (1,26, 1,63)
	1 mēnesis SRR	385	65,2 (60,2, 69,9)	374	51,6 (46,4, 56,8)	13,6 ^b (6,8, 20,5)

	3 mēneši GMT	369	5928 (5414, 6491)	356	2899 (2648, 3175)	2,04 ^c (1,80, 2,32)
	6 mēneši GMT	332	4119 (3723, 4557)	313	1861 (1667, 2078)	2,21 ^c (1,91, 2,57)
	12 mēneši GMT	272	3396 (3019, 3821)	266	1771 (1532, 2047)	1,92 ^c (1,59, 2,31)
Omikrons BA.4/5	Iepriekšēja vakcinācija GMT	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71, 1,26)
	1 mēnesis GMT	385	2551 (1687, 3859)	374	1958 (1281, 2993)	1,30 ^d (1,07, 1,58)
	1 mēnesis SRR	385	69,9 (65,0, 74,4)	374	58,0 (52,8, 63,1)	11,6 ^d (4,9, 18,3)
	3 mēneši GMT	369	1892 (1646, 2175)	356	888 (764, 1031)	2,13 ^c (1,74, 2,61)
	6 mēneši GMT	332	1119 (960, 1305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78, 2,86)
	12 mēneši GMT	272	881 (735, 1057)	266	467 (376, 580)	1,89 ^c (1,42, 2,50)

Saīsinājumi: TI, ticamības intervāls; GMT, ģeometriskais vidējais titrs; SARS-CoV-2, smags akūts respiratorā sindroma koronavīruss; SRR, seroloģiskās atbildes reakcijas rādītājs.

Log transformētā neitralizējošo antivielu titra vērtība 29. dienā (1 mēnesis) tika analizēta, izmantojot Kovariācijas analīzes (ANCOVA) modeli. Dzimums un periods no pēdējās (3.) vakcinācijas (<5 mēneši, ≥5 mēneši) tika izmantoti kā faktori, kas iepriekš norādīti protokolā. GMT sākumstāvoklī, pēc 3, 6 un 12 mēnešiem nav pielāgots.

Ja izmērītais antivielu titrs ir zem kvantitatīvās noteikšanas apakšējās robežas, vērtība tika aprēķināta kā 1/2 no kvantifikācijas robežas.

Seroloģiskā atbildes reakcija ir definēta kā vismaz 4 reizes lielāks neitralizējošo antivielu titru pieaugums pēc revakcinācijas, salīdzinot ar sākumstāvokļa titru vai pusi no kvantitatīvās noteikšanas apakšējās robežas, ja tas nav nosakāms sākumstāvoklī.

^a N = dalībnieku skaits ar derīgiem analīzes rezultātiem konkrētajai analīzei dotajā paraugu ņemšanas laika punktā.

^b Tika sasniegti iepriekš noteiktie kritēriji attiecībā uz līdzvērtību: 95 % ticamības intervāla (TI) apakšējā robeža (*lower limit*, LL) attiecībā uz GMT (Kostaive/salīdzinājuma vakcīna) pārsniedza 0,67, un 95 % TI LL attiecībā uz SRR atšķirību (Kostaive mīnus salīdzinājuma vakcīna) pārsniedza -10 %. Priekšgājēja celma pārākuma tests netika iepriekš noteikts. Analīze tika veikta PPS-1.

^c Analīze tika veikta PPS-1-ic, PPS-1 modificētā versijā, kurā dalībnieki ar pozitīvu nukleokapsīda antivielu testu tika izslēgti no visām turpmākajām imūngenitātes analīzēm.

^d Tika sasniegti iepriekš noteiktie kritēriji gan līdzvērtībai, gan pārākumam. Pārākuma kritēriji: LL 95 % TI GMT attiecībai pārsniedza 1,0, un LL 95 % TI SR atšķirībai pārsniedza 0 %. Analīze tika veikta PPS-1.

* Salīdzinājuma vakcīna: tozinamerāns (BNT162b2)

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Kostaive vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās COVID-19 profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojamas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Vispārēja toksicitāte

Tika veikts vispārējs toksicitātes pētījums ar Kostaive, ievadot to trušiem (intramuskulāri, kopā saņemot 3 devas, kas katra pārsniedz devu cilvēkam, vienu reizi 2 nedēļās).

Īslaicīga vidējās ķermeņa temperatūras paaugstināšanās (palielinājums līdz ~1,7 °C), izmaiņas laboratoriskajos testos (eritroīdu izmaiņas, kuras atbilst iekaisuma izraisītai samazinātai eritropoēzei, minimāli vai nedaudz samazināts trombocītu skaits, minimāli palielināts neitrofilo leukocītu un/vai monocītu skaits, viegli vai mēreni palielināts fibrinogēna līmenis un minimāli palielināts globulīna līmenis, un/vai minimāli samazināts albumīna līmenis serumā, un palielināts citokīnu līmenis serumā), kā arī iekaisuma atrades liesā, limfmezgli (palielināta limfocītu celulitāte) atbilda novērotajai iekaisuma reakcijai.

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Netika veikti ne genotoksicitātes, ne kancerogenitātes pētījumi. Nav paredzams, ka vakcīnas sastāvdaļām (lipīdiem un mRNS) būs genotoksisks potenciāls.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte tika pētīta trušiem kombinētā auglības, embrija-augļa un postnatālās attīstības pētījumā, kurā trušu mātītes tika intramuskulāri vakcinētas pirms pārošanās un grūsnības laikā (saņemot 5 vakcīnas devas, no kurām katra pārsniedza devu cilvēkam, laikā no 28. līdz 28. grūsnības dienai). SARS-CoV-2 antivielu atbildes reakcija mātītēm pēc vakcinācijas bija no pārošanās līdz pētījuma beigām, kā arī auglim un pēcnācējiem, kas liecina par mātes antivielu pārnesanu caur placentu.

Ar vakcīnu saistīta ietekme uz sieviešu auglību, embrija un augļa attīstību vai pēcdzemdību augšanu un attīstību netika novērota. Nav pieejami Kostaive dati par izdalīšanos pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Di(pentadekān-8-il)-4,4'-(((3-(dimetilamino)propil)tio)karbonil)azāndiil)dibutirāts (ATX-126)

Holesterīns

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolīns (DSPC)

1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilēnglikols-2000 (PEG2000-DMG)

Saharoze

Kālija sorbāts

Nātrijs hlorīds

Trometamols

Poloxamer 188 (satur antioksidantu butilētu hidroksitoluolu)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šo vakcīnu nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi -15 °C līdz -25 °C temperatūrā.

Pirms sagatavošanas lietošanai flakonus var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 4 stundām.

Lietošanai sagatavotas zāles

Pēc sagatavošanas lietošanai un pirms ievadīšanas vakcīnas flakons jāuzglabā ledusskapī vai istabas temperatūrā (2 °C līdz 25 °C), un tas jāievada 6 stundu laikā pēc sākotnējās flakona aizbāžņa caurduršanas.

Pēc atkausēšanas vai sagatavošanas lietošanai vakcīnu nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 6 stundas 2 °C līdz 25 °C temperatūrā un ietver transportēšanu šajā laikā. No mikrobioloģiskā viedokļa, kad flakona aizbāznis ir caurdurts vakcīnas sagatavošanai lietošanai, to var uzglabāt ne ilgāk kā 6 stundas ledusskapī vai istabas temperatūrā (2 °C līdz 25 °C). Par citiem uzglabāšanas laikiem un apstākļiem lietošanas laikā ir atbildīgs lietotājs.

Sagatavotā vakcīna jāiznīcina pēc 6 stundām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt saldētavā -15 °C līdz -25 °C temperatūrā. Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas un sagatavošanas lietošanai skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (brombutila gumija) un plastmasas noņemamu vāciņu ar blīvējumu (alumīnija vāciņš).

Katrs daudzdevu flakons satur 16 devas pa 0,5 ml; skatīt 6.6. apakšpunktu.

Iepakojuma lielums: 20 daudzdevu flakoni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par rīkošanos

Vakcīna jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptiskās metodes, lai nodrošinātu sagatavotās dispersijas sterilitāti.

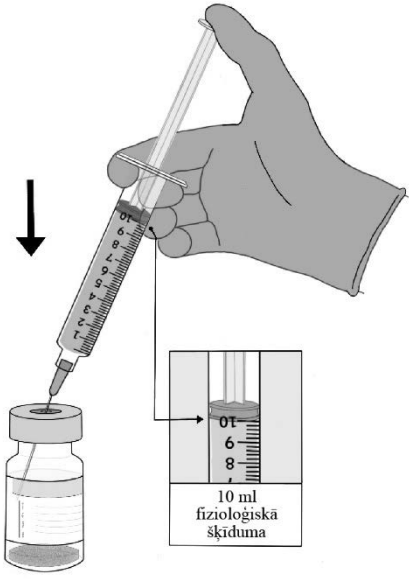
Sagatavošanai lietošanai izmantojiet TIKAI 10 ml sterila nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām vai līdzvērtīgu šķīdumu.

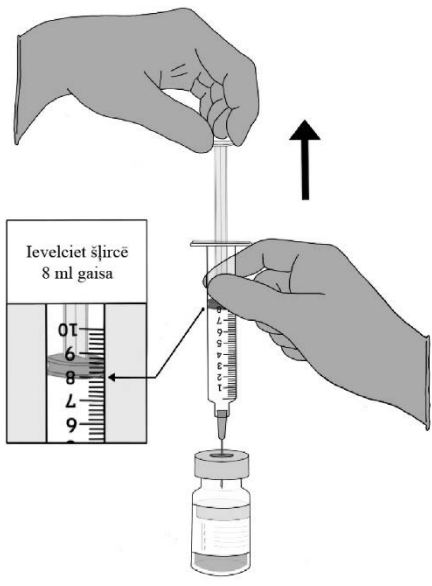
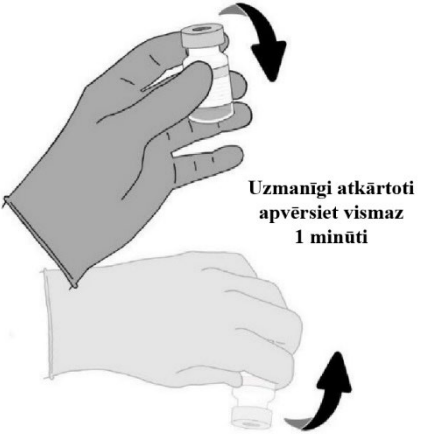
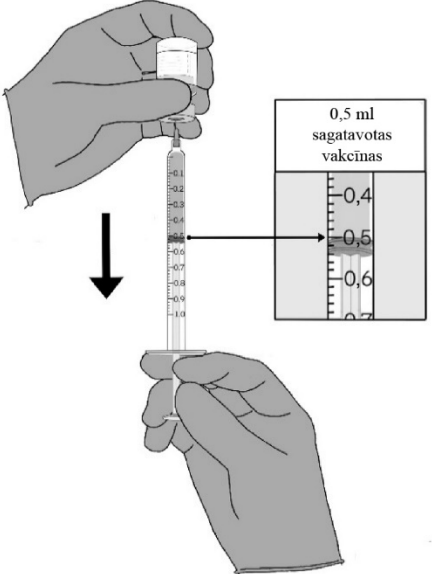
Pēc sagatavošanas lietošanai vakcīna ir balta vai gandrīz balta opalescējoša suspensija (pH: 7,5–8,5); osmolalitāte: 300–400 mOsm/kg.

Pēc sagatavošanas lietošanai katrs flakons satur 16 devas pa 0,5 ml.

Izvelciet 0,5 ml vakcīnas individuālās lietošanas šļircēs.

- Katrai devai jāsaturs 0,5 ml sagatavotas dispersijas injekcijām.
- Ja flakonā atlikušais vakcīnas daudzums nevar nodrošināt pilnu 0,5 ml devu, neievadiet atlikušo daudzumu. Tā vietā izmetiet flakonu un atlikušo tilpumu.
- Pārpalikušo vakcīnu no vairākiem flakoniem nedrīkst apvienot.
- Pēc sagatavošanas lietošanai līdz ievadīšanai (ieskaitot transportēšanu šajā laikā) uzpildītās šļirces jāuzglabā ledusskapī vai istabas temperatūrā (2 °C līdz 25 °C), un tās jāievada 6 stundu laikā pēc sākotnējās flakona aizbāžņa caurduršanas.
- Sagatavotā vakcīna jāiznīcina pēc 6 stundām.

Kostaive pulvera injekciju dispersijas pagatavošanai individuālo devu sagatavošana	
A DARBĪBA. Flakonu vizuālā pārbaude un temperatūras līdzsvarošana 1. Turiet flakonu istabas temperatūrā vismaz vienu stundu. Flakonus var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 4 stundām pirms sagatavošanas lietošanai. 2. Vizuāli pārbaudiet, vai nav krāsas izmaiņas un būtiski defekti/bojājumi iepakojumam (piemēram, plīsumi, stikla lauskas, vaļīgi vāciņi, trūkstoši aizbāžņi utt.). • Flakonā jābūt baltai/bālganai cietai vielai. NELIETOJĒT, ja konteiners ir bojāts vai ir citi defekti. NELIETOJĒT, ja necaurdurts flakons ir bijis istabas temperatūrā ilgāk par 4 stundām.	
B DARBĪBA. Fizioloģiskā šķīduma pievienošana vakcīnai 1. Sagatavošana jāveic tūlīt pēc pilnīgas temperatūras līdzsvarošanas. 2. Paņemiet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām (fizioloģiskais šķīdums). Izmantojot jaunu sterilu 10 ml šļirci un 23G adatu, izvelciet 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām. 3. Noņemiet flakona noplēšamo vāciņu. 4. Noslaukiet flakona aizbāžni, izmantojot spirta salveti. Lai nodrošinātu, ka tiek pievienots 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām, šļirci nedrīkst noņemt no flakona 5.-8. darbības laikā. 5. Caurduriet aizbāžni ar fizioloģiskā šķīduma šļirces adatu. • Pierakstiet sākotnējās aizbāžņa caurduršanas datumu un laiku, kā arī laiku, kad vakcīna jāizmet. (Ņemiet vērā, ka vakcīna jāievada 6 stundu laikā pēc aizbāžņa caurduršanas.) 6. Lēnām pievienojiet pusi (5 ml) no 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām flakonā gar sāna sienīņu. 7. Izlīdziniet flakona spiedienu, ievēkot fizioloģiskā šķīduma šļircē aptuveni 3 ml gaisa, vienlaikus turot adatu virs šķidruma. 8. Otrajai un trešajai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām pievienošanai pievienojiet 2 līdz 3 ml, virzot šķīduma plūsmu uz zāļu flakona iekšējo sienīņu. • Lai izlīdzinātu flakona spiedienu, pēc katras šķīduma pievienošanas reizes izvelciet gaisu no flakona, izmantojot fizioloģiskā šķīduma šļirci. Atkārtojiet darbības, cik nepieciešams, lai pabeigtu visu 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām pievienošanu. Nepievienojiet vairāk par 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām.	 The diagram illustrates the correct technique for adding physiological solution to a vaccine vial. A gloved hand is shown holding a 10 ml syringe with a 23G needle. The syringe is being used to draw liquid from a vial. An inset shows the syringe scale, indicating that 10 ml of physiological solution is being added. The main illustration shows the syringe being used to draw liquid from a vial, with an arrow indicating the direction of the draw.

Kostaive pulvera injekciju dispersijas pagatavošanai individuālo devu sagatavošana	
Kostaive 5 mikrogramu/devas (0,5 ml) pulvera injekciju dispersijas pagatavošanai atsevišķu devu sagatavošana	
C DARBĪBA. Izlīdziniet flakona spiedienu 1. Pēc tam, kad nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām pievienošana ir pabeigta, izlīdziniet spiedienu pirms adatas izņemšanas no flakona, ievielkot gaisu līdz tukšas fizioloģiskā šķīduma šļirces 8 ml līnijai. 2. Rīkojieties uzmanīgi, lai adatas pozīcija būtu virs šķīduma (lai izvairītos no nejaušas sagatavotās vakcīnas izvilkšanas). 3. Izņemiet tukšo fizioloģiskā šķīduma šļirci un adatu no flakona un izmetiet.	
D DARBĪBA. Sajauciet un vizuāli pārbaudiet sagatavoto vakcīnu 1. Uzmanīgi atkārtoti apvēršiet flakonu vismaz 1 minūti, līdz cietā viela ir pilnībā izšķīdusi. • Nekratiet un nemaisiet. • Izvairieties no putu veidošanās un putošanās. 2. Vizuāli pārbaudiet, vai vakcīnas flakonā nav daļiņu un krāsas izmaiņu. Šķidrumam jābūt baltai vai gandrīz baltai opalescējošai suspensijai. • NELIETOJĒT, ja ir redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. 3. Sagatavotais vakcīnas flakons vai uzpildītās šļirces pirms ievadīšanas jāuzglabā ledusskapī vai istabas temperatūrā (2 °C līdz 25 °C), un tās jāizlieto 6 stundu laikā pēc sākotnējās aizbāžņa caurduršanas.	
E DARBĪBA. Šļirces sagatavošana 1. Pārbaudot, ka nav gaisa burbuļu, izvelciet 0,5 ml vakcīnas, izmantojot sterilu 1 ml šļirci. 2. Pierakstiet sākotnējās aizbāžņa caurduršanas datumu un laiku. • Katra uzpildītā šļirce tiks izmantota vienai devai. • Pirms ievadīšanas uzglabājiet piepildītās šļirces ledusskapī vai istabas temperatūrā (2 °C līdz 25 °C). • Katra šļirce jāizlieto pēc iespējas ātrāk, bet noteikti jāizlieto 6 stundu laikā pēc sākotnējās aizbāžņa caurduršanas.	

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1873/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 12. februārī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

- **Oficiāla sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kostaive pulveris injekciju dispersijas pagatavošanai
COVID-19 pr-mRNS vakcīna
zapomeran

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Pēc sagatavošanas lietošanai katrs flakons satur 16 devas pa 0,5 ml.
Viena deva (0,5 ml) satur 5 mikrogramus zapomerāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: lipīds ATX-126, holesterīns, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholīns (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilēnglikols-2000 (PEG2000-DMG), saharoze, kālija sorbāts, nātrija hlorīds, trometamols, poloksamērs 188.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju dispersijas pagatavošanai
20 daudzdevu flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatvērtu flakonu uzglabāt saldētavā -15 °C līdz -25 °C temperatūrā oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sagatavošanas lietošanai vakcīnu uzglabājiēt 2 °C līdz 25 °C temperatūrā un **izlietojiet 6 stundu laikā.**

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1873/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
DAUDZDEVU FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kostaive pulveris injekciju dispersijas pagatavošanai
COVID-19 pr-mRNS vakcīna
zapomeran

i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intramuskulāra injekcija

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Pēc sagatavošanas, 16 devas pa 0,5 ml

6. CITA

Izmešanas datums/laiks:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Kostaive pulveris injekciju dispersijas pagatavošanai COVID-19 pr-mRNS vakcīna *zapomeran*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms vakcīnas saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kostaive un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kostaive ievadīšanas
3. Kā ievadīt Kostaive
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kostaive
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kostaive un kādam nolūkam to lieto

Kostaive ir vakcīna, kas palīdz aizsargāt pieaugušos no 18 gadu vecuma pret COVID-19, ko izraisa SARS-CoV-2.

Kostaive darbojas, sagatavojot organismu aizsardzībai pret COVID-19. Tas satur molekulu, ko sauc par pr-mRNA, kurai ir norādījumi, kā izveidot pīķa proteīna kopijas. Tā ir olbaltumviela uz SARS-CoV-2 vīrusa virsmas, kas vīrusam nepieciešama, lai iekļūtu organisma šūnās.

Kad cilvēkam tiek ievadīta vakcīna, dažas no viņa šūnām nolasīs pr-mRNS instrukcijas un īslaicīgi ražos pīķa proteīnu. Pēc tam cilvēka imūnsistēma atpazīs proteīnu kā svešu un ražos antivielas, un aktivizēs T šūnas (baltās asins šūnas), lai tam uzbruktu.

Ja vēlāk cilvēks nonāks saskarē ar SARS-CoV-2, viņa imūnsistēma to atpazīs un būs gatava aizsargāt organismu pret to.

Tā kā Kostaive nesatur vīrusu, lai radītu imunitāti, tā nevar Jums izraisīt COVID-19.

Šī vakcīna jālieto atbilstoši oficiālajiem ieteikumiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Kostaive ievadīšanas

Vakcīnu nedrīkst ievadīt šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret aktīvo vielu vai kādu citu (6. punktā minēto) šīs vakcīnas sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms vakcīnas ievadīšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums kādreiz ir bijusi smaga alerģiska reakcija vai elpošanas problēmas pēc jebkuras citas vakcīnas injekcijas vai pēc Kostaive ievadīšanas pagātnē;
- Jūs jūtaties nervozs par vakcinācijas procesu vai kādreiz esat noģībis pēc jebkādas ar adatu veiktas injekcijas;
- Jums ir izteikts drudzis vai smaga infekcija, tomēr, iespējams, varēsiet vakcinēties, ja Jums ir neliels drudzis vai augšējo elpceļu infekcija, piemēram, saaukstēšanās;
- Jums ir asiņošanas problēmas, Jums viegli rodas zilumi vai Jūs lietojat zāles, lai novērstu asins recekļu veidošanos;
- Jums ir novājināta imūnsistēma tādas slimības dēļ kā HIV infekcija vai tādu zāļu dēļ kā kortikosteroīdi, kas ietekmē Jūsu imūnsistēmu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat pārliecināts), pirms Kostaive saņemšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Paaugstināts miokardīta (sirds muskuļa iekaisuma) un perikardīta (sirds apvalka iekaisuma) risks pastāv pēc vakcinācijas ar citām COVID-19 vakcīnām. Šie apstākļi var attīstīties tikai dažu dienu laikā pēc vakcinācijas un galvenokārt ir radušies 14 dienu laikā. Pēc vakcinācijas Jums jābūt modram attiecībā uz miokardīta un perikardīta pazīmēm, piemēram, elpas trūkumu, sirdsklauvēm un sāpēm krūtīs, un nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības, ja tās parādās.

Bērni un pusaudži

Kostaive nav ieteicams ievadīt bērniem līdz 18 gadu vecumam. Pašreiz pieejamā informācija par Kostaive lietošanu bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pietiekama.

Citas zāles un Kostaive

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, kā arī, ja nesen esat saņēmis kādu citu vakcīnu.

Kostaive var ievadīt vienlaikus ar gripas vakcīnu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms šīs vakcīnas saņemšanas pastāstiet par to ārstam vai farmaceitam.

Dati par šīs vakcīnas lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Kostaive var ievadīt barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažas no 4. punktā (Iespējamās blakusparādības) uzskaitītajām Kostaive blakusparādībām var īslaicīgi samazināt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas uzgaidiet, līdz vakcīnas iedarbība ir izzudusi.

Kostaive satur kāliju un nātriju

Šī vakcīna satur mazāk par 1 mmol kālija (39 mg) katrā devā, – būtībā tā ir “kāliju nesaturoša”.

Šī vakcīna satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tā ir “nātriju nesaturoša”.

3. Kā ievadīt Kostaive

Kostaive ievada kā vienu 0,5 ml injekciju augšdelma muskulī.

Ja Jūs iepriekš esat vakcinēts ar COVID-19 vakcīnu, Jums jāsaņem Kostaive deva vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās devas.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par Kostaive lietošanu, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti reti sastopamas blakusparādības: var skart līdz pat 1 no 10 000 cilvēkiem

- anafilakse (pēkšņa, smaga alerģiska reakcija ar tādiem simptomiem kā elpošanas grūtības, pietūkums, reibonis, paaugstināta sirdsdarbība, svīšana un samaņas zudums)

Ja Jums rodas kāds no anafilakses simptomiem, **nekavējoties** vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.

Ja Jums rodas jebkādas citas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tās var ietvert tālāk norādīto.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- sāpes injekcijas vietā;
- jutīgums injekcijas vietā;
- noguruma sajūta (nogurums);
- drebuļi;
- drudzis;
- locītavu sāpes (artralģija);
- muskuļu sāpes (mialģija);
- galvassāpes;
- reibonis.

Bieži sastopamas blakusparādības: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- caureja;
- slikta dūša (nelabums);
- vemšana;
- ādas sacietēšana injekcijas vietā;
- pietūkums injekcijas vietā;
- apsārtums injekcijas vietā;
- niezoša āda injekcijas vietā.

Retāk sastopamas blakusparādības: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- alerģiskas reakcijas (nātrene un/vai izsitumi).

Biežums nav zināms

- mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šīs vakcīnas drošumu.

5. Kā uzglabāt Kostaive

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Tālāk sniegtā informācija par uzglabāšanu, derīguma termiņu, lietošanu un rīkošanos ir paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērtus flakonus uzglabāt saldētavā -15 °C līdz -25 °C temperatūrā. Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Flakonus var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 4 stundām pirms sagatavošanas lietošanai.

Pēc sagatavošanas lietošanai un pirms ievadīšanas vakcīnas flakons jāuzglabā ledusskapī vai istabas temperatūrā (2 °C līdz 25 °C), un tas jāievada 6 stundu laikā pēc sākotnējās flakona aizbāžņa caurduršanas.

Ar flakoniem, kam līdzsvarota temperatūra, var rīkoties istabas apgaismojuma apstākļos.

Pēc atkausēšanas vai sagatavošanas lietošanai vakcīnu nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kostaive satur

- Aktīvā viela ir pašreplīcējoša matricētais RNS (pr-mRNS), ko sauc par zapomerānu.
- Šis ir daudzdevu flakons, kas pēc sagatavošanas lietošanai satur 16 devas pa 0,5 ml katrā.
- Viena deva (0,5 ml) satur 5 mikrogramus zapomerāna (iekapsulēts lipīdu nanodaļiņās).
- Citas sastāvdaļas ir: di(pentadekān-8-il)-4,4'-(((3-(dimetilamino)propil)tio)karbonil)azāndiil) dibutirāts (ATX-126), holesterīns, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholīns (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilēnglikols-2000 (PEG2000-DMG), saharoze, kālija sorbāts, nātrija hlorīds, trometamols un poloksamērs, kas satur antioksidantu 188 (satur antioksidantu butilētu hidroksitoluolu). Skatīt 2. punktu "Kostaive satur kāliju un nātriju".

Kostaive ārējais izskats un iepakojums

Kostaive ir balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris/masa stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Pēc sagatavošanas lietošanai vakcīna ir balta vai gandrīz balta opalescējoša suspensija (pH: 7,5–8,5). Katrs flakons satur 16 devas pa 0,5 ml.

Iepakojuma lielums: 20 daudzdevu flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Viena 0,5 ml deva.

Personām, kas iepriekš vakcinētas ar COVID-19 vakcīnu, Kostaive jāievada vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās devas.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Norādījumi par rīkošanos

Kostaive jāsagatavo veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi, lai nodrošinātu sagatavotās dispersijas sterilitāti.

- Sagatavošanai izmantojiet TIKAI 10 ml sterila nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 16 devas pa 0,5 ml.

Izvelciet 0,5 ml vakcīnas individuālās lietošanas šļircēs.

- Katrai devai jā satur 0,5 ml izšķīdināta Kostaive.
- Ja flakonā atlikušais vakcīnas daudzums nevar nodrošināt pilnu 0,5 ml devu, neievadiet atlikušo daudzumu. Tā vietā izmetiet flakonu un atlikušo tilpumu.
- Neapvienojiet pārpalikušo vakcīnu no vairākiem flakoniem.
- Pēc sagatavošanas uzpildītās šļircēs jāuzglabā atdzesētos apstākļos vai istabas temperatūrā (2 °C līdz 25 °C) līdz ievadīšanai (ieskaitot transportēšanu šajā laikā), un tās jāievada 6 stundu laikā pēc sākotnējās flakona aizbāžņa caurduršanas.
- Sagatavotā vakcīna jāiznīcina pēc 6 stundām.

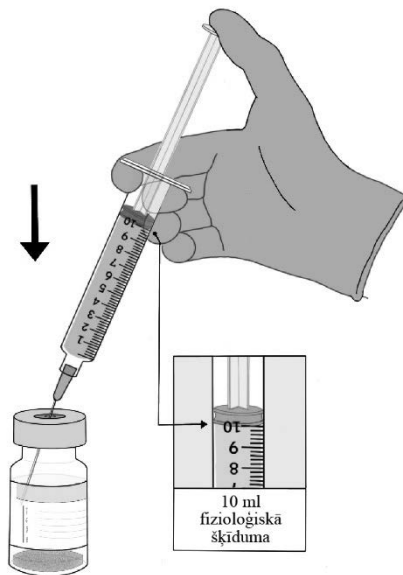
Kostaive pulvera injekciju dispersijas pagatavošanai individuālo devu sagatavošana**A DARBĪBA. Flakonu vizuālā pārbaude un temperatūras līdzsvarošana**

1. Turiet flakonu istabas temperatūrā vismaz vienu stundu. Flakonus var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 4 stundām pirms sagatavošanas.
2. Vizuāli pārbaudiet, vai nav krāsas izmaiņas un būtiski defekti/bojājumi līdz iepakojuma noslēgšanai (piemēram, plīsumi, stikla lauskas, vaļīgi vāciņi, trūkstoshi aizbāžņi utt.).
 - Flakonā jābūt baltai/bālganai cietai vielai.

NELIETOJĒT, ja konteiners ir bojāts konteiners vai ir citi defekti.
NELIETOJĒT, ja necaurdurts flakons ir bijis istabas temperatūrā ilgāk par 4 stundām.

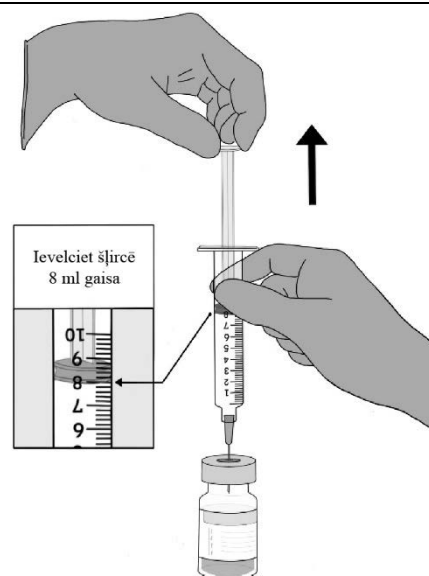
B DARBĪBA. Fizioloģiskā šķīduma pievienošana vakcīnai

1. Sagatavošana jāveic tūlīt pēc pilnīgas temperatūras līdzsvarošanas.
 2. Paņemiet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām (fizioloģiskais šķīdums). Izmantojot jaunu sterilu 10 ml šļirci un 23G adatu, izvelciet 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām.
 3. Noņemiet flakona noplēšamo vāciņu.
 4. Uz flakona aizbāžņa izmantojiet spirta salveti.
- Lai nodrošinātu, ka tiek pievienots 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām, šļirci nedrīkst noņemt no flakona 5.-8. darbības laikā.
5. Caurduriet aizbāžni ar fizioloģiskā šķīduma šļirces adatu.
 - Pierakstiet sākotnējās aizbāžņa caurduršanas datumu un laiku, kā arī laiku, kad vakcīna jāizmet. (Nemiet vērā, ka vakcīna jāievada 6 stundu laikā pēc šīs aizbāžņa caurduršanas.)
 6. Lēnām pievienojiet pusi (5 ml) no 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām flakonā gar sāna sienīņu.
 7. Izlīdziniet flakona spiedienu, ievelkot fizioloģiskā šķīduma šļircē aptuveni 3 ml gaisa, vienlaikus turot adatu virs šķidruma.
 8. Otrajai un trešajai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām pievienošanai pievienojiet 2 līdz 3 ml, virzot šķīduma plūsmu uz zāļu flakona iekšējo sienīņu.
 - Lai izlīdzinātu flakona spiedienu, pēc katras pievienošanas izvelciet gaisu no flakona, izmantojot fizioloģiskā šķīduma šļirci. Atkārtojiet darbības, kā nepieciešams, lai pabeigtu visu 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām pievienošanu. Nepievienojiet vairāk par 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām.



Kostaive pulvera injekciju dispersijas pagatavošanai individuālo devu sagatavošana**C DARBĪBA. Izlīdziniet flakona spiedienu**

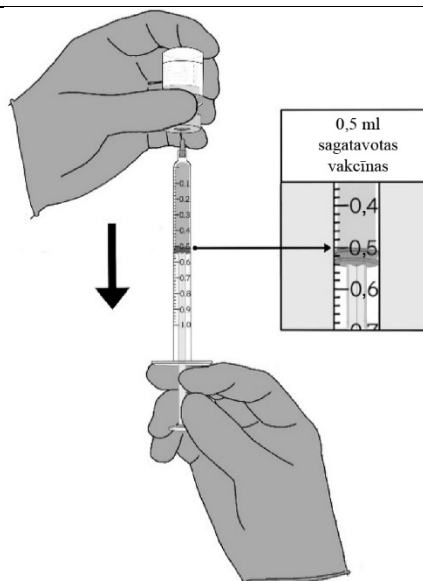
1. Pēc tam, kad nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām pievienošana ir pabeigta, izlīdziniet spiedienu pirms adatas izņemšanas no flakona, ievēkot gaisu līdz tukšas fizioloģiskā šķīduma šļirces 8 ml līnijai.
2. Rīkojieties uzmanīgi, lai adatas pozīcija būtu virs šķīduma (lai izvairītos no nejaušas sagatavotās vakcīnas izvilkšanas).
3. Izņemiet tukšo fizioloģiskā šķīduma šļirci un adatu no flakona un izmetiet.

**D DARBĪBA. Sajauciet un vizuāli pārbaudiet sagatavoto vakcīnu**

1. Uzmanīgi atkārtoti apvērsiet flakonu vismaz 1 minūti, līdz cietā viela ir pilnībā izšķīdusi.
 - Nekratiet un nemaisiet.
 - Izvairieties no putu veidošanās un putošanās.
2. Vizuāli pārbaudiet, vai vakcīnas flakonā nav daļiņu un krāsas izmaiņu. Šķidrumam jābūt baltai vai gandrīz baltai opalescējošai suspensijai.
 - NELIETOJĒT, ja ir redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas.
3. Sagatavotais vakcīnas flakons vai uzpildītās šļirces pirms ievadīšanas jāuzglabā atdzesētos apstākļos vai istabas temperatūrā (2 °C līdz 25 °C), un tās jāizlieto 6 stundu laikā pēc sākotnējās aizbāžņa caurduršanas.

**E DARBĪBA. Šļirces sagatavošana**

1. Pārlicinoties, ka nav gaisa burbuļu, izvelciet 0,5 ml vakcīnas, izmantojot sterilu 1 ml šļirci.
2. Pārlicinoties, ka nav gaisa burbuļu.
3. Pierakstiet sākotnējās aizbāžņa caurduršanas datumu un laiku.
 - Katra uzpildītā šļirce tiks izmantota vienai devai.
 - Pirms ievadīšanas uzglabāiet piepildītās šļirces atdzesētos apstākļos vai istabas temperatūrā (2 °C līdz 25 °C).
 - Katra šļirce jāizlieto pēc iespējas ātrāk, bet noteikti jāizlieto 6 stundu laikā pēc sākotnējās aizbāžņa caurduršanas.

**Likvidēšana**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.