

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kostaive pó para dispersão injetável
Vacina de sa-mRNA contra a COVID-19

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Este é um frasco para injetáveis multidose e tem de ser reconstituído antes da utilização.

Um frasco para injetáveis contém 16 doses de 0,5 ml após reconstituição com 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio estéril a 9 mg/ml (0,9%); ver secções 4.2 e 6.6.

Uma dose (0,5 ml) contém 5 microgramas de zapomeran, um RNA mensageiro autoamplificador da COVID-19 (sa-mRNA) (encapsulado em nanopartículas lipídicas).

O Zapomeran é um replicão de sa-mRNA de cadeia simples, com estrutura 5'-cap, produzido através de uma transcrição *in vitro* sem células a partir dos modelos de DNA correspondentes que codificam uma replicase e a glicoproteína S (*spike*) da estirpe ancestral do SARS-CoV-2 com a mutação D614G.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para dispersão injetável

Aglomerado ou pó liofilizado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kostaive é indicado para a imunização ativa para prevenir a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

A utilização desta vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Uma dose única de 0,5 ml.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Kostaive deve ser administrada pelo menos 5 meses após a dose mais recente.

Adultos gravemente imunocomprometidos

Podem ser administradas doses adicionais a indivíduos que estejam gravemente imunocomprometidos de acordo com as recomendações oficiais (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Kostaive em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em indivíduos idosos ≥ 60 anos de idade.

Modo de administração

Kostaive deve ser administrado por via intramuscular após reconstituição (ver secção 6.6).

O local preferencial para a injeção intramuscular é o músculo deltoide na parte superior do braço.

Recomenda-se a utilização de um comprimento de agulha apropriado para a injeção intramuscular.

A vacina não deve ser injetada por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

A vacina não deve ser misturada com quaisquer outras vacinas ou medicamentos na mesma seringa.

Para precauções a tomar antes e após a administração da vacina, ver secção 4.4.

Para instruções acerca da reconstituição da vacina antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade e anafilaxia

Foram notificados casos de hipersensibilidade com Kostaive, incluindo anafilaxia (ver secção 4.8). Deve estar prontamente disponível tratamento médico e supervisão adequados em caso de reação anafilática após a administração da vacina.

Recomenda-se uma observação atenta durante pelo menos 15 minutos após a vacinação. Não deve ser administrada mais nenhuma dose da vacina a pessoas que tenham sofrido anafilaxia após uma dose anterior de Kostaive.

Miocardite e pericardite

Foi observado um risco acrescido de miocardite e pericardite após a vacinação com algumas outras vacinas contra a COVID-19. Estas condições podem desenvolver-se em poucos dias e ocorrem principalmente no prazo de 14 dias. Têm sido observadas com maior frequência em homens mais jovens.

Os profissionais de saúde devem estar alerta para os sinais e sintomas de miocardite e pericardite. Os vacinados (incluindo os pais ou prestadores de cuidados) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata se desenvolverem sintomas indicativos de miocardite ou pericardite.

Reações relacionadas com a ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com a ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas com stress, associadas à vacinação como resposta psicogénica à injeção por agulha. Devem estar implementados procedimentos para evitar lesões por desmaio.

Doença concomitante

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que sofram de doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção menor e/ou febre baixa não deve atrasar a vacinação.

Trombocitopenia e distúrbios da coagulação

À semelhança de outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que estejam a receber terapêutica anticoagulante ou em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (como a hemofilia), uma vez que podem ocorrer hemorragias ou nódos negros após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles com um diagnóstico conhecido do vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou aqueles que recebem terapia imunossupressora (ver secção 5.1). A eficácia de Kostaive pode ser inferior em indivíduos imunocomprometidos.

Limitações da eficácia da vacina

Tal como acontece com qualquer vacina, a vacinação com Kostaive pode não proteger todos os indivíduos vacinados. Os indivíduos podem não estar totalmente protegidos até 7 dias após a vacinação.

Excipientes com efeito conhecido

Potássio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isenta de potássio”.

Sódio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Kostaive pode ser administrada concomitantemente com a vacina contra a gripe sazonal.

Diferentes vacinas injetáveis devem ser administradas em diferentes locais de injeção.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de Kostaive em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A administração de Kostaive na gravidez só deve ser considerada quando os potenciais benefícios superarem quaisquer potenciais riscos para a mãe e para o feto.

Amamentação

Não se esperam efeitos no recém-nascido/bebé amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher a amamentar ao Kostaive é negligenciável. Kostaive pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Kostaive sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, algumas das reações adversas mencionadas na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Série de vacinação primária

As reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) após a dose 1 ou dose 2 são dor no local da injeção (49,1%), sensibilidade no local da injeção (49,0%), fadiga (42,3%), dor de cabeça (35,4%), mialgia (30,1%), arrepios (28,5%), artralgia (27,2%), tonturas (20,1%) e pirexia (10,8%). A maioria das reações adversas foi de intensidade ligeira e resolveu-se alguns dias após a vacinação. Foi notificado um caso de anafilaxia relacionado com Kostaive (ver secção 4.4).

Dose de reforço

O perfil de segurança global para os participantes que receberam uma dose de reforço de Kostaive foi semelhante ao observado após 2 doses (série de vacinação primária).

Tabela de reações adversas

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se em dados de 2 estudos clínicos:

- Estudo ARCT-154-01, realizado para avaliar a segurança, imunogenicidade e eficácia de um regime de 2 doses de Kostaive, envolvendo participantes com idade igual ou superior a 18 anos que receberam pelo menos uma dose de Kostaive (N=8807).
- Estudo ARCT-154-J01, realizado para avaliar a segurança e a imunogenicidade da imunização de reforço. Neste estudo, foi administrada uma dose única de Kostaive a participantes com idade igual ou superior a 18 anos (N=420) que tenham recebido anteriormente 3 doses de vacinas de mRNA para a COVID-19 autorizadas, pelo menos 3 meses antes da inclusão.

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Muito raras ($< 1/10\ 000$)

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Tabela 1 Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade imediata ou retardada (por exemplo, erupção cutânea, urticária, dermatite alérgica) Anafilaxia	Pouco frequentes Muito raras
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça Tonturas	Muito frequentes Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Vômitos	Frequentes Frequentes Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia Mialgia	Muito frequentes Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da injeção Sensibilidade no local da injeção Fadiga/mal-estar Arrepios Pirexia Inchaço no local da injeção Induração no local da injeção Eritema no local da injeção Prurido no local da injeção	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Contagem de neutrófilos diminuída ^a	Desconhecida

^a As diminuições na contagem de neutrófilos observadas nos participantes do ensaio clínico foram transitórias e clinicamente assintomáticas.

Administração concomitante com vacina contra a gripe sazonal

O estudo ARCT-2303-01 foi realizado para avaliar a segurança e a imunogenicidade de uma dose única de reforço de Kostaive coadministrada com a vacina contra a gripe sazonal em participantes com 18 a < 65 anos de idade ($N=403$) e 65 anos de idade ou mais ($N=99$). Os acontecimentos de reatogenicidade foram notificados numa frequência semelhante por participantes que receberam Kostaive coadministrado com a vacina contra a gripe ou Kostaive isoladamente, sem aumento na intensidade das reações adversas locais ou sistêmicas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização das funções vitais e possível tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacinas contra a COVID-19, vacina baseada em RNA, código ATC: J07BN01

Mecanismo de ação

Kostaive é composto por um mRNA autoamplificador que codifica a proteína S (*spike*) do SARS-CoV-2, encapsulado em nanopartículas lipídicas. O mRNA autoamplificador foi concebido para produzir cópias extra de mRNA dentro das células hospedeiras após injeção intramuscular, para alcançar uma expressão melhorada do antígeno da proteína S (*spike*). Isto dá origem a anticorpos neutralizantes e respostas imunitárias celulares ao antígeno S (*spike*), o que contribui para a proteção contra a COVID-19. O processo de autoamplificação do mRNA é transitório e não gera partículas infecciosas.

Eficácia clínica

O estudo ARCT-154-01 foi um estudo clínico aleatorizado, controlado, em ocultação para o observador, multicêntrico, realizado em participantes com idade igual ou superior a 18 anos no Vietname, num momento em que a variante dominante era a delta.

A eficácia foi avaliada no conjunto de análise ITTm, incluindo 15 458 participantes, 7 762 no grupo de Kostaive (zapomeran) e 7 696 no grupo de placebo.

A aleatorização foi estratificada por idade (< 60 ou ≥ 60 anos) e para participantes < 60 anos de idade por risco de COVID-19 grave (aqueles com asma, cancro, doença cerebrovascular, doença crónica renal/hepática/pulmonar, fibrose cística, diabetes mellitus tipo 1 ou 2, doenças cardiovasculares, doenças mentais, tabagismo, fibrose pulmonar, síndrome de Down, obesidade, doença falciforme ou perturbação por abuso de substâncias). Todos os participantes ≥ 60 anos de idade foram considerados de alto risco para COVID-19 grave. Entre os participantes que receberam Kostaive, 5,5% (n=485) tinham condições médicas subjacentes significativas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade, doenças hepáticas, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e asma. O estudo excluiu participantes imunocomprometidos, incluindo aqueles com um diagnóstico conhecido do vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou a tomar medicação imunossupressora, e aqueles que tinham um diagnóstico clínico ou microbiológico anterior de COVID-19.

Os participantes com doenças agudas ou crónicas preexistentes, incluindo participantes com infeção conhecida pelo vírus da hepatite C (VHC) ou pelo vírus da hepatite B (VHB), eram elegíveis para inclusão.

As características demográficas e da situação basal eram semelhantes entre os grupos para indivíduos nas 2 coortes etárias e por grupos de risco. Entre o total de participantes que receberam Kostaive, 49% eram do sexo masculino e 51% do sexo feminino, 99,6% eram asiáticos e 0,4% foram descritos como “outra” raça, respetivamente. Na altura da vacinação, a idade média da população era de 46,4 anos (intervalo de idades 18 a 89 anos).

O parâmetro de avaliação primário de eficácia global foi a eficácia da vacina (EV), definida como a primeira ocorrência de COVID-19 confirmada virologicamente, definida pelo protocolo, com início entre o Dia 36 (7 dias após a dose 2) e o Dia 92, inclusive.

Para participantes sem evidência de infeção por SARS-CoV-2 antes de 7 dias após a dose 2, a eficácia da vacina contra a COVID-19 confirmada que ocorreu pelo menos 7 dias após a dose 2 foi de 56,7% (intervalo de confiança de 95%: 48,8% a 63,4%). O número de casos de COVID-19 foi de 200 e 440 nos grupos de Kostaive e placebo, respetivamente. No momento da análise primária de eficácia, os participantes tinham sido seguidos quanto à COVID-19 sintomática para, no total, 1 146 pessoas-ano para Kostaive e no total 1 120 pessoas-ano no grupo do placebo.

As informações relativas à avaliação da eficácia global da vacina são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 Eficácia da vacina contra a COVID-19 confirmada virologicamente e definida pelo protocolo entre o Dia 36 e o Dia 92 - população com intenção de tratar modificada (ITTm)

Subgrupo	Kostaive	Placebo	% de EV (IC de 95%) ^a
Todos os participantes			
N	7 762	7 696	56,7 (48,8 – 63,4)
Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Tempo de vigilância ^b (pessoa-anos)	1 146,2	1 120,2	
Saudável ≥ 18 a < 60 anos			
N	3 882	3 896	49,8 (37,8 – 59,5)
Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Tempo de vigilância ^b (pessoa-anos)	572,1	566,1	
Em risco ≥ 18 a < 60 anos			
N	2 519	2 471	69,7 (57,6 – 78,3)
Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Tempo de vigilância ^b (pessoa-anos)	372,9	359,5	
≥ 60 anos			
N	1 361	1 329	53,5 (26,8 – 70,5)
Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Tempo de vigilância ^b (pessoa-anos)	201,2	194,5	

Abreviaturas: IC, intervalo de confiança; COVID-19, doença do coronavírus 2019; RR, razão de risco; N, número de participantes em risco; n, número de participantes com caso reportado; RR, risco relativo; SARS-CoV-2, síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2; EV, eficácia da vacina.

ITTm, intenção de tratamento modificada (inclui todos os participantes que receberam todas as doses exigidas pelo protocolo da vacina do estudo [Kostaive ou placebo] até ao momento da avaliação, e que não têm evidência de infecção por SARS-CoV-2 no Dia 1 ou até 7 dias após a 2.^a vacinação no estudo).

“Em risco” foi definido como indivíduos que são considerados terem maior risco de desenvolver COVID-19.

^a A EV é calculada por 1-HR da regressão de cox ajustada para grupo de risco e região do centro de estudo

^b O tempo de vigilância refere-se ao tempo total em risco para a pessoa em anos para um determinado parâmetro de avaliação.

Eficácia contra a COVID-19 grave

Foi avaliada a eficácia de Kostaive para a prevenção de COVID-19 grave virologicamente confirmada, incluindo morte (Tabela 3). A COVID-19 grave incluiu qualquer um dos seguintes: frequência respiratória ≥ 30 por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 por minuto, nível de saturação de oxigénio (SpO_2) $\leq 93\%$ em ar ambiente ao nível do mar ou pressão parcial de oxigénio arterial (PO_2)/oxigénio inspirado fracionado (FiO_2) < 300 mm Hg, insuficiência respiratória (definida como requerendo oxigénio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorporeal [ECMO]), choque (definido como pressão arterial sistólica < 90 mm Hg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores), disfunção renal, hepática ou neurológica aguda significativa, admissão numa unidade de cuidados intensivos, morte. O parâmetro de avaliação foi a primeira ocorrência de COVID-19 grave confirmada, definida pelo protocolo, com início entre os Dias 36 e 92, inclusive.

Tabela 3 Eficácia da vacina contra a COVID-19 grave confirmada virologicamente e definida pelo protocolo entre o Dia 36 e o Dia 92 - população com intenção de tratar modificada (ITTm)

Subgrupo	Kostaive	Placebo	% de EV (IC de 95%) ^a
Todos os participantes			
N	7 762	7 696	95,3 (80,5-98,9)
Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Tempo de vigilância ^b (pessoa-anos)	1 162,9	1 154,7	
Saudável ≥ 18 a < 60 anos			
N	3 882	3 896	100,0 (NE)
Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Tempo de vigilância ^b (pessoa-anos)	582,7	585,8	
Em risco ≥ 18 a < 60 anos			
N	2 519	2 471	89,5 (16,8-98,7)
Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Tempo de vigilância ^b (pessoa-anos)	376,9	370,9	
≥ 60 anos			
N	1 361	1 329	94,4 (58,2-99,3)
Número de casos confirmados de COVID-19, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Tempo de vigilância ^b (pessoa-anos)	203,4	197,9	

Abreviaturas: IC, intervalo de confiança; COVID-19, doença do coronavírus 2019; RR, razão de risco; N, número de participantes em risco; n, número de participantes com caso reportado; NE, não estimável; RR, risco relativo; SARS-CoV-2, síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2; EV, eficácia da vacina.

ITTm, intenção de tratamento modificada (inclui todos os participantes que receberam todas as doses exigidas pelo protocolo da vacina do estudo [Kostaive ou placebo] até ao momento da avaliação e que não têm evidência de infecção por SARS-CoV-2 no Dia 1 ou até 7 dias após a 2.^a vacinação no estudo)

^a A EV é calculada por 1-HR da regressão de cox ajustada para grupo de risco e região do centro de estudo ou 1-RR quando o número de casos confirmados é 0 no grupo Kostaive.

^b O tempo de vigilância refere-se ao tempo total em risco para a pessoa em anos para um determinado parâmetro de avaliação.

Imunogenicidade em participantes com idade igual ou superior a 18 anos após a dose de reforço

A avaliação da imunogenicidade de uma dose de reforço baseia-se nos resultados do estudo ARCT-154-J01, realizado no Japão, que comparou a resposta imunitária que se seguiu a uma dose de reforço de Kostaive (zapomernan) com a do comparador (tozinameran, BNT162b2) em indivíduos adultos que receberam previamente a série de vacinação primária e uma dose de reforço com vacinas de mRNA contra a COVID-19 autorizadas. Neste estudo, a imunogenicidade foi avaliada utilizando um ensaio de neutralização do vírus contra a estirpe ancestral SARS-CoV-2 e a variante Omicron BA.4/5.

O objetivo primário do Estudo ARCT-154-J01 era demonstrar a não inferioridade de Kostaive em comparação com a vacina comparadora em termos de razão de títulos de anticorpos médios geométricos (TMG) e diferença nas taxas de resposta sérica (TRS) contra a estirpe ancestral SARS-CoV-2 no Dia 29 após a vacinação. No caso de a não inferioridade ser demonstrada para a estirpe ancestral, testes semelhantes deveriam ser realizados para a variante Omicron BA.4/5. Quando a segunda não inferioridade é demonstrada, foi testada a superioridade do Kostaive em relação ao comparador para a variante Omicron BA.4/5. Foram realizados testes adicionais de TMG até 12 meses para avaliar a duração da resposta de anticorpos.

Um total de 828 participantes foram incluídos no estudo e aleatorizados (1:1) para o grupo da vacina Kostaive e da vacina comparadora. Na altura da vacinação, a idade média era de 45,7 anos (intervalo de idades entre 18 e 77 anos). Dos 828 participantes que foram aleatorizados e receberam uma vacina do estudo, 759 participantes foram incluídos no Conjunto 1 por protocolo (PPS-1), o conjunto de análise para o parâmetro de avaliação primário de imunogenicidade.

Os resultados do Estudo ARCT-154-J01 são apresentados na Tabela 4. Um mês após a vacinação, Kostaive demonstrou não-inferioridade em relação à vacina comparadora contra a estirpe ancestral SARS-CoV-2 e superioridade contra a variante Omicron BA.4/5. Os dados de imunogenicidade a mais longo prazo mostraram que os anticorpos neutralizantes persistiram, com TMG aproximadamente duas vezes mais elevados detetados para Kostaive em comparação com a vacina comparadora aos 3, aos 6 e 12 meses após a vacinação, para ambas as estirpes.

Tabela 4 Resumo da resposta imunitária contra a estirpe ancestral do SARS-CoV-2 e a variante Omicron BA.4/5 até 12 meses após a administração da dose de reforço

Estirpe	Ponto temporal Parâmetro de avaliação	TMG/TRS (IC de 95%)				Proporção de TMG / Diferença de TRS (IC de 95%)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Comparador*	
Estirpe ancestral (Wuhan-Hu-1)	TMG Pré-vacinação	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78, 1,13)
	TMG 1 mês	385	5 641 (4 321, 7 363)	374	3 934 (2 993, 5 169)	1,43 ^b (1,26; 1,63)
	TRS 1 mês	385	65,2 (60,2, 69,9)	374	51,6 (46,4, 56,8)	13,6 ^b (6,8; 20,5)
	TMG 3 meses	369	5 928 (5 414, 6 491)	356	2 899 (2 648, 3 175)	2,04 ^c (1,80, 2,32)
	TMG 6 meses	332	4 119 (3 723, 4 557)	313	1 861 (1667, 2078)	2,21 ^c (1,91, 2,57)
	TMG 12 meses	272	3 396 (3 019, 3 821)	266	1 771 (1 532, 2 047)	1,92 ^c (1,59, 2,31)
Omicron BA.4/5	TMG Pré-vacinação	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71, 1,26)
	TMG 1 mês	385	2 551 (1 687, 3 859)	374	1 958 (1 281, 2 993)	1,30 ^d (1,07, 1,58)
	TRS 1 mês	385	69,9 (65,0, 74,4)	374	58,0 (52,8, 63,1)	11,6 ^d (4,9, 18,3)
	TMG 3 meses	369	1 892 (1 646, 2 175)	356	888 (764, 1 031)	2,13 ^c (1,74, 2,61)
	TMG 6 meses	332	1 119 (960, 1 305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78; 2,86)
	TMG 12 meses	272	881 (735, 1 057)	266	467 (376, 580)	1,89 ^c (1,42, 2,50)

Abreviaturas: IC, intervalo de confiança; TMG, título de média geométrica; SARS-CoV-2, síndrome respiratória aguda grave coronavírus; TRS, taxa de resposta sérica.

O valor do título de anticorpos neutralizantes transformados em logarítmicos para o Dia 29 (1 mês) foi analisado utilizando o modelo de Análise de Covariância (ANCOVA). O sexo e o período desde a última (3.^a) vacinação (< 5 meses, ≥ 5 meses) foram utilizados como fatores, conforme pré-especificado no protocolo. Os TMG na situação basal, 3, 6 e 12 meses não estão ajustados.

Se um título de anticorpos medido for inferior ao limite inferior de quantificação, o valor foi imputado como 1/2 do limite de quantificação.

A resposta sérica é definida como um aumento de pelo menos 4 vezes dos títulos de anticorpos neutralizantes pós-reforço em relação ao título na situação basal ou a partir de metade do limite inferior de quantificação, se indetetável na situação basal.

^a N = número de participantes com resultados de ensaio válidos para o ensaio específico no ponto temporal de amostragem em causa.

^b Os critérios pré-especificados foram cumpridos para a não-inferioridade: o limite inferior (LI) do intervalo de confiança (IC) de 95% para a razão de TMG (Kostaive/comparador) excede 0,67 e o LI de IC

- de 95% para a diferença de TRS (Kostaive menos comparador) excede -10%. O teste de superioridade para a estirpe ancestral não foi pré-especificado. A análise foi realizada no PPS-1.
- ^c A análise foi realizada no PPS-1-ic, uma versão modificada do PPS-1, na qual os participantes com um teste positivo de anticorpos contra o nucleocapsídeo foram excluídos de todas as análises de imunogenicidade subsequentes.
- ^d Os critérios pré-especificados foram cumpridos para a não-inferioridade e a superioridade. Critérios de superioridade: o LI do IC de 95% para razão de TMG excede 1,0 e o LI do IC de 95% para diferença de TRS excede 0%. A análise foi realizada no PPS-1.
- ^{*} Comparador: tozinameran (BNT162b2)

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kostaive em um ou mais subgrupos da população pediátrica na prevenção da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Toxicidade geral

Foi efetuado um estudo de toxicidade geral com Kostaive em coelhos (por via intramuscular, que receberam um total de 3 doses, cada uma excedendo a dose humana, uma vez de 2 em 2 semanas).

Foram observados aumentos transitórios na temperatura corporal média (aumentos até ~1,7 °C), alterações nas análises laboratoriais (alterações eritroides consistentes com diminuição da eritropoiese secundária a inflamação, contagens de plaquetas mínima ou ligeiramente diminuídas, contagens de neutrófilos e/ou monócitos minimamente aumentadas, fibrinogénio ligeira ou moderadamente aumentado e globulina minimamente aumentada e/ou albumina sérica minimamente diminuída e aumentos nas citocinas séricas), bem como achados inflamatórios no baço, nódulos linfáticos (aumento da celularidade dos linfócitos), consistentes com uma resposta inflamatória.

Genotoxicidade/carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem carcinogenicidade. Não se espera que os componentes da vacina (lípidos e mRNA) tenham potencial genotóxico.

Toxicidade reprodutiva

A toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento foi investigada em coelhos num estudo combinado de fertilidade, desenvolvimento embrionário-fetal e pós-natal, em que as coelhas foram vacinadas por via intramuscular antes do acasalamento e durante a gestação (recebendo 5 doses de vacina, cada uma excedendo a dose humana, entre o Dia 28 de pré-acasalamento e o Dia 28 de gestação). As respostas de anticorpos contra o SARS-CoV-2 estiveram presentes nas mães pós-vacinação desde antes do acasalamento até ao final do estudo bem como no feto e na descendência, indicando a transferência placentária de anticorpos maternos.

Não foram registados efeitos relacionados com a vacina na fertilidade feminina, no desenvolvimento do embrião e do feto ou no crescimento e desenvolvimento pós-natal. Não estão disponíveis dados de Kostaive relativos a excreção no leite.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Di(pentadecan-8-il)-4,4'-((((3-(dimetilamino)propil)tio)carbonil)azanediil)dibutirato (ATX-126)
Colesterol
1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
1,2-Dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenoglicol-2000 (PEG2000-DMG)
Sacarose
Sorbato de potássio
Cloreto de sódio
Trometamol
Poloxamer 188 (contém o antioxidante butilhidroxitolueno)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, esta vacina não pode ser misturada com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

2 anos entre -15 °C e -25 °C.

Os frascos para injetáveis podem ser conservados à temperatura ambiente (até 25 °C) até 4 horas antes da reconstituição.

Medicamento reconstituído

Após a preparação, o frasco para injetáveis da vacina reconstituída deve ser conservado refrigerado ou à temperatura ambiente (2 °C a 25 °C) antes da administração e tem de ser administrado no prazo de 6 horas após a punção inicial da rolha do frasco para injetáveis.

Uma vez descongelada ou reconstituída, a vacina não deve ser novamente congelada.

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 6 horas entre 2 °C e 25 °C e inclui o transporte durante este período. Do ponto de vista microbiológico, uma vez perfurada a rolha do frasco para injetáveis para reconstituição da vacina, o produto pode ser conservado durante um máximo de 6 horas em condições refrigeradas ou à temperatura ambiente (2 °C a 25 °C). Outros tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

A vacina reconstituída deve ser eliminada após 6 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no congelador entre -15 °C e -25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após descongelação e reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó contido num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha de bromobutilo) e uma tampa amovível de plástico com selo (encaixe de alumínio).

Cada frasco para injetáveis multidose contém 16 doses de 0,5 ml; ver secção 6.6.

Tamanho da embalagem: 20 frascos para injetáveis multidose.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento

A vacina deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando técnicas assépticas para garantir a esterilidade da dispersão preparada.

Utilize APENAS 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou equivalente para reconstituição.

Após a reconstituição, a vacina é uma suspensão opalescente branca a esbranquiçada (pH: 7,5-8,5); osmolalidade: 300-400 mOsm/kg.

Após a reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 16 doses de 0,5 ml.

Extraia 0,5 ml da vacina para seringas de utilização individual.

- Cada dose tem de conter 0,5 ml de dispersão reconstituída para injeção.
- Se a quantidade de vacina que resta no frasco para injetáveis não conseguir fornecer uma dose completa de 0,5 ml, não administre o restante. Em vez disso, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume restante.
- A vacina em excesso de vários frascos para injetáveis não deve ser agrupada.
- Após a preparação, as seringas cheias devem ser conservadas refrigeradas ou à temperatura ambiente (2 °C a 25 °C) antes da administração (incluindo transporte durante este período) e têm de ser administradas no prazo de 6 horas após a punção inicial da rolha do frasco para injetáveis.
- A vacina reconstituída deve ser eliminada após 6 horas.

Preparação de doses individuais de pó para dispersão injetável de Kostaive	
PASSO A. Inspeção visual e equilíbrio da temperatura dos frascos para injetáveis 1. Coloque o frasco para injetáveis à temperatura ambiente durante, pelo menos, uma hora. Os frascos para injetáveis podem ser conservados à temperatura ambiente (até 25 °C) até 4 horas antes da reconstituição. 2. Inspeção visualmente quanto a descoloração e defeitos/danos no fecho do recipiente (por exemplo, quebras, estilhaços de vidro, tampas soltas, rolhas em falta, etc.). • O frasco para injetáveis deve conter um sólido branco/esbranquiçado. NÃO UTILIZAR se existirem danos no recipiente ou outros defeitos. NÃO UTILIZAR se o frasco para injetáveis não perfurado estiver à temperatura ambiente por mais de 4 horas.	

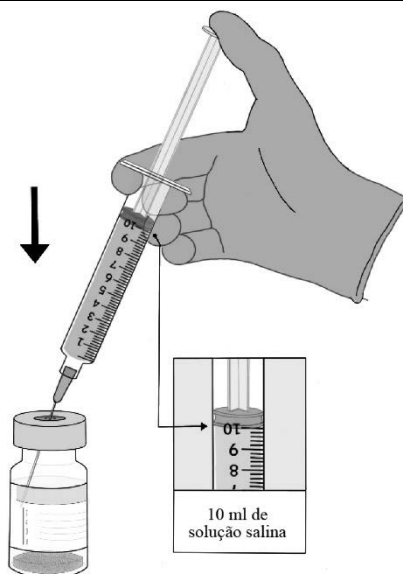
Preparação de doses individuais de pó para dispersão injetável de Kostaive

PASSO B. Adição de solução salina à vacina

1. A reconstituição deve ser feita imediatamente após a conclusão do equilíbrio da temperatura.
2. Obter solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (soro fisiológico). Utilizando uma nova seringa esteril 10-ml e uma agulha 23G, retire 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
3. Retire a tampa destacável do frasco para injetáveis.
4. Utilize um toalhete com álcool na rolha do frasco para injetáveis.

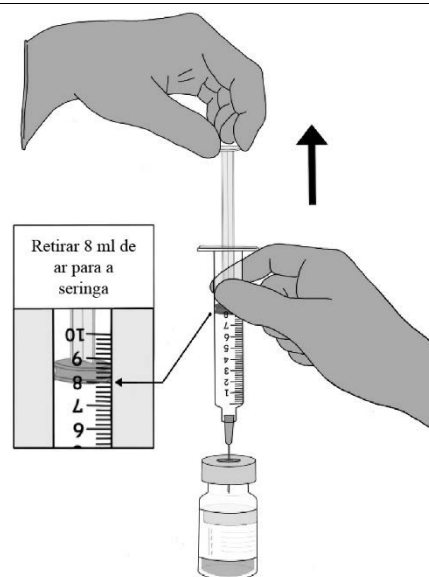
Para garantir que são adicionados 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), a seringa não deve ser retirada do frasco para injetáveis durante os passos 5 a 8.

5. Perfure a rolha com a agulha da seringa de soro fisiológico.
 - Registre a data e a hora da punção inicial da rolha e a hora a que a vacina deve ser eliminada. (Tenha em atenção que a vacina tem de ser administrada no prazo de 6 horas após esta punção da rolha.)
6. Lentamente adicionar metade (5 ml) dos 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) no frasco para injetáveis ao longo da parede lateral.
7. Equalize a pressão do frasco para injetáveis retirando aproximadamente 3 ml de ar do frasco para injetáveis para a seringa de soro fisiológico, mantendo a agulha acima do líquido.
8. Para a segunda e terceira adições de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), adicione 2 a 3 ml, direcionando o fluxo de solução para a parede interior do frasco para injetáveis.
 - Após cada adição, retire o ar do frasco para injetáveis com a seringa de soro fisiológico para igualar a pressão do frasco. Repita os passos conforme necessário para concluir a adição de todos os 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Não adicionar mais de 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).



PASSO C. Equalizar a pressão do frasco para injetáveis

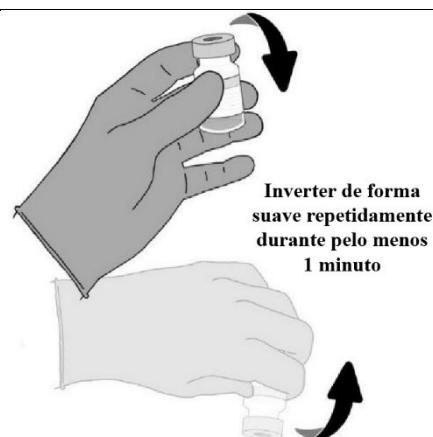
1. Após a adição da solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) estar completa, iguale a pressão antes de retirar a agulha do frasco para injetáveis, retirando ar para a linha de 8 ml da seringa de soro fisiológico vazia.
2. Tenha o cuidado de ajustar a posição da agulha para que fique acima da solução (para evitar a retirada accidental da vacina reconstituída).
3. Remova a seringa de soro fisiológico vazia e a agulha do frasco para injetáveis e deite fora.



Preparação de doses individuais de pó para dispersão injetável de Kostaive

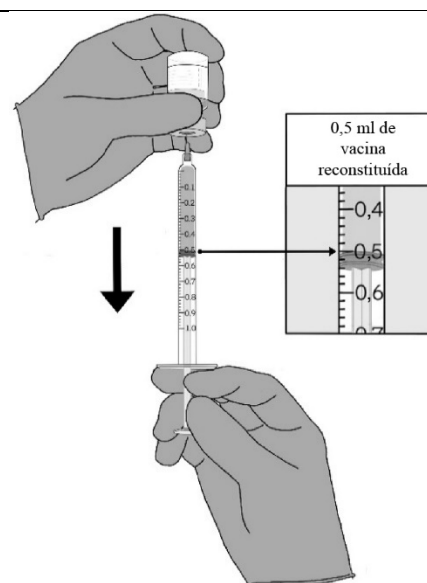
PASSO D. Misturar e inspecionar visualmente a vacina reconstituída

1. Inverta suavemente o frasco para injetáveis repetidamente durante pelo menos 1 minuto até o sólido estar completamente reconstituído.
 - Não agite nem misture em vórtice.
 - Evite a formação de espuma.
2. Inspeção visualmente o frasco para injetáveis da vacina quanto a partículas e descoloração. O líquido deve ser uma suspensão opalescente de cor branca a esbranquiçada.
 - NÃO UTILIZAR se forem observadas partículas ou descoloração.
3. O frasco para injetáveis da vacina reconstituída ou as seringas cheias têm de ser conservados refrigerados ou à temperatura ambiente (2 °C a 25 °C) antes da administração e têm de ser utilizados no prazo de 6 horas após a punção inicial da rolha.



ETAPA E. Preparação da seringa

1. Certificando-se que não existem bolhas de ar, retire 0,5 ml da vacina utilizando uma seringa estéril de 1 ml.
2. Registre a data e a hora da punção inicial da rolha.
 - Cada seringa cheia será usada para uma dose.
 - Manter as seringas cheias refrigeradas ou à temperatura ambiente (2 °C a 25 °C) antes da administração.
 - Cada seringa deve ser utilizada assim que possível, mas tem de ser utilizada no prazo de 6 horas após a punção inicial.



Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Seqirus Países Baixos B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1873/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de fevereiro de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kostaive pó para dispersão injetável
Vacina de sa-mRNA contra a COVID-19
zapomeran

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Após a reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 16 doses de 0,5 ml.
Uma dose (0,5 ml) contém 5 microgramas de zapomeran.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Lípido ATX-126, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenoglicol-2000 (PEG2000-DMG), sacarose, sorbato de potássio, cloreto de sódio, trometamol, poloxamer 188.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para dispersão injetável
20 frascos para injetáveis multidose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar o frasco para injetáveis por abrir no congelador entre -15 °C e -25 °C na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a reconstituição, conservar a vacina entre 2 °C e 25 °C e **utilizar no prazo de 6 horas**.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Seqirus Países Baixos B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1873/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kostaive pó para dispersão injetável
Vacina de sa-mRNA contra a COVID-19
zapomeran

IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Injeção intramuscular

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Após reconstituição, 16 doses de 0,5 ml

6. OUTROS

Data/hora de eliminação:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Kostaive pó para dispersão injetável Vacina de sa-mRNA contra a COVID-19 zapomeran

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Kostaive e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Kostaive
3. Como é administrado Kostaive
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kostaive
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kostaive e para que é utilizado

Kostaive é uma vacina que ajuda a proteger adultos com 18 anos ou mais contra a COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2.

A Kostaive trabalha preparando o corpo para se defender contra a COVID-19. Contém uma molécula chamada sa-mRNA, que tem instruções para fazer cópias da proteína S (*spike*). Trata-se de uma proteína na superfície do vírus SARS-CoV-2 que o vírus necessita para entrar nas células do corpo.

Quando uma pessoa recebe a vacina, algumas das suas células irão ler as instruções do sa-mRNA e produzir temporariamente a proteína S (*spike*). O sistema imunitário da pessoa reconhecerá então a proteína como estranha e produzirá anticorpos e ativará as células T (glóbulos brancos) para a atacar.

Se, mais tarde, a pessoa entrar em contacto com o SARS-CoV-2, o seu sistema imunitário reconhecerá-lo e estará pronto a defender o corpo contra ele.

Como o Kostaive não contém o vírus para produzir imunidade, não lhe pode causar COVID-19.

A utilização desta vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Kostaive

A vacina não deve ser administrada

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber a vacina se:

- alguma vez teve uma reação alérgica grave ou problemas respiratórios após qualquer outra injeção de vacina ou depois de lhe ter sido administrado Kostaive no passado.
- se estiver nervoso(a) com o processo de vacinação ou se já tiver desmaiado após qualquer injeção com agulha.
- se tiver febre alta ou infeção grave, no entanto, poderá receber a sua vacinação se tiver febre ligeira ou infeção das vias respiratórias superiores como uma constipação.
- tiver um problema hemorrágico, fizer nódos negros facilmente ou utilizar um medicamento para prevenir os coágulos sanguíneos.
- tem um sistema imunitário enfraquecido, devido a uma doença como a infeção por VIH ou a um medicamento como um corticosteroide que afeta o seu sistema imunitário.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Kostaive.

Existe um risco acrescido de miocardite (inflamação do músculo cardíaco) e pericardite (inflamação do revestimento exterior do coração) após a vacinação com outras vacinas contra a COVID-19. Estas condições podem desenvolver-se apenas alguns dias após a vacinação e ocorreram principalmente no prazo de 14 dias. Após a vacinação, deve estar atento a sinais de miocardite e pericardite, tais como falta de ar, palpitações e dores no peito, e procurar assistência médica imediata caso estes ocorram.

Crianças e adolescentes

Kostaive não é recomendado para crianças com idade inferior a 18 anos. Atualmente, não existe informação suficiente disponível sobre a utilização de Kostaive em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Kostaive

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se tiver recebido recentemente qualquer outra vacina.

Kostaive pode ser administrado ao mesmo tempo que uma vacina contra a gripe.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida, informe o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar esta vacina.

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização desta vacina em mulheres grávidas.

Kostaive pode ser administrado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos secundários de Kostaive mencionados na secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis) podem reduzir temporariamente a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Espere até os efeitos da vacina passarem antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Kostaive contém potássio e sódio

Esta vacina contém menos de 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isenta de potássio”. Esta vacina contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isenta de sódio”.

3. Como é administrado Kostaive

Kostaive é administrado como uma injeção única de 0,5 ml num músculo da parte superior do seu braço.

Se foi anteriormente vacinado(a) com uma vacina contra a COVID-19, deve receber uma dose de Kostaive pelo menos 5 meses após a dose mais recente.

Se tiver mais alguma dúvida sobre a utilização de Kostaive, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis muito raros: podem afetar até 1 em 10 000 pessoas

- anafilaxia (reação alérgica súbita grave com sintomas incluindo dificuldade em respirar, inchaço, vertigens, batimento cardíaco rápido, suores e perda de consciência)

Procure assistência médica **urgente** se tiver algum sintoma de anafilaxia.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se desenvolver quaisquer outros efeitos indesejáveis. Estes podem incluir:

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- dor onde a injeção foi administrada
- sensibilidade no local onde a injeção foi administrada
- sensação de cansaço (fadiga)
- arrepios
- febre
- dor nas articulações (artralgia)
- dor muscular (mialgia)
- dor de cabeça
- tontura.

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- diarreia
- sensação de enjoo (náuseas)
- vômitos
- endurecimento da pele onde a injeção foi administrada
- inchaço onde a injeção foi administrada
- vermelhidão onde a injeção foi administrada
- comichão onde a injeção foi administrada.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- reações alérgicas (urticária e/ou erupção na pele).

Frequência desconhecida

- níveis baixos de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kostaive

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

As informações seguintes sobre conservação, validade, utilização e manuseamento destinam-se a profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e rótulo após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar os frascos para injetáveis por abrir no congelador entre -15 °C e -25 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Os frascos para injetáveis podem ser conservados à temperatura ambiente (até 25 °C) até 4 horas antes da reconstituição.

Após a preparação, o frasco para injetáveis da vacina reconstituída ou as seringas cheias têm de ser conservados refrigerados ou à temperatura ambiente (2 °C a 25 °C) antes da administração (incluindo durante o transporte) e devem ser administrados no prazo de 6 horas após a punção inicial da rolha do frasco.

Os frascos para injetáveis com temperatura equilibrada podem ser manuseados em condições de luz ambiente.

Uma vez descongelada ou reconstituída, a vacina não deve ser novamente congelada.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kostaive

- A substância ativa é um RNA mensageiro autoamplificador (mRNA) chamado zapomeran.
- Este é um frasco para injetáveis multidose que, após a reconstituição, contém 16 doses de 0,5 ml cada.
- Uma dose (0,5 ml) contém 5 microgramas de zapomeran (encapsulado em nanopartículas lipídicas).
- Os outros componentes são: di(pentadecan-8-il)-4,4'(((3(dimetilamino)propil)tio)carbonil)azanediil)dibutirato (ATX-126), colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1, 2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenoglicol-2000 (PEG2000-DMG), sacarose, sorbato de potássio, cloreto de sódio, trometamol e Poloxamer 188 (contém o antioxidante butilhidroxitolueno). Ver secção 2 “Kostaive contém potássio e sódio”.

Qual o aspeto de Kostaive e conteúdo da embalagem

Kostaive é um pó/bolo liofilizado branco a esbranquiçado fornecido num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha e um selo de alumínio.

Após a reconstituição, a vacina é uma suspensão opalescente branca a esbranquiçada (pH: 7,5-8,5). Cada frasco para injetáveis contém 16 doses de 0,5 ml.

Tamanho da embalagem: 20 frascos para injetáveis multidose

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Seqirus Países Baixos B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam

Países Baixos

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Uma dose única de 0,5 ml.

Para indivíduos que foram vacinados anteriormente com uma vacina contra a COVID-19, Kostaive deve ser administrada pelo menos 5 meses após a dose mais recente.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de manuseamento

Kostaive deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando técnicas assépticas para garantir a esterilidade da dispersão preparada.

- Utilize APENAS 10 ml de solução injetável estéril de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para reconstituição.

Após a reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 16 doses de 0,5 ml.

Extraia 0,5 ml da vacina para seringas de utilização individual.

- Cada dose tem de conter 0,5 ml de Kostaive reconstituído.
- Se a quantidade de vacina que resta no frasco para injetáveis não conseguir fornecer uma dose completa de 0,5 ml, não administre o restante. Em vez disso, elimine o frasco para injetáveis e qualquer volume restante.
- Não misture a vacina em excesso de vários frascos para injetáveis.
- Após a preparação, as seringas cheias têm de ser conservadas refrigeradas ou à temperatura ambiente (2 °C a 25 °C) antes da administração (incluindo transporte durante este período) e têm de ser administradas no prazo de 6 horas após a punção inicial da rolha do frasco para injetáveis.
- A vacina reconstituída deve ser eliminada após 6 horas.

Preparação de doses individuais de pó de Kostaive para dispersão injetável

PASSO A. Inspeção visual e equilíbrio da temperatura dos frascos para injetáveis

1. Coloque o frasco para injetáveis à temperatura ambiente durante, pelo menos, uma hora. Os frascos para injetáveis podem ser conservados à temperatura ambiente (até 25 °C) até 4 horas antes da reconstituição.
2. Inspeção visualmente quanto a descoloração e defeitos/danos no fecho do recipiente (por exemplo, quebras, estilhaços de vidro, tampas soltas, rolhas em falta, etc.).
 - O frasco para injetáveis deve conter um sólido branco/esbranquiçado.

NÃO UTILIZAR se existirem danos no recipiente ou outros defeitos.

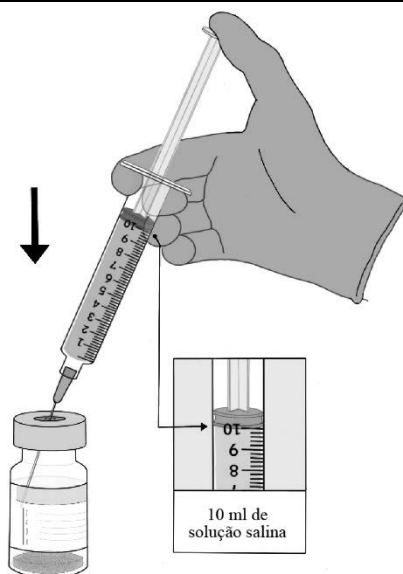
NÃO UTILIZAR se o frasco para injetáveis não perfurado estiver à temperatura ambiente por mais de 4 horas.

PASSO B. Adição de solução salina à vacina

1. A reconstituição deve ser feita imediatamente após a conclusão do equilíbrio da temperatura.
2. Obter solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (soro fisiológico). Utilizando uma nova seringa estéril 10-ml e uma agulha 23G, retire 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
3. Retire a tampa destacável do frasco para injetáveis.
4. Utilize um toalhete com álcool na rolha do frasco para injetáveis.

Para garantir que são adicionados 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), a seringa não deve ser retirada do frasco para injetáveis durante os passos 5-8.

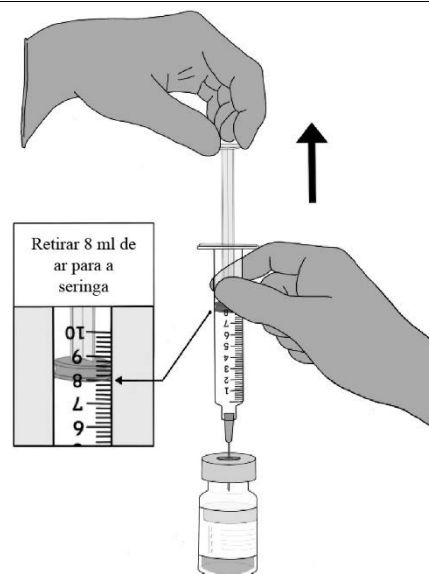
5. Perfure a rolha com a agulha da seringa de soro fisiológico.
 - Registre a data e a hora da punção inicial da rolha e a hora a que a vacina deve ser eliminada. (Tenha em atenção que a vacina tem de ser administrada no prazo de 6 horas após esta punção da rolha.)
6. Lentamente adicionar metade (5 ml) dos 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) no frasco para injetáveis ao longo da parede lateral.
7. Equalize a pressão do frasco para injetáveis retirando aproximadamente 3 ml de ar do frasco para injetáveis para a seringa de soro fisiológico, mantendo a agulha acima do líquido.
8. Para a segunda e terceira adições de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), adicione 2 a 3 ml, direcionando o fluxo de solução para a parede interior do frasco para injetáveis.
 - Após cada adição, retire o ar do frasco para injetáveis com a seringa de soro fisiológico para igualar a pressão do frasco. Repita os passos conforme necessário para concluir a adição de todos os 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Não adicionar mais de 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).



Preparação de doses individuais de Kostaive 5 microgramas/dose (0,5 ml) pó para dispersão injetável

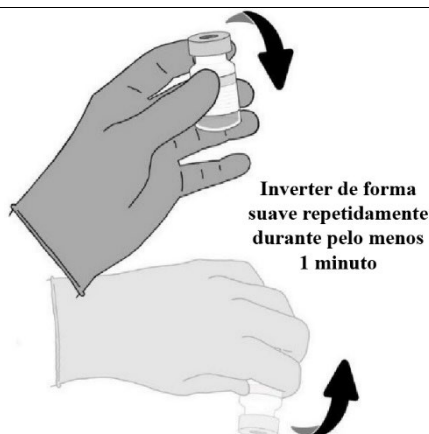
PASSO C. Equalizar a pressão do frasco para injetáveis

1. Após a adição da solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), iguale a pressão antes de retirar a agulha do frasco para injetáveis, retirando ar para a linha de 8 ml da seringa de soro fisiológico vazia.
2. Tenha o cuidado de ajustar a posição da agulha para que fique acima da solução (para evitar a retirada accidental da vacina reconstituída).
3. Remova a seringa de soro fisiológico vazia e a agulha do frasco para injetáveis e deite fora.



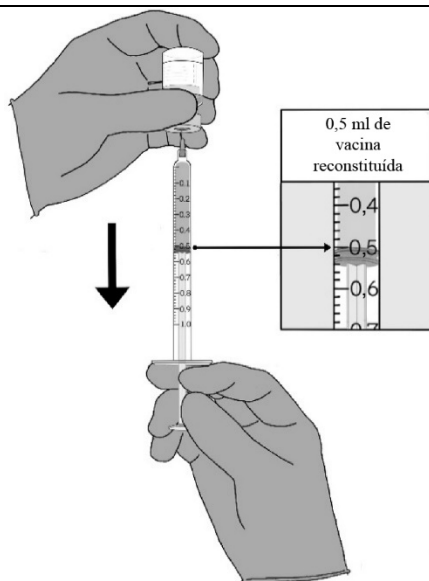
PASSO D. Misturar e inspecionar visualmente a vacina reconstituída

1. Inverta suavemente o frasco para injetáveis repetidamente durante, pelo menos, 1 minuto até o sólido estar completamente reconstituído.
 - Não agite nem misture em vórtice.
 - Evite a formação de espuma.
2. Inspeccione visualmente o frasco para injetáveis da vacina quanto a partículas e descoloração. O líquido deve ser uma suspensão opalescente de cor branca a esbranquiçada.
 - NÃO UTILIZAR se forem observadas partículas ou descoloração.
3. O frasco para injetáveis da vacina reconstituída ou as seringas cheias devem ser conservados refrigerados ou à temperatura ambiente (2 °C a 25 °C) antes da administração e devem ser utilizados no prazo de 6 horas após a punção inicial da rolha.



ETAPA E. Preparação da seringa

1. Certificando-se que não existem bolhas de ar, retire 0,5 ml da vacina utilizando uma seringa estéril de 1 ml.
2. Certifique-se que não existem bolhas de ar.
3. Registre a data e a hora da punção inicial da rolha.
 - Cada seringa cheia será usada para uma dose.
 - Manter as seringas cheias refrigeradas ou à temperatura ambiente (2 °C a 25 °C) antes da administração.
 - Cada seringa deve ser utilizada assim que possível, mas deve ser utilizada no prazo de 6 horas após a punção inicial da rolha.



Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.