

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kostaive proszek do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw COVID-19 sa-mRNA

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka wielodawkowa, którą należy odtworzyć przed użyciem.

Jedna fiolka zawiera 16 dawek 0,5 ml po odtworzeniu w 10 ml jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%); patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 5 mikrogramów zapomeranu, samoamplifikującego się informacyjnego RNA wirusa COVID-19 (sa-mRNA) (zawartego w nanocząsteczkach lipidowych).

Zapomeran jest jednoniciowym replikonem sa-mRNA z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na odpowiednich matrycach DNA kodujących replikazę i glikoproteinę białka szczytowego (ang. *spike*) ancestralnego szczepu SARS-CoV-2 z mutacją D614G.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań

Liofilizowany krążek lub proszek w kolorze od białego do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Kostaive jest wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pojedyncza dawka 0,5 ml.

W przypadku osób, które zostały wcześniej zaszczepione szczepionką przeciwko COVID-19, produkt leczniczy Kostaive należy podać po upływie co najmniej 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki.

Dorośli z ciężkim niedoborem odporności

Dodatkowe dawki mogą być podawane osobom z ciężkim niedoborem odporności zgodnie z oficjalnymi zaleceniami (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Kostaive u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku ≥ 60 lat.

Sposób podawania

Po odtworzeniu produkt Kostaive należy podawać domięśniowo (patrz punkt 6.6).

Preferowanym miejscem wstrzyknięcia domięśniowego jest mięsień naramienny.

Zaleca się użycie igły o długości odpowiedniej do wstrzyknięcia domięśniowego.

Szczepionki nie należy podawać donaczyniowo, podskórnym ani śródskórnym.

Szczepionki nie należy mieszać z innymi szczepionkami i produktami leczniczymi w tej samej strzykawce.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed i po podaniu szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca odtworzenia szczepionki przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość i reakcja anafilaktyczna

Podczas stosowania produktu Kostaive zgłaszano przypadki nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki należy zawsze zapewnić odpowiednie leczenie i nadzór medyczny.

Po szczepieniu zaleca się ścisłą obserwację osoby zaszczepionej przez co najmniej 15 minut. Nie należy podawać żadnej kolejnej dawki szczepionki osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu Kostaive.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po szczepieniu niektórymi innymi szczepionkami przeciwko COVID-19 obserwowano zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Stany te mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po podaniu szczepionki i głównie pojawiały się w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej u młodszych mężczyzn.

Fachowy personel medyczny powinien zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodzice lub opiekunowie) powinny zostać poinstruowane o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem jako psychogenna reakcja na wstrzyknięcie z użyciem igły. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Choroba współistniejąca

Podanie szczepionki należy odroczyć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z wysoką gorączką lub u których występuje ostre zakażenie. Występowanie łagodnego zakażenia i (lub) gorączki o łagodnym nasileniu nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób z rozpoznaniem zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne (patrz punkt 5.1). Skuteczność produktu leczniczego Kostaive może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepienie produktem Kostaive może nie zapewnić ochrony wszystkim zaszczepionym osobom. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania..

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Potas

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu”.

Sód

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Kostaive z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Kostaive u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Podawanie produktu leczniczego Kostaive w okresie ciąży można rozważyć tylko wtedy, jeśli potencjalne korzyści przewyższają jakiegokolwiek potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt leczniczy Kostaive u kobiet karmiących piersią jest znikoma. Produkt leczniczy Kostaive można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Kostaive nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre z działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8 mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Cykl szczepienia podstawowego

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) po podaniu 1. dawki lub 2. dawki były ból w miejscu wstrzyknięcia (49,1%), tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (49,0%), zmęczenie (42,3%), ból głowy (35,4%), ból mięśni (30,1%), dreszcze (28,5%), ból stawów (27,2%), zawroty głowy (20,1%) i gorączka (10,8%). Większość działań niepożądanych miała łagodne nasilenie i ustąpiła w ciągu kilku dni po szczepieniu. Zgłoszono jeden przypadek reakcji anafilaktycznej związanej z produktem leczniczym Kostaive (patrz punkt 4.4).

Dawka przypominająca

Ogólny profil bezpieczeństwa w przypadku uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Kostaive był podobny do obserwowanego po podaniu 2 dawek (cykl szczepienia podstawowego).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa opiera się na danych z 2 badań klinicznych:

- Badanie ARCT-154-01, prowadzone w celu oceny bezpieczeństwa, immunogenności i skuteczności 2-dawkowego schematu podania produktu leczniczego Kostaive, obejmujące uczestników w wieku 18 lat i starszych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Kostaive (N=8807).
- Badanie ARCT-154-J01, prowadzone w celu oceny bezpieczeństwa i immunogenności w ramach szczepienia przypominającego. W tym badaniu pojedynczą dawkę produktu leczniczego Kostaive podawano uczestnikom w wieku 18 lat i starszym (N=420), którzy wcześniej otrzymali 3 dawki zatwierdzonych szczepionek mRNA przeciwko chorobie COVID-19 co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania.

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyst często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (np. wysypka, pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry, nadwrażliwość typu IV) Reakcja anafilaktyczna	Niezbyst często Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy	Bardzo często Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty	Często Często Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Ból mięśni	Bardzo często Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia Tkliwość w miejscu wstrzyknięcia; Zmęczenie/złe samopoczucie Dreszcze Gorączka Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Często Często Często
Badania diagnostyczne	Obniżenie liczby neutrofili ^a	Nieznana

^a Przypadki obniżenia liczby neutrofili obserwowane u uczestników badań klinicznych miały charakter przejściowy i nie dawały objawów klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie czynności życiowych i ewentualnie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki przeciwko COVID-19, szczepionka oparta na RNA, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Kostaive składa się z samoamplifikującego się mRNA kodującego białko szczytowe SARS-CoV-2, zawartego w nanocząsteczkach lipidowych. Samoamplifikujące się mRNA ma za zadanie wytwarzanie dodatkowych kopii mRNA w komórkach gospodarza po wstrzyknięciu domięśniowym w celu uzyskania zwiększonej ekspresji antygeny białka szczytowego. Powoduje to neutralizację przeciwciał i komórkowej odpowiedzi immunologicznej na antygen białka szczytowego, co przyczynia się do ochrony przed chorobą COVID-19. Proces samoamplifikacji mRNA jest przejściowy i nie generuje cząstek zakaźnych.

Skuteczność kliniczna

Badanie ARCT-154-01 było randomizowanym, kontrolowanym, zaślepionym dla obserwatora, wieloośrodkowym badaniem klinicznym prowadzonym z udziałem uczestników w wieku 18 lat i starszych w Wietnamie w czasie, gdy dominującym wariantem wirusa był wariant delta.

Skuteczność oceniano w zbiorze do analizy mITT obejmującym 15 458 uczestników, 7762 w grupie, która otrzymała produkt leczniczy Kostaive (zapomieran) i 7696 w grupie, która otrzymała placebo.

Randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją według wieku (< 60 lub ≥ 60 lat) i w przypadku uczestników w wieku < 60 lat, według ryzyka ciężkiego zakażenia COVID-19 (osoby z astmą, nowotworem, chorobą naczyniową mózgu, przewlekłą chorobą nerek/wątroby/płuc, mukowiscydozą, cukrzycą typu 1 lub 2, chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami psychicznymi, osoby palące tytoń, osoby z włóknieniem płuc, zespołem Downa, otyłością, anemią sierpowatą, lub zaburzeniami dotyczącymi nadużywania substancji). Wszyscy uczestnicy w wieku ≥ 60 lat zostali uznani za osoby w grupie wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Wśród uczestników, którzy otrzymali produkt leczniczy Kostaive, 5,5% ($n=485$) miało istotne schorzenia, w tym choroby układu krążenia, cukrzycę, otyłość, zaburzenia czynności wątroby, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) i astmę. Z udziału w badaniu wykluczono uczestników z obniżoną odpornością, w tym uczestników ze znanym rozpoznaniem ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub przyjmujących leki immunosupresyjne, oraz uczestników, z wcześniejszym klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19.

Uczestnicy z istniejącymi wcześniej ostrymi lub przewlekłymi schorzeniami, w tym uczestnicy ze stwierdzonym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), mogli zostać włączeni do badania.

Charakterystyka demograficzna i wyjściowa była podobna pomiędzy grupami dla osób w 2 kohortach wiekowych i według grup ryzyka. Spośród wszystkich uczestników, którzy otrzymali produkt leczniczy Kostaive, 49% stanowili mężczyźni, a 51% stanowiły kobiety, 99,6% było Azjatami, a u 0,4% rasę określono jako „inna”. W momencie szczepienia średni wiek populacji wynosił 46,4 roku (przedział wiekowy 18–89 lat).

Ogólnym pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności była skuteczność szczepionki (VE), zdefiniowana jako pierwsze wystąpienie potwierdzonej wirusologicznie, zdefiniowanej

w protokole choroby COVID-19 z początkiem pomiędzy dniem 36 (7 dni po podaniu dawki 2) a dniem 92 włącznie.

W przypadku uczestników, u których nie stwierdzono zakażenia SARS-CoV-2 przed upływem 7 dni od podania dawki 2, skuteczność szczepionki przeciwko potwierdzonej chorobie COVID-19, która wystąpiła co najmniej 7 dni po podaniu dawki 2, wynosiła 56,7% (95% przedział ufności: od 48,8% do 63,4%). Liczba przypadków choroby COVID-19 wynosiła 200 i 440 odpowiednio w grupie, która otrzymała szczepionkę Kostaive i w grupie, która otrzymała placebo. W czasie głównej analizy skuteczności uczestnicy byli obserwowani pod kątem objawowej choroby COVID-19 przez łącznie 1146 osobołat w przypadku produktu leczniczego Kostaive i łącznie 1120 osobołat w grupie, która otrzymała placebo.

Informacje dotyczące oceny ogólnej skuteczności szczepionki przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2 Skuteczność szczepionki w porównaniu z potwierdzoną wirusologicznie, zdefiniowaną w protokole chorobą COVID-19 pomiędzy dniem 36 a dniem 92 – zmodyfikowana populacja zgodna z intencją leczenia (mITT)

Podgrupa	Kostaive	Placebo	VE % (95% CI) ^a
Wszyscy uczestnicy			
N	7762	7696	56,7 (48,8 – 63,4)
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Czas obserwacji ^b (osobolata)	1146,2	1120,2	
Zdrowi w wieku od ≥ 18 do < 60 lat			
N	3882	3896	49,8 (37,8 – 59,5)
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Czas obserwacji ^b (osobolata)	572,1	566,1	
Grupa podwyższonego ryzyka w wieku ≥ 18 do < 60 lat			
N	2519	2471	69,7 (57,6 – 78,3)
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Czas obserwacji ^b (osobolata)	372,9	359,5	
Wiek ≥ 60 lat			
N	1361	1329	53,5 (26,8–70,5)
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Czas obserwacji ^b (osobolata)	201,2	194,5	

Skróty: CI, przedział ufności; COVID-19, choroba koronawirusowa 2019; HR, współczynnik ryzyka; N, liczba uczestników z grupy ryzyka; n, liczba uczestników ze zgłoszonymi przypadkami; RR, ryzyko względne; SARS-CoV-2, koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; VE, skuteczność szczepionki.

mITT, zmodyfikowana intencja leczenia (obejmuje wszystkich uczestników, którzy otrzymali wszystkie wymagane w protokole dawki badanej szczepionki (Kostaive lub placebo) do punktu czasowego oceny i u których nie stwierdzono zakażenia SARS-CoV-2 w dniu 1 lub do 7 dni po podaniu drugiej szczepionki w ramach badania).

„Grupę podwyższonego ryzyka” zdefiniowano jako osoby o wyższym ryzyku rozwoju ciężkiej choroby COVID-19.

^a VE oblicza się przez $1 - HR$ z regresji Coxa z uwzględnieniem grupy ryzyka i regionu ośrodka badawczego lub $1 - RR$, gdy liczba potwierdzonych przypadków wynosi 0 w grupie, która otrzymała szczepionkę Kostaive.

^b Czas obserwacji odnosi się do całkowitego osoboczasu zagrożenia w latach dla danego punktu końcowego.

Oceniono skuteczność preparatu produktu leczniczego Kostaive w zapobieganiu ciężkiej chorobie COVID-19 potwierdzonej wirusologicznie, w tym zgonowi (Tabela 3). Ciężka choroba COVID-19 obejmowała dowolne z poniższych: częstość oddechów ≥ 30 na minutę, częstość akcji serca ≥ 125 na minutę, poziom saturacji tlenem (SpO_2) $\leq 93\%$ w powietrzu atmosferycznym na poziomie morza lub ciśnienie parcjalne tlenu tętniczego (PO_2)/cząsteczkowy tlen wdychany (FiO_2) < 300 mm Hg, niewydolność oddechowa (definiowana jako potrzeba tlenu o wysokim przepływie, wentylacja nieinwazyjna, wentylacja mechaniczna lub pozaustrojowe utlenowanie błony (ECMO), wstrząs (definiowany jako skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg, lub konieczność stosowania leków wazopresyjnych), znacząca ostra niewydolność nerek, wątroby, lub zaburzenia neurologiczne, przyjęcie na oddział intensywnej terapii, zgon. Punktem końcowym było pierwsze wystąpienie potwierdzonego, zdefiniowanego w protokole ciężkiego COVID-19 z początkiem pomiędzy dniem 36 a 92 łącznie.

Tabela 3 Skuteczność szczepionki w odniesieniu do potwierdzonej wirusologicznie, zdefiniowanej w protokole ciężkiej choroby COVID-19 pomiędzy dniem 36 a dniem 92 – zmodyfikowana populacja zgodna z intencją leczenia (mITT)

Podgrupa	Kostaive	Placebo	VE % (95% CI) ^a
Wszyscy uczestnicy			
N	7762	7696	95,3 (80,5–98,9)
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Czas obserwacji ^b (osobolata)	1162,9	1154,7	
Zdrowi od w wieku ≥ 18 do < 60 lat			
N	3882	3896	100,0 (NE)
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Czas obserwacji ^b (osobolata)	582,7	585,8	
Grupa podwyższonego ryzyka w wieku ≥ 18 do < 60 lat			
N	2519	2471	89,5 (16,8–98,7)
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Czas obserwacji ^b (osobolata)	376,9	370,9	
Wiek ≥ 60 lat			
N	1361	1329	94,4 (58,2-99,3)
Liczba potwierdzonych przypadków COVID-19, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Czas obserwacji ^b (osobolata)	203,4	197,9	

Skróty: CI, przedział ufności; COVID-19, choroba koronawirusowa 2019; HR, współczynnik ryzyka; N, liczba uczestników zagrożonych; n, liczba uczestników ze zgłoszonym przypadkiem; NE, niemożliwy do oszacowania; RR, ryzyko względne; SARS-CoV-2, koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; VE, skuteczność szczepionki.

mITT, zmodyfikowana intencja leczenia (obejmuje wszystkich uczestników, którzy otrzymali wszystkie wymagane w protokole dawki badanej szczepionki (Kostaive lub placebo) do punktu czasowego oceny i u których nie stwierdzono zakażenia SARS-CoV-2 w dniu 1 lub do 7 dni po podaniu drugiej szczepionki w ramach badania).

^a VE oblicza się przez $1 - HR$ z regresji Coxa z uwzględnieniem grupy ryzyka i regionu ośrodka badawczego lub $1 - RR$, gdy liczba potwierdzonych przypadków wynosi 0 w grupie, która otrzymała szczepionkę Kostaive.

^b Czas obserwacji odnosi się do całkowitego osoboczasu zagrożenia w latach dla danego punktu końcowego.

Immunogenność u uczestników w wieku 18 lat i starszych po podaniu dawki przypominającej

Ocena immunogenności dawki przypominającej opiera się na wynikach badania ARCT-154-J01 prowadzonego w Japonii, w którym porównywano odpowiedź immunologiczną po podaniu dawki przypominającej szczepionki Kostaive (zapomeran) z odpowiedzią na szczepionkę porównawczą (tozinameran, BNT162b2) u dorosłych osób, które wcześniej otrzymały cykl szczepienia podstawowego i 1 dawkę przypominającą z zatwierdzoną szczepionką mRNA przeciwko COVID-19. W tym badaniu immunogenność oceniano przy użyciu testu neutralizacji wirusa w porównaniu do ancestralnemu szczepowi SARS-CoV-2 i wariantowi Omicron BA.4/5.

Głównym celem badania ARCT-154-J01 było wykazanie nie mniejszej skuteczności szczepionki Kostaive w porównaniu ze szczepionką porównawczą pod względem stosunku średnich geometrycznych mian przeciwciał (GMT) i różnicy w częstości występowania odpowiedzi serologicznych (SRR) wobec ancestralnego szczepu SARS-CoV-2 w 29. dniu po szczepieniu. W przypadku wykazania równoważności ze szczepem ancestralnym, konieczne było przeprowadzenie podobnych badań dla wariantu Omicron BA.4/5. Po wykazaniu drugiej nie mniejszej skuteczności testowano wyższość produktu Kostaive w porównaniu ze szczepionką porównawczą dla wariantu Omicron BA.4/5. Przeprowadzono dodatkowe badania GMT do 6 miesięcy w celu oceny czasu trwania odpowiedzi przeciwciał.

Do badania włączono łącznie 828 uczestników i zrandomizowano (1:1) do grupy otrzymującej szczepionkę Kostaive i szczepionkę porównawczą. W momencie szczepienia średni wiek wynosił 45,7 lat (przedział wiekowy 18-77 lat). Spośród 828 uczestników, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali badaną szczepionkę, 759 uczestników zostało włączonych do Zbioru 1 szczepienia zgodnie z protokołem (PPS-1), czyli zbioru do analizy pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego immunogenności.

Wyniki badania ARCT-154-J01 przedstawiono w Tabeli 4. Miesiąc po szczepieniu szczepionka Kostaive wykazała równoważność w porównaniu ze szczepionką porównawczą przeciwko szczepowi ancestralnemu SARS-CoV-2 oraz wyższość w odniesieniu do wariantu BA.4/5 Omicron. Dane dotyczące długoterwałej immunogenności wykazały, że przeciwciała neutralizujące utrzymywały się, przy czym w przypadku obu szczepów wykryto około 2-krotnie wyższe wartości GMT dla szczepionki Kostaive w porównaniu ze szczepionką porównawczą po 3, 6 i 12 miesiącach od szczepienia.

Tabela 4 Zestawienie odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi ancestralnemu SARS-CoV-2 i wariantowi Omicron BA.4/5 do 12 miesięcy od podania dawki przypominającej

Szczep	Punkt czasowy Punkt końcowy	GMT / SRR (95% CI)				Wskaźnik GMT / Różnica SRR (95% CI)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Szczepionka porównawcza*	
Szczep ancestralny (Wuhan-Hu-1)	GMT przed szczepieniem	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78, 1,13)
	GMT po 1 miesiącu	385	5641 (4321, 7363)	374	3934 (2993, 5169)	1,43 ^b (1,26, 1,63)
	SRR po 1 miesiącu	385	65,2 (60,2, 69,9)	374	51,6 (46,4, 56,8)	13,6 ^b (6,8, 20,5)
	GMT po 3 miesiącach	369	5928 (5414, 6491)	356	2899 (2648, 3175)	2,04 ^c (1,80, 2,32)
	GMT po 6 miesiącach	332	4119 (3723, 4557)	313	1861 (1667, 2078)	2,21 ^c (1,91, 2,57)
	GMT po 12 miesiącach	272	3396 (3019, 3821)	266	1771 (1532, 2047)	1,92 ^c (1,59, 2,31)
Omicron BA.4/5	GMT przed szczepieniem	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71, 1,26)

	GMT po 1 miesiącu	385	2551 (1687, 3859)	374	1958 (1281, 2993)	1,30 ^d (1,07, 1,58)
	SRR po 1 miesiącu	385	69,9 (65,0, 74,4)	374	58,0 (52,8, 63,1)	11,6 ^d (4,9, 18,3)
	GMT po 3 miesiącach	369	1892 (1646, 2175)	356	888 (764, 1031)	2,13 ^c (1,74, 2,61)
	GMT po 6 miesiącach	332	1119 (960, 1305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78, 2,86)
	GMT po 12 miesiącach	272	881 (735, 1057)	266	467 (376, 580)	1,89 ^c (1,42, 2,50)

Skróty: CI, przedział ufności; GMT, średnia geometryczna miana; SARS-CoV-2, koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; SRR, wskaźnik odpowiedzi serologicznej.

Wartość miana przeciwciał neutralizujących przekształconych logarytmicznie dla dnia 29. (1 miesiąc) analizowano przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA). Płeć i okres od ostatniego (3.) szczepienia (< 5 miesięcy, ≥ 5 miesięcy) zastosowano jako czynniki określone w protokole. Wartości GMT w punkcie wyjściowym badania, po 3, 6 i 12 miesiącach nie są korygowane.

Jeśli zmierzono miano przeciwciał jest poniżej dolnej granicy oznaczalności, wartość została imputowana jako 1/2 granicy oznaczalności.

Odpowiedź serologiczną definiuje się jako co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących po podaniu dawki przypominającej w stosunku do wartości wyjściowej miana lub od połowy dolnej granicy oznaczalności, jeśli nie można jej wykryć w punkcie wyjściowym.

^a N = liczba uczestników z prawidłowymi wynikami oznaczenia dla określonego oznaczenia w danym punkcie czasowym pobierania próbek.

^b Z góry określone kryteria nie mniejszej skuteczności zostały spełnione: dolna granica (LL) 95% przedziału ufności (CI) dla stosunku GMT (Kostaive/szczepionka porównawcza) przekracza 0,67, a LL 95% CI dla różnicy w SRR (Kostaive minus szczepionka porównawcza) przekracza -10%. Test większej skuteczności dla szczepu ancestralnego nie został wstępnie określony. Analizę przeprowadzono w PPS-1.

^c Analiza została przeprowadzona w ramach badania PPS-1-ic, zmodyfikowanej wersji z badania PPS-1, w której uczestnicy z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał nukleokapsydowych zostali wykluczeni ze wszystkich kolejnych analiz immunogenności.

^d Z góry określone kryteria zostały spełnione zarówno pod względem równoważności, jak i wyższości.

Kryteria przewagi: LL 95% CI dla stosunku GMT przekracza 1,0, a LL 95% CI dla różnicy SRR przekracza 0%. Analizę przeprowadzono w PPS-1.

* Komparator: tozinameran (BNT162b2)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kostaive w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w celu zapobiegania COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

Przeprowadzono badanie toksyczności ogólnej z zastosowaniem szczepionki Kostaive u królików (domięśniowe podanie łącznie 3 dawek, z których każda była wyższa niż dawka stosowana u ludzi, raz na 2 tygodnie).

Przemijający wzrost średniej temperatury ciała (wzrost o maks. ~1,7°C), zmiany w wynikach badań laboratoryjnych (zmiany erytroidalne odpowiadające obniżonej erytropoezie w przebiegu stanu zapalnego, nieznaczne lub łagodne zmniejszenie liczby płytek krwi, minimalnie zwiększona liczba

neutrofili i (lub) monocytów, słabo lub umiarkowanie podwyższony fibrynogen, i minimalnie podwyższone stężenie globuliny i (lub) minimalnie obniżone stężenie albumin w surowicy i wzrost stężenia cytokin w surowicy), jak również zmiany zapalne w śledzionie, węzłach chłonnych (zwiększona komórkowość limfocytów), odpowiadające odpowiedzi zapalnej.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u królików w ramach połączonego badania płodności, rozwoju zarodka i płodu i rozwoju pourodzeniowego, w którym samice królików szczepiono domięśniowo przed kryciem oraz podczas ciąży (otrzymały 5 dawek szczepionki przekraczających dawkę przeznaczoną dla ludzi w okresie pomiędzy 28. dniem przed kryciem i 28. dniem ciąży). Odpowiedzi na przeciwciała neutralizujące SARS-CoV-2 występowały u samic od momentu sprzed krycia do końca badania w 28. dniu ciąży, jak również u płodu i potomstwa, wskazując na przenikanie przeciwciał przez łożysko.

Nie zaobserwowano wpływu szczepionki na płodność samic, rozwój zarodka i płodu ani wzrost i rozwój poporodowy. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Di(pentadekan-8-yl)-4,4'-((((3-(dimetyloamino)propylo)tio)karbonylo)azanediylodibutyln (ATX-126)

Cholesterol

1,2-distearoyl-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

1,2=dimyristoyl-rac-glicero-3-metomksypolietylen glikol 2000 (PEG2000-DMG)

Sacharoza

Potasu sorbat

Sodu chlorek

Trometamol

Poloksamer 188 (zawiera przeciwutleniacz butylohydroksytoluen)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tej szczepionki z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata w temperaturze od -15°C do -25°C.

Fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalnie 4 godziny przed odtworzeniem.

Odtworzony produkt leczniczy

Po przygotowaniu fiolkę z odtworzoną szczepionką należy przechowywać w stanie schłodzonym lub w temperaturze pokojowej (od 2°C do 25°C) przed podaniem i należy ją podać w ciągu 6 godzin od pierwszego nakłucia korka fiolki.

Po rozmrożeniu lub odtworzeniu szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność w trakcie użytkowania przez 6 godzin w temperaturze od 2°C do 25°C i obejmuje to przewożenie w tym czasie. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po nakłuciu korka fiolki w celu odtworzenia szczepionki, produkt można przechowywać maksymalnie przez 6 godzin w stanie schłodzonym lub w temperaturze pokojowej (od 2°C do 25°C). Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inny czas i warunki przechowywania podczas użytkowania.

Odtworzoną szczepionkę należy zutylizować po 6 godzinach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -15°C do -25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek zawarty w fiolce (szkło typu I) z korkiem (z gumy bromobutyłowej) i plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z zabezpieczeniem (z aluminiowym kapslem).

Każda fiolka wielodawkowa zawiera 16 dawek po 0,5 ml; patrz punkt 6.6.

Wielkość opakowania: 20 fiolek wielodawkowych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcje dotyczące postępowania z produktem

Szczepionkę powinien przygotować fachowy personel medyczny, stosując techniki aseptyczne w celu zapewnienia jałowości przygotowanej dyspersji.

Do odtworzenia należy stosować WYŁĄCZNIE 10 ml jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub odpowiednika.

Po odtworzeniu szczepionka ma postać białej lub białawej opalizującej zawiesiny (pH: 7,5–8,5); osmolalność: 300–400 mOsm/kg.

Po odtworzeniu każda fiolka zawiera 16 dawek po 0,5 ml.

Pobrać 0,5 ml szczepionki do strzykawek jednorazowego użytku.

- Każda dawka musi zawierać 0,5 ml odtworzonej dyspersji do wstrzykiwań.
- Jeśli ilość szczepionki pozostałej w fiolce nie jest wystarczająca do podania pełnej dawki 0,5 ml, nie należy podawać pozostałej ilości. W takiej sytuacji należy wyrzucić fiolkę i pozostałą zawartość.
- Nie należy łączyć nadmiaru szczepionki z wielu fiolek.
- Po przygotowaniu napełnione strzykawki należy przechowywać w stanie schłodzonym lub w temperaturze pokojowej (od 2°C do 25°C) przed podaniem i należy je podać w ciągu 6 godzin od pierwszego nakłucia korka fiolki (czas ten obejmuje przewożenie).
- Odtworzoną szczepionkę należy zutylizować po 6 godzinach.

Przygotowanie pojedynczych dawek szczepionki Kostaive proszek do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań

KROK A. Kontrola wzrokowa i równoważenie temperatury fiolek

1. Doprowadzić fiolkę do temperatury pokojowej na co najmniej jedną godzinę wcześniej. Fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalnie 4 godziny przed odtworzeniem.
2. Obejrzeć, czy nie doszło do zmiany barwy i większych uszkodzeń zamknięcia pojemnika (np. pęknięcia, odłamki szkła, poluzowane zatyczki, brak korków itp.).
 - Fiolka powinna zawierać substancję stałą w kolorze białym lub białawym.

NIE UŻYWAĆ, jeśli pojemnik jest uszkodzony lub występują inne wady.

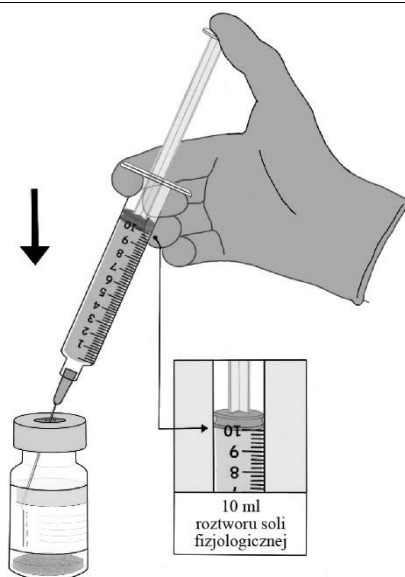
NIE UŻYWAĆ, jeśli nienakłuta fiolka pozostawała w temperaturze pokojowej dłużej niż 4 godziny.

KROK B. Dodanie roztworu soli fizjologicznej do szczepionki

1. Odtworzenie należy przeprowadzić natychmiast po całkowitym wyrównaniu temperatury.
2. Uzyskać roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (roztwór soli fizjologicznej). Za pomocą nowej sterylnej strzykawki 10 ml i igły 23G pobrać 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
3. Zdjąć wieczko typu „flip-off” z fiołki.
4. Kork fiołki należy przetrzeć wacikiem nasączonym alkoholem.

Aby zapewnić dodanie 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), nie należy wyjmować strzykawki z fiołki podczas czynności 5-8.

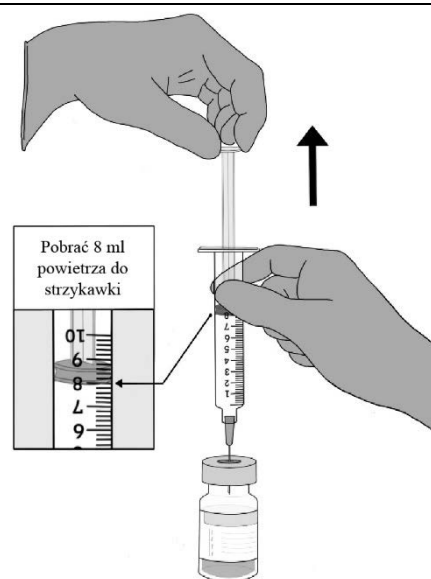
5. Nakłuć kork igłą strzykawki z roztworem soli fizjologicznej.
 - Zapisać datę i godzinę pierwszego nakłucia korka oraz godzinę, o której należy wyrzucić szczepionkę. (Należy pamiętać, że szczepionkę należy podać w ciągu 6 godzin od nakłucia korka).
6. Powoli dodać połowę (5 ml) z 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do fiołki wzdłuż ścianki bocznej.
7. Wyrównać ciśnienie w fiołce, pobierając około 3 ml powietrza z fiołki do strzykawki z roztworem soli fizjologicznej, utrzymując igłę nad płynem.
8. W przypadku drugiego i trzeciego dodania roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) dodać 2 do 3 ml, kierując przepływ roztworu na wewnętrzną ściankę fiołki z produktem.
 - Po każdym dodaniu należy pobrać powietrze z fiołki za pomocą strzykawki z solą fizjologiczną, aby wyrównać ciśnienie w fiołce. Powtórzyć czynności w razie konieczności w celu dodania 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Nie dodawać więcej niż 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).



Przygotowanie pojedynczych dawek szczepionki Kostaive proszek do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań

KROK C. Wyrównywanie ciśnienia w fiolce

1. Po dodaniu roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), wyrównać ciśnienie przed wyjęciem igły z fiolki, pobierając powietrze do linii 8 ml pustej strzykawki po soli fizjologicznej.
2. Należy dostosować położenie igły tak, aby znajdowała się nad roztworem (aby uniknąć niezamierzonego pobrania odtworzonej szczepionki).
3. Wyjąć z fiolki pustą strzykawkę po soli fizjologicznej oraz igłę i następnie wyrzucić.



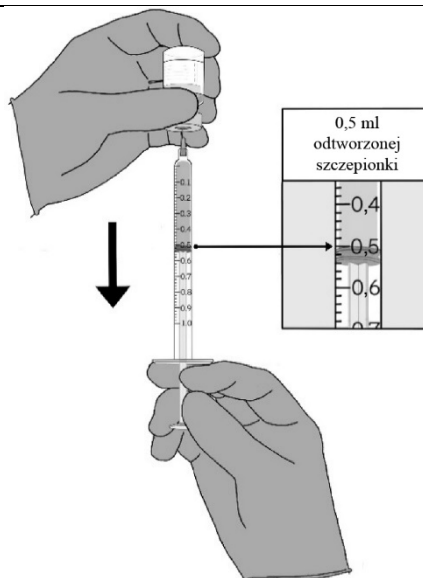
KROK D. Wymieszanie i kontrola wzrokowa odtworzonej szczepionki

1. Delikatnie odwracać fiolkę kilka razy przez co najmniej 1 minutę, aż do całkowitego odtworzenia.
 - Nie wstrząsać ani nie wirować.
 - Unikać spieniania i powstawania piany.
2. Obejrzeć fiolkę ze szczepionką pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany barwy. Płyn powinien mieć postać białej lub białawej opalizującej zawiesiny.
 - NIE UŻYWAĆ w przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub zmiany barwy.
3. Fiolkę z odtworzoną szczepionką lub napełnione strzykawki należy przed podaniem przechowywać w stanie schłodzonym lub w temperaturze pokojowej (od 2°C do 25°C) i zużyć w ciągu 6 godzin od pierwszego nakłucia korka.



KROK E. Przygotowanie strzykawki

1. Upewnić się, że nie ma pęcherzyków powietrza, pobrać 0,5 ml szczepionki za pomocą sterylnej strzykawki o poj. 1 ml.
2. Zapisać datę i godzinę pierwszego nakłucia korka.
 - Każda napełniona strzykawka będzie używana do podania jednej dawki.
 - Przed podaniem należy przechowywać napełnione strzykawki w stanie schłodzonym lub w temperaturze pokojowej (od 2°C do 25°C).
 - Każdą strzykawkę należy zużyć jak najszybciej, nie później niż w ciągu 6 godzin od pierwszego nakłucia korka.



Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1873/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lutego 2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Catalent Pharma Solutions, LLC
726 Heartland Trail
Madison, WI 53717 Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kostaive proszek do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw COVID-19 sa-mRNA
zapomeran

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Po odtworzeniu każda fiolka zawiera 16 dawek po 0,5 ml.
Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 5 mikrogramów zapomeranu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Lipid ATX-126, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), glikol-2000 1,2-dimyristoyl-rac-glicero-3-metoksypolyetylen (PEG2000-DMG), sacharoza, potasu sorbat, sodu chlorek, trometamol, poloksamer 188.
Więcej informacji można znaleźć w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
20 fiolek wielodawkowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nieotwartą fiolkę przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -15°C do -25°C w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po odtworzeniu szczepionkę należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 25°C i zużyć w ciągu 6 godzin.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1873/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI WIEŁODAWKOWEJ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kostaive proszek do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw COVID-19 sa-mRNA
zapomeran

i.m.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wstrzyknięcie domięśniowe

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Po odtworzeniu 16 dawek po 0,5 ml

6. INNE

Data/godzina przydatności do użycia:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Kostaive proszek do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań Szczepionka przeciw COVID-19 sa-mRNA zapomeran

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem szczepionki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest szczepionka Kostaive i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem szczepionki Kostaive
3. Jak podaje się szczepionkę Kostaive
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Kostaive
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest szczepionka Kostaive i w jakim celu się ją stosuje

Kostaive to szczepionka, która pomaga chronić osoby dorosłe w wieku 18 lat i starsze przed chorobą COVID-19 wywołaną przez SARS-CoV-2.

Szczepionka Kostaive działa poprzez przygotowanie organizmu do obrony przed COVID-19. Zawiera cząsteczkę o nazwie sa-mRNA, która zawiera instrukcje dotyczące produkowania kopii białka szczytowego. Jest to białko znajdujące się na powierzchni wirusa SARS-CoV-2, które jest potrzebne wirusowi do przedostania się do komórek organizmu.

Gdy dana osoba otrzyma szczepionkę niektóre z komórek w jej organizmie odczytają instrukcje dotyczące sa-mRNA i przejściowo wytworzą białko szczytowe. Układ odpornościowy danej osoby rozpozna następnie białko jako obce i wytworzy przeciwciała oraz aktywuje komórki T (białe krwinki), aby je zaatakować.

Jeżeli później osoba ta będzie miała kontakt z wirusem SARS-CoV-2, jej układ immunologiczny rozpozna go i będzie gotowy do obrony organizmu przed nim.

Ponieważ szczepionka Kostaive nie zawiera wirusa, który mógłby wytworzyć odporność, nie może wywołać choroby COVID-19.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

2. Informacje ważne przed przyjęciem szczepionki Kostaive

Kiedy nie podawać szczepionki

- jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tej szczepionki (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed przyjęciem szczepionki należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła ciężka reakcja alergiczna lub problemy w oddychaniu po wstrzyknięciu jakiegokolwiek innej szczepionki lub po przyjęciu szczepionki Kostaive w przeszłości;
- pacjent odczuwa niepokój związany z procesem szczepienia lub kiedykolwiek doszło u niego do omdlenia po wstrzyknięciu z użyciem igły;
- u pacjenta występuje wysoka gorączka lub ciężkie zakażenie, jednak w przypadku występowania łagodnej gorączki lub zakażenia górnych dróg oddechowych, np. przeziębienia, szczepienie może być możliwe;
- pacjent ma problem z krwawieniem, łatwo dochodzi u niego do powstawania siniaków lub stosuje lek zapobiegający powstawaniu skrzepów krwi;
- pacjent ma osłabiony układ immunologiczny z powodu choroby, takiej jak zakażenie wirusem HIV lub z powodu przyjmowania leku, takiego jak kortykosteroid, który wpływa na układ immunologiczny.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta (lub pacjent nie ma co do tego pewności), przed zastosowaniem szczepionki Kostaive należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Po szczepieniu innymi szczepionkami przeciwko COVID-19 istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia (zapalenie błony wyścielającej serce). Schorzenia te mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i głównie pojawiały się w ciągu 14 dni. Po szczepieniu należy zwracać uwagę na objawy zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia, takie jak duszność, kołatanie serca i ból w klatce piersiowej, a w razie wystąpienia takich objawów natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania szczepionki Kostaive u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Obecnie nie ma dostępnych wystarczających informacji dotyczących stosowania szczepionki Kostaive u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Szczepionka Kostaive a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, a także o wszelkich innych szczepionkach, które pacjent otrzymał niedawno.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią lub przypuszcza że może być w ciąży, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tej szczepionki u kobiet w ciąży.

Szczepionkę Kostaive można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektóre z działań szczepionki wymienione w punkcie 4 (Możliwe działania niepożądane) mogą tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy poczekać, aż działania te ustąpią.

Szczepionka Kostaive zawiera potas i sód

Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu”. Szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”.

3. Jak podaje się szczepionkę Kostaive

Szczepionka Kostaive jest podawana w postaci pojedynczego wstrzyknięcia 0,5 ml w mięsień ramienia.

Jeżeli pacjent był wcześniej szczepiony(-a) szczepionką przeciwko COVID-19, powinien otrzymać dawkę szczepionki Kostaive po co najmniej 5 miesiącach od podania ostatniej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania szczepionki Kostaive należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 000 osób

- reakcja anafilaktyczna (nagła, ciężka reakcja alergiczna z objawami, takimi jak trudności w oddychaniu, obrzęk, zawroty głowy, szybkie bicie serca, nadmierne pocenie się i utrata przytomności).

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z objawów reakcji anafilaktycznej należy zwrócić się o **pilną** pomoc medyczną.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek innych działań niepożądanych należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką. Mogą one obejmować:

Bardzo często występujące działania niepożądane: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- ból w miejscu wstrzyknięcia;
- tkliwość w miejscu wstrzyknięcia;
- uczucie zmęczenia (męczliwość);
- dreszcze;
- gorączka;
- ból stawów (artralgia);
- ból mięśni (mialgia);
- ból głowy;
- zawroty głowy.

Często występujące działania niepożądane: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób

- biegunka;
- mdłości (nudności);
- wymioty;
- stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia;
- obrzęk w miejscu wstrzyknięcia;
- zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia;
- świąd skóry w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt często występujące działania niepożądane: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób

- reakcje alergiczne (pokrzywka i (lub) wysypka).

Częstość nieznana

- niska liczba neutrofilii (rodzaju białych krwinek).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać szczepionkę Kostaive

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Poniższe informacje dotyczące przechowywania, ważności, stosowania i postępowania z lekiem są przeznaczone dla fachowego personelu medycznego.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki należy przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -15°C do -25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalnie 4 godziny przed odtworzeniem.

Po przygotowaniu fiolek z odtworzoną szczepionką i napełnione strzykawki należy przechowywać w stanie schłodzonym lub w temperaturze pokojowej (od 2°C do 25°C) przed podaniem (czas ten obejmuje transport) i należy je podać w ciągu 6 godzin od pierwszego nakłucia korka fiolki.

Fiolki z wyrównaną temperaturą można przygotowywać do stosowania w normalnych warunkach oświetlenia.

Po rozmrożeniu lub odtworzeniu szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera szczepionka Kostaive

- Substancją czynną leku jest samoamplikujące się informacyjne RNA (sa-mRNA) o nazwie zapomeran.
- Jest to fiolka wielodawkowa, która po odtworzeniu zawiera 16 dawek po 0,5 ml każda.
- Jedna dawka (0,5 ml) zawiera 5 mikrogramów zapomeranu (zawartego w nanocząsteczkach lipidowych).
- Pozostałe składniki to: di(pentadekan-8-yl)-4,4'(((3(dimetyloamino)propylo)tio)karbonylo)dibutyłan (ATX-126), cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC), glikol-2000 1,2-dimyristoyl-rac-glicero-3-metoksypolyetylen (PEG2000-DMG), sacharoza, potasu sorbinian, sodu chlorek, trometamol i poloksamer 188 (zawiera przeciwutleniacz butylohydroksytoluen).
Patrz punkt 2 „Szczepionka Kostaive zawiera potas i sód”.

Jak wygląda szczepionka Kostaive i co zawiera opakowanie

Szczepionka Kostaive to liofilizowany proszek/krańek w kolorze białym lub białawym dostarczany w szklanej fiolce z gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

Po odtworzeniu szczepionka ma postać białej lub białawej opalizującej zawiesiny (pH: 7,5–8,5). Każda fiolka zawiera 16 dawek po 0,5 ml.

Wielkość opakowania: 20 fiolek wielodawkowych

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pojedyncza dawka 0,5 ml.

W przypadku osób, które zostały wcześniej zaszczepione szczepionką przeciwko COVID-19, produkt leczniczy Kostaive należy podać po upływie co najmniej 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Instrukcje dotyczące postępowania z produktem

Szczepionkę Kostaive powinien przygotować fachowy personel medyczny, stosując techniki aseptyczne w celu zapewnienia sterylności przygotowanej dyspersji.

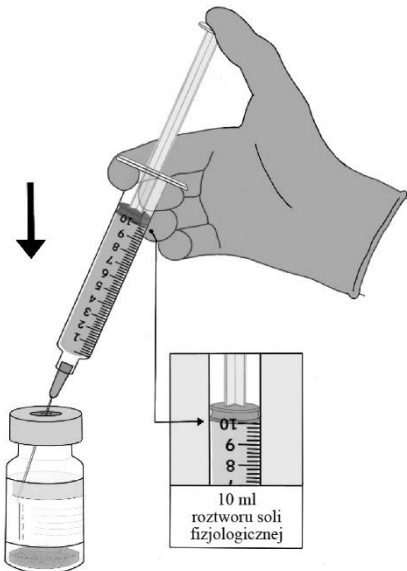
- Do odtworzenia należy stosować WYŁĄCZNIE 10 ml jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Po odtworzeniu każda fiolka zawiera 16 dawek po 0,5 ml.

Pobrać 0,5 ml szczepionki do strzykawek jednorazowego użytku.

- Każda dawka musi zawierać 0,5 ml odtworzonej szczepionki Kostaive.
- Jeśli ilość szczepionki pozostałej w fiole nie jest wystarczająca do podania pełnej dawki 0,5 ml, nie należy podawać pozostałej ilości. W takiej sytuacji należy wyrzucić fiolkę i pozostałą zawartość.
- Nie należy zlewać nadmiaru szczepionki z wielu fiolek.

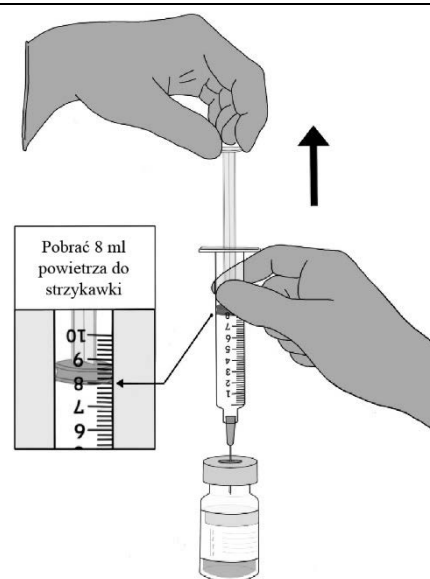
- Po przygotowaniu napełnione strzykawki należy przechowywać w stanie schłodzonym lub w temperaturze pokojowej (od 2°C do 25°C) przed podaniem i należy je podać w ciągu 6 godzin od pierwszego nakłucia korka fiolki (czas ten obejmuje przewożenie).
- Odtworzoną szczepionkę należy zutylizować po 6 godzinach.

Przygotowanie pojedynczych dawek szczepionki Kostaive proszek do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań	
KROK A. Kontrola wzrokowa i równoważenie temperatury fiolek 1. Doprowadzić fiolkę do temperatury pokojowej na co najmniej jedną godzinę wcześniej. Fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalnie 4 godziny przed odtworzeniem. 2. Obejrzeć, czy nie doszło do zmiany barwy i większych uszkodzeń zamknięcia pojemnika (np. pęknięcia, odłamki szkła, poluzowane zatyczki, brak korków itp.). • Fiolka powinna zawierać substancję stałą w kolorze białym lub białawym. NIE UŻYWAĆ, jeśli pojemnik jest uszkodzony lub występują inne wady. NIE UŻYWAĆ, jeśli nienakłuta fiolka pozostawała w temperaturze pokojowej dłużej niż 4 godziny.	
KROK B. Dodanie roztworu soli fizjologicznej do szczepionki 1. Odtworzenie należy przeprowadzić natychmiast po całkowitym wyrównaniu temperatury. 2. Uzyskać roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (roztwór soli fizjologicznej). Za pomocą nowej sterylnej strzykawki 10 ml i igły 23G pobrać 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). 3. Zdjąć wieczko typu „flip-off” z fiolki. 4. Kork fiolki należy przetrzeć wacikiem nasączonym alkoholem. Aby zapewnić dodanie 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), nie należy wyjmować strzykawki z fiolki podczas czynności 5-8. 5. Nakłuć korek igłą strzykawki z roztworem soli fizjologicznej. • Zapisać datę i godzinę pierwszego nakłucia korka oraz godzinę, o której należy wyrzucić szczepionkę. (Należy pamiętać, że szczepionkę należy podać w ciągu 6 godzin od nakłucia korka). 6. Powoli dodać połowę (5 ml) z 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do fiolki wzdłuż ścianki bocznej. 7. Wyrównać ciśnienie w fiołce, pobierając około 3 ml powietrza z fiolki do strzykawki z roztworem soli fizjologicznej, utrzymując igłę nad płynem. 8. W przypadku drugiego i trzeciego dodania roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) dodać 2 do 3 ml, kierując przepływ roztworu na wewnętrzną ściankę fiolki z produktem. • Po każdym dodaniu należy pobrać powietrze z fiolki za pomocą strzykawki z solą fizjologiczną, aby wyrównać ciśnienie w fiołce. Powtórzyć czynności w razie konieczności w celu dodania, 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Nie dodawać więcej niż 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).	

Przygotowanie pojedynczych dawek szczepionki Kostaive proszek do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań 5 mikrogramów/dawkę (0,5 ml)

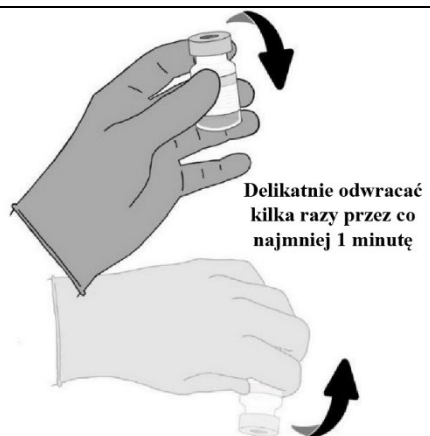
KROK C. Wyrównywanie ciśnienia w fiolce

1. Po dodaniu roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), wyrównać ciśnienie przed wyjęciem igły z fiolki, pobierając powietrze do linii 8 ml pustej strzykawki po soli fizjologicznej.
2. Należy dostosować położenie igły tak, aby znajdowała się nad roztworem (aby uniknąć niezamierzonego pobrania odtworzonej szczepionki).
3. Wyjąć z fiolki pustą strzykawkę po soli fizjologicznej i igłę i następnie wyrzucić.



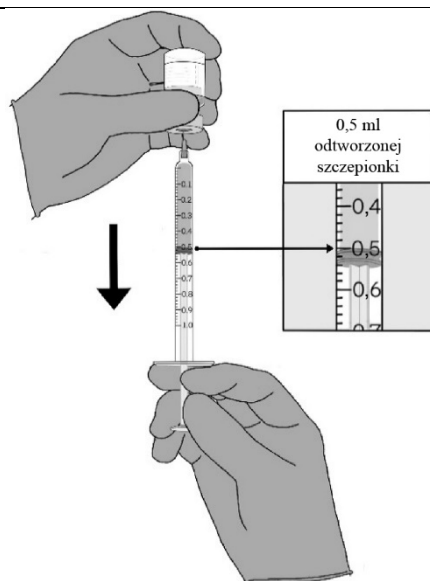
KROK D. Wymieszanie i kontrola wzrokowa odtworzonej szczepionki

1. Delikatnie odwracać fiolkę kilka razy przez co najmniej 1 minutę, aż do całkowitego odtworzenia.
 - Nie wstrząsać ani nie wirować.
 - Unikać spieniania i powstawania piany.
2. Obejrzeć fiolkę ze szczepionką pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany barwy. Płyn powinien mieć postać białej lub białawej opalizującej zawiesiny.
 - **NIE UŻYWAĆ** w przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub zmiany barwy.
3. Fiolkę z odtworzoną szczepionką lub napełnione strzykawki należy przed podaniem przechowywać w stanie schłodzonym lub w temperaturze pokojowej (od 2°C do 25°C) i zużyć w ciągu 6 godzin od pierwszego nakłucia korka.



KROK E. Przygotowanie strzykawki

1. Upewnić się, że nie ma pęcherzyków powietrza, pobrać 0,5 ml szczepionki za pomocą sterylnej strzykawki o poj. 1 ml.
2. Upewnić się, że nie ma pęcherzyków powietrza.
3. Zapisać datę i godzinę pierwszego nakłucia korka.
 - Każda napełniona strzykawka będzie używana do podania jednej dawki.
 - Przed podaniem należy przechowywać napełnione strzykawki w stanie schłodzonym lub w temperaturze pokojowej (od 2°C do 25°C).
 - Każdą strzykawkę należy zużyć jak najszybciej, nie później niż w ciągu 6 godzin od pierwszego nakłucia korka.



Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.