

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kostaive pulbere pentru dispersie injectabilă
Vaccin COVID-19 ARNm - aa

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Acesta este un flacon multidoză și trebuie reconstituit înainte de utilizare.

După reconstituire cu 10 ml de soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), un flacon conține 16 doze a câte 0,5 ml; vezi pct. 4.2 și 6.6.

O doză (0,5 ml) conține 5 micrograme de zapomeran, un ARN mesager COVID-19 cu autoamplificare (ARNm - aa) (înglobat în nanoparticule lipidice).

Zapomeran este un replicon ARNm-aa monocatenar, cu capăt 5', obținut prin utilizarea unei transcripții *in vitro* acelulare, de la modele de ADN corespunzătoare, care codifică o replicare și glicoproteina spike a tulpinii ancestrale a SARS-CoV-2 cu mutația D614G.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru dispersie injectabilă

Pulbere liofilizată albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kostaive este indicat pentru imunizarea activă pentru prevenirea COVID-19 cauzat de SARS-CoV-2 la persoanele cu vârsta de 18 ani și peste.

Utilizarea acestui vaccin trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

O doză unică de 0,5 ml.

Pentru persoanele care au fost vaccinate anterior cu un vaccin împotriva COVID-19, Kostaive trebuie administrat la cel puțin 5 luni după cea mai recentă doză.

Adulți imunocompromiși sever

Doze suplimentare pot fi administrate persoanelor imunocompromise sever, în conformitate cu recomandările oficiale (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kostaive la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice cu vârsta ≥ 60 de ani.

Mod de administrare

Kostaive trebuie administrat intramuscular, după reconstituire (vezi pct. 6.6).

Locul preferat pentru injecția intramusculară este mușchiul deltoid, în partea superioară a brațului.

Se recomandă utilizarea unui ac cu lungimea adecvată pentru injectarea intramusculară.

Vaccinul nu trebuie injectat intravascular, subcutanat sau intradermic.

Vaccinul nu trebuie amestecat cu niciun alt vaccin sau medicament în aceeași seringă.

Pentru precauțiile de luat în considerare înainte și după administrarea vaccinului, vezi pct. 4.4.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea vaccinului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate și anafilaxie

Au fost raportate cazuri de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, la Kostaive (vezi pct. 4.8). Tratamentul medical adecvat și supravegherea trebuie să fie întotdeauna disponibile în cazul unei reacții anafilactice după administrarea vaccinului.

Se recomandă observarea atentă timp de cel puțin 15 minute după vaccinare. Nu trebuie administrată nicio doză suplimentară de vaccin celor care au prezentat anafilaxie după o doză anterioară de Kostaive.

Miocardită și pericardită

S-a observat un risc crescut de miocardită și pericardită în urma vaccinării cu alte vaccinuri împotriva COVID-19. Aceste afecțiuni pot apărea în câteva zile și, de obicei, apar într-o perioadă de 14 zile. Acestea au fost observate mai des la bărbații mai tineri.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie atenți la semnele și simptomele de miocardită și pericardită. Beneficiarii vaccinului (inclusiv părinții sau aparținătorii acestora) trebuie instruiți să solicite asistență medicală imediată dacă dezvoltă simptome care indică miocardită sau pericardită.

Reacții legate de anxietate

Reacțiile legate de anxietate, inclusiv reacțiile vasovagale (sincope), hiperventilația sau reacțiile legate de stres, pot apărea în asociere cu vaccinarea, ca răspuns psihogen la injecția cu acul. Trebuie instituite proceduri pentru a evita vătămarea în urma leșinului.

Boală concomitentă

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele cu boală febrilă acută severă sau cu infecție acută. Prezența unei infecții minore și/sau febra cu valori scăzute nu trebuie să întârzie vaccinarea.

Trombocitopenie și tulburări de coagulare

Similar altor injecții intramusculare, vaccinul trebuie administrat cu precauție la persoanele tratate cu anticoagulante sau celor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare (cum este hemofilia), deoarece poate apărea hemoragie sau echimoză după administrarea intramusculară la aceste persoane.

Persoane imunocompromise

Eficacitatea și siguranța vaccinului nu au fost evaluate la persoanele imunocompromise, inclusiv la cele cu diagnostic cunoscut de infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau la cele cărora li se administrează terapie imunosupresoare (vezi pct. 5.1). Eficacitatea Kostaive poate fi mai scăzută la persoanele imunocompromise.

Limitări ale eficacității vaccinului

La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca vaccinarea cu Kostaive să nu protejeze toți beneficiarii vaccinului. Este posibil ca persoanele să nu fie complet protejate până la 7 zile după vaccinare.

Excipienți cu efect cunoscut

Potasiu

Acest vaccin conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

Sodiu

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Kostaive poate fi administrat concomitent cu vaccinul antigripal de sezon.

Vaccinuri injectabile diferite trebuie administrate în locuri de injectare diferite.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Kostaive la femeile gravide sunt limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Administrarea Kostaive în timpul sarcinii trebuie luată în considerare numai atunci când beneficiile potențiale depășesc orice riscuri potențiale pentru mamă și făt.

Alăptarea

Nu se anticipează efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, deoarece expunerea sistemică a femeii care alăptează la Kostaive este neglijabilă. Kostaive poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte din sfera toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Kostaive nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Schema de vaccinare primară

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) după doza 1 sau doza 2 sunt durere la nivelul locului de administrare (49,1%), sensibilitate la nivelul locului de administrare (49,0%), oboseală (42,3%), cefalee (35,4%), mialgie (30,1%), frisoane (28,5%), artralgie (27,2%), amețală (20,1%) și pirexie (10,8%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare ca intensitate și s-au remis în decurs de câteva zile de la vaccinare. Un caz de anafilaxie a fost raportat ca fiind asociat cu Kostaive (vezi pct. 4.4).

Doză booster

Profilul general de siguranță pentru participanții cărora li s-a administrat o doză booster de Kostaive a fost similar cu cel observat după 2 doze (schema de vaccinare primară).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe datele din 2 studii clinice:

- Studiul ARCT-154-01, desfășurat pentru a evalua siguranța, imunogenitatea și eficacitatea unei scheme de tratament cu 2 doze de Kostaive, implicând participanți cu vârsta de 18 ani și peste, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Kostaive (N=8 807).
- Studiul ARCT-154-J01, desfășurat pentru a evalua siguranța și imunogenitatea imunizării booster. În acest studiu, s-a administrat o doză unică de Kostaive participanților cu vârsta de 18 ani sau peste (N=420) cărora li s-au administrat anterior 3 doze de vaccinuri ARNm autorizate împotriva COVID-19, cu cel puțin 3 luni înainte de înrolare.

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate în funcție de următoarele categorii de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1 Reacții adverse

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții imediate și întârziate de hipersensibilitate (de exemplu, erupție cutanată, urticarie, dermatită alergică) Anafilaxie	Mai puțin frecvente Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeală	Foarte frecvente Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață Vărsături	Frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie Mialgie	Foarte frecvente Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la nivelul locului de administrare a injecției Sensibilitate la nivelul locului de administrare a injecției Oboseală/stare generală de rău Frisoane Pirexie Tumefiere la nivelul locului de administrare a injecției Indurație la nivelul locului de administrare a injecției Eritem la nivelul locului de administrare a injecției Prurit la nivelul locului de administrare a injecției	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Investigații diagnostice	Scădere a numărului de neutrofile ^a	Cu frecvență necunoscută

^a Scăderile numărului de neutrofile observate la participanții la studiul clinic au fost tranzitorii și asimptomatice din punct de vedere clinic.

Administrarea concomitentă cu vaccinul antigripal de sezon

Studiul ARCT-2303-01 a fost efectuat pentru a evalua siguranța și imunogenitatea unei doze unice de rapel de Kostaive administrate concomitent cu vaccinul antigripal sezonier la participanții cu vârsta cuprinsă între 18 și <65 de ani (N=403) și cu vârsta de 65 de ani și peste (N=99). Evenimentele de reactogenitate au fost raportate cu o frecvență similară de către participanții cărora li s-a administrat Kostaive concomitent cu vaccinul antigripal sau numai Kostaive, fără creșterea intensității reacțiilor adverse locale sau sistemice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea funcțiilor vitale și posibil tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri, vaccinuri COVID-19, vaccin pe bază de ARN, codul ATC: J07BN01

Mecanism de acțiune

Kostaive este compus dintr-un ARNm cu autoamplificare, care codifică proteina spike a SARS-CoV-2, înglobată în nanoparticule lipidice. ARNm cu autoamplificare este conceput pentru a produce copii suplimentare ale ARNm în celulele gazdă după injectarea intramusculară, pentru a obține o exprimare îmbunătățită a antigenului proteinei spike. Acest lucru generează anticorpi neutralizanți și răspunsuri imunitare celulare la antigenul spike, care contribuie la protecția împotriva COVID-19. Procesul de autoamplificare a ARNm este tranzitoriu și nu generează particule infecțioase.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul ARCT-154-01 a fost un studiu clinic randomizat, controlat, în regim orb pentru observator, multicentric, efectuat la participanți cu vârsta de 18 ani și peste în Vietnam, într-un moment în care varianta dominantă a fost delta.

Eficacitatea a fost evaluată în setul de analiză mITT, incluzând 15458 participanți, 7762 în grupul cu Kostaive (zapomera) și 7696 în grupul cu placebo.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă (< 60 sau ≥ 60 de ani) și, pentru participanții cu vârsta < 60 de ani, în funcție de riscul de COVID-19 sever (persoane cu astm bronșic, cancer, boală cerebrovasculară, boală cronică renală/hepatică/pulmonară, fibroză chistică, diabet zaharat de tip 1 sau 2, afecțiuni cardiovasculare, afecțiuni psihice, fumat, fibroză pulmonară, sindrom Down, obezitate, anemie falciformă sau tulburare indusă de abuzul de substanțe). Toți participanții cu vârsta ≥ 60 de ani au fost considerați a fi expuși unui risc crescut de COVID-19 sever. Dintre participanții cărora li s-a administrat Kostaive, 5,5% (n=485) au prezentat afecțiuni medicale preexistente, inclusiv boli cardiovasculare, diabet, obezitate, tulburări hepatice, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și astm bronșic. Studiul a exclus participanții care au fost imunocompromiși, inclusiv cei cu diagnostic cunoscut de infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau cei tratați cu medicamente imunosupresoare și cei care au avut un diagnostic clinic sau microbiologic anterior de COVID-19.

Participanții cu afecțiuni medicale acute sau cronice preexistente, inclusiv participanții cu infecție cunoscută cu virusul hepatitei C (VHC) sau cu virusul hepatitei B (VHB), au fost eligibili pentru includere.

Caracteristicile demografice și inițiale au fost similare între grupuri pentru persoanele din cele 2 cohorte de vârstă și în funcție de grupurile de risc. Din totalul participanților cărora li s-a administrat Kostaive, 49% au fost bărbați și 51% au fost femei, 99,6% au fost de origine asiatică și 0,4% au fost descriși ca „alții” pentru rasă. La momentul vaccinării, vârsta medie a populației a fost de 46,4 ani (interval de vârstă 18-89 ani).

Criteriul final de evaluare principal general privind eficacitatea a fost eficacitatea vaccinului (EV), definită ca prima apariție a COVID-19 confirmat virologic, definit de protocol, cu debut între ziua 36 (7 zile după doza 2) și ziua 92, inclusiv.

Pentru participanții fără dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 înainte de 7 zile după doza 2, eficacitatea vaccinului împotriva COVID-19 confirmat, cu debut la cel puțin 7 zile după doza 2 a fost de 56,7% (interval de încredere 95%: 48,8% până la 63,4%). Numărul cazurilor de COVID-19 a fost de 200 în grupul cu Kostaive și 440 în grupul cu placebo. La momentul analizei primare a eficacității, participanții au fost urmăriți pentru COVID-19 simptomatic pentru un total de 1146 persoane-ani în grupul cu Kostaive și pentru un total de 1120 persoane-ani în grupul cu placebo.

Informațiile referitoare la evaluarea eficacității globale a vaccinului sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2 Eficacitatea vaccinului împotriva COVID-19 confirmat virologic, definit în protocol, între ziua 36 și ziua 92 – populația cu intenție de tratament modificată (mITT)

Subgrup	Kostaive	Placebo	EV % (ÎÎ 95%) ^a
Toți participanții			
N	7 762	7 696	56,7 (48,8 – 63,4)
Număr de cazuri de COVID-19 confirmate, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Timp de supraveghere ^b (persoană-ani)	1 146,2	1 120,2	
Sănătos ≥ 18 până la < 60 de ani			
N	3 882	3 896	49,8 (37,8 – 59,5)
Număr de cazuri de COVID-19 confirmate, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Timp de supraveghere ^b (persoană-ani)	572,1	566,1	
Cu risc ≥ 18 până la < 60 de ani			
N	2 519	2 471	69,7 (57,6 – 78,3)
Număr de cazuri de COVID-19 confirmate, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Timp de supraveghere ^b (persoană-ani)	372,9	359,5	
≥ 60 de ani			
N	1 361	1 329	53,5 (26,8 – 70,5)
Număr de cazuri de COVID-19 confirmate, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Timp de supraveghere ^b (persoană-ani)	201,2	194,5	

Abrevieri: Î – interval de încredere; COVID-19 - boala coronavirus 2019; HR – hazard ratio (risc relativ); N - numărul de participanți cu risc; n - numărul de participanți cu caz raportat; RR – raport de risc; SARS-CoV-2 - coronavirusul sindromului respirator acut sever 2; EV - eficacitatea vaccinului.

mITT - intenție de tratament modificată (include toți participanții cărora li s-au administrat toate dozele de vaccin de studiu impuse de protocol (Kostaive sau placebo) până la momentul evaluării și care nu prezintă dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 în ziua 1 sau până la 7 zile după a doua vaccinare din studiu).

„Cu risc” a fost definit ca persoane care sunt considerate ca prezentând un risc mai mare de dezvoltare a COVID-19 seve.

^a EV este calculată prin 1-HR din regresia cox cu ajustări pentru grupul de risc și regiunea centrului de studiu.

^b Timpul de supraveghere se referă la timpul total de persoană cu risc în ani pentru criteriul final de evaluare dat.

Eficacitatea împotriva COVID-19 sever

A fost evaluată eficacitatea Kostaive pentru prevenirea COVID-19 sever confirmat virologic, inclusiv a decesului (Tabelul 3). COVID-19 sever a cuprins oricare dintre următoarele: frecvența respiratorie ≥ 30 pe minut, frecvența cardiacă ≥ 125 pe minut, nivel de saturație cu oxigen (SpO₂) ≤ 93% în aerul din cameră la nivelul mării sau presiune parțială a oxigenului arterial (PO₂)/oxigen inspirat fracțional (FiO₂) < 300 mmHg, insuficiență respiratorie (definită ca necesitatea unui debit crescut de oxigen, ventilație neinvazivă, ventilație mecanică sau oxigenare extracorporală cu membrană (ECMO)), șoc (definit ca tensiune arterială sistolică < 90 mmHg, tensiunea arterială diastolică < 60 mmHg, sau necesitatea utilizării de vasopresoare), disfuncție acută semnificativă renală, hepatică sau neurologică, internarea într-o unitate de terapie intensivă, deces. Criteriul final de evaluare a fost prima apariție a COVID-19 sever confirmat, definit în protocol, cu debut între zilele 36 și 92, inclusiv.

Tabelul 3 Eficacitatea vaccinului împotriva COVID-19 sever, confirmat virologic, definit de protocol, între ziua 36 și ziua 92 – populația cu intenție de tratament modificată (mITT)

Subgrup	Kostaive	Placebo	EV % (Î 95%) ^a
Toți participanții			
N	7 762	7 696	

Număr de cazuri de COVID-19 confirmate, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	95,3 (80,5-98,9)
Timp de supraveghere ^b (persoană-ani)	1 162,9	1 154,7	
Sănătos ≥ 18 până la < 60 de ani			
N	3 882	3 896	100,0 (NE)
Număr de cazuri de COVID-19 confirmate, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Timp de supraveghere ^b (persoană-ani)	582,7	585,8	
Cu risc ≥ 18 până la < 60 de ani			
N	2 519	2 471	89,5 (16,8-98,7)
Număr de cazuri de COVID-19 confirmate, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Timp de supraveghere ^b (persoană-ani)	376,9	370,9	
≥ 60 de ani			
N	1 361	1 329	94,4 (58,2-99,3)
Număr de cazuri de COVID-19 confirmate, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Timp de supraveghere ^b (persoană-ani)	203,4	197,9	

Abrevieri: Î - interval de încredere; COVID-19 - boala coronavirus 2019; HR – hazard ratio (risc relativ); N - numărul de participanți cu risc; n - numărul de participanți cu caz raportat; NE - neestimabil; RR - raport de risc; SARS-CoV-2 - coronavirusul sindromului respirator acut sever 2; EV - eficacitatea vaccinului.

mITT - intenție de tratament modificată (include toți participanții cărora li s-au administrat toate dozele de vaccin de studiu impuse de protocol (Kostaive sau placebo) până la momentul evaluării și care nu prezintă dovezi de infecție cu SARS-CoV-2 în ziua 1 sau până la 7 zile după a doua vaccinare din studiu)

^a EV este calculată prin 1-HR din regresia cox cu ajustări pentru grupul de risc și regiunea centrului de studiu sau 1-RR atunci când numărul de cazuri confirmate este 0 în grupul Kostaive.

^b Timpul de supraveghere se referă la timpul total de persoană cu risc în ani pentru criteriul final de evaluare dat.

Imunogenitatea la participanții cu vârsta de 18 ani și peste după doza booster

Evaluarea imunogenității unei doze booster se bazează pe rezultatele studiului ARCT-154-J01, desfășurat în Japonia, care a comparat răspunsul imunitar care a urmat după o doză booster de Kostaive (zapomeran) cu cea a comparatorului (tozinameran, BNT162b2) la persoanele adulte cărora li s-a administrat anterior schema de vaccinare primară și 1 doză booster cu vaccinuri ARNm COVID-19 autorizate. În acest studiu, imunogenitatea a fost evaluată folosind un test de neutralizare a virusului împotriva tulpinii ancestrale SARS-CoV-2 și a variantei Omicron BA.4/5.

Obiectivul primar al studiului ARCT-154-J01 a fost de a demonstra non-inferioritatea Kostaive, comparativ cu vaccinul comparator, în ceea ce privește raportul titrurilor medii geometrice de anticorpi (GMT) și diferența dintre ratele de serorăspuns (SRR) împotriva tulpinii ancestrale de SARS-CoV-2 în ziua 29 după vaccinare. În cazul în care non-inferioritatea este demonstrată pentru tulpina ancestrală, testarea similară urma să fie efectuată pentru varianta Omicron BA.4/5. Atunci când a doua non-inferioritate este demonstrată, superioritatea Kostaive față de comparator pentru varianta Omicron BA.4/5 a fost testată. Testarea suplimentară a GMT de până la 12 luni a fost efectuată pentru a evalua durata răspunsului anticorpilor.

Un total de 828 de participanți au fost înrolați în studiu și randomizați (1:1) în grupul cu vaccin Kostaive și grupul cu vaccin comparator. La momentul vaccinării, vârsta medie a fost de 45,7 de ani (interval de vârstă 18-77 ani). Din cei 828 de participanți care au fost randomizați și li s-a administrat un vaccin de studiu, 759 de participanți au fost incluși în Setul 1 per protocol (PPS-1), setul de analiză pentru criteriul final de evaluare primar privind imunogenitatea.

Rezultatele studiului ARCT-154-J01 sunt prezentate în Tabelul 4. La o lună după vaccinare, Kostaive a demonstrat non-inferioritate față de vaccinul comparator împotriva tulpinii ancestrale de SARS-CoV-2 și superioritate față de varianta Omicron BA.4/5. Datele de imunogenitate pe termen lung au arătat că anticorpii neutralizanți au persistat, detectând GMT de aproximativ 2 ori mai mari pentru Kostaive, în comparație cu vaccinul comparator, la 3, 6 și 12 luni după vaccinare, pentru ambele tulpini.

Tabelul 4 Rezumat al răspunsului imunitar împotriva tulpinii ancestrale SARS-CoV-2 și varianta Omicron BA.4/5 până la 12 luni după administrarea dozei booster

Tulpină	Punct temporal Criteriu final de evaluare	GMT/SRR (Î 95%)				Raport GMT / Diferență SRR (Î 95%)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Comparator*	
Tulpină ancestrală (Wuhan-Hu-1)	Pre-vaccinare GMT	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78, 1,13)
	1 lună GMT	385	5 641 (4 321, 7 363)	374	3 934 (2 993, 5 169)	1,43 ^b (1,26, 1,63)
	1 lună SRR	385	65,2 (60,2, 69,9)	374	51,6 (46,4, 56,8)	13,6 ^b (6,8, 20,5)
	3 luni GMT	369	5 928 (5 414, 6 491)	356	2 899 (2 648, 3 175)	2,04 ^c (1,80, 2,32)
	6 luni GMT	332	4 119 (3 723, 4 557)	313	1 861 (1 667, 2 078)	2,21 ^c (1,91, 2,57)
	12 luni GMT	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	Pre-vaccinare GMT	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71, 1,26)
	1 lună GMT	385	2 551 (1 687, 3 859)	374	1 958 (1 281, 2 993)	1,30 ^d (1,07, 1,58)
	1 lună SRR	385	69,9 (65,0, 74,4)	374	58,0 (52,8, 63,1)	11,6 ^d (4,9, 18,3)
	3 luni GMT	369	1 892 (1 646, 2 175)	356	888 (764, 1 31)	2,13 ^c (1,74, 2,61)
	6 luni GMT	332	1 119 (960, 1 305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78, 2,86)
	12 luni GMT	272	881 (735, 1 057)	266	467 (376, 580)	1,89 ^c (1,42, 2,50)

Abrevieri: Î - interval de încredere; GMT - titru mediu geometric; SARS-CoV-2 - coronavirusul sindromului respirator acut sever 2; SRR - rata de serorăspuns.

Valoarea titrului de anticorpi neutralizanți transformată logaritmic pentru ziua 29 (1 lună) a fost analizată utilizând modelul Analysis of Covariance (ANCOVA). Sexul și perioada de la ultima (a treia) vaccinare (< 5 luni, ≥ 5 luni) au fost utilizate ca factori prespecificați în protocol. GMT la momentul inițial, 3, 6 și 12 luni nu sunt ajustate.

Dacă un titru de anticorpi măsurat este sub limita inferioară de cuantificare, valoarea a fost imputată ca 1/2 din limita de cuantificare.

Serorăspunsul este definit ca o creștere de cel puțin 4 ori a titrurilor de anticorpi neutralizanți post-intensificare, față de titrul inițial sau față de jumătate din limita inferioară a cuantificării dacă nu este detectabil la momentul inițial.

^a N = numărul de participanți cu rezultate valide ale testului pentru analiza specifică la momentul de prelevare dat.

^b Criteriile prespecificate au fost îndeplinite pentru non-inferioritate: limita inferioară (LI) a intervalului de încredere (Î) de 95% pentru raportul de GMT (Kostaive/comparator) depășește 0,67, iar LI a Î de 95% pentru diferența de SRR (Kostaive minus comparator) depășește -10%. Testul de superioritate pentru tulpina ancestrală nu a fost prespecificat. Analiza a fost efectuată în PPS-1.

^c Analiza a fost efectuată în PPS-1-ic, o versiune modificată a PPS-1 în care participanții cu un rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi nucleocapsidici au fost excluși din toate analizele ulterioare de imunitate.

^d Criteriile prespecificate au fost îndeplinite atât pentru non-inferioritate, cât și pentru superioritate. Criterii de superioritate: LI a Î 95% pentru raportul GMT depășește 1,0, iar LI a Î 95% pentru diferența SRR depășește 0%. Analiza a fost efectuată în PPS-1.

* Comparator: tozinameran (BNT162b2)

Copii și adolescenți

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Kostaive la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Toxicitate generală

S-a efectuat un studiu general de toxicitate cu Kostaive la iepuri (administrând intramuscular un total de 3 doze, fiecare depășind doza la om, la interval de 2 săptămâni).

În contextul unui răspuns inflamator s-au observat creșteri tranzitorii ale temperaturii corporale medii (creșteri de până la ~1,7 °C), modificări ale analizelor de laborator (modificări ale liniei eritrocitare în concordanță cu scăderea eritropoiezei ca urmare a inflamației, scădere minimă sau redusă a numărului de trombocite, creștere minimală a numărului de neutrofile și/sau monocite, fibrinogen ușor sau moderat crescut și creștere minimală a globulinei și/sau scădere minimală a albuminei serice și creșteri ale citokinelor serice), precum și constatări inflamatorii la nivelul splinei, ganglionilor limfatici (celularitate limfocitară crescută).

Genotoxicitate/carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate sau carcinogenitate. Nu se preconizează ca componentele vaccinului (lipide și ARNm) să aibă potențial genotoxic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării a fost investigată la iepuri într-un studiu combinat de fertilitate, embrio-fetal și de dezvoltare postnatală, în care femelele de iepure au fost vaccinate intramuscular înainte de împerechere și în timpul gestației (s-au administrat 5 doze de vaccin care depășesc doza recomandată la om, pe o perioadă cuprinsă între ziua 28 de dinainte de împerechere și ziua 28 gestațională). Răspunsurile cu privire la anticorpii SARS-CoV-2 au fost prezente la mame post-vaccinare, de dinaintea împerecherii până la sfârșitul studiului, precum și la fetus și la pui, indicând transferul placentar al anticorpilor materni.

Nu s-au observat efecte asociate vaccinului asupra fertilității femelelor, dezvoltării embrionului și feteului sau creșterii și dezvoltării postnatale. Nu sunt disponibile date despre Kostaive privind excreția în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Di(pentadecan-8-il)-4,4'-((((3-(dimetilamino)propil)tio)carbonil)zanediil)dibutirat (ATX-126)

Colesterol

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC)

1,2-Dimiristol-rac-glicero-3-metoxipoliolen glicol-2000 (PEG2000-DMG)

Sucroză

Sorbat de potasiu

Clorură de sodiu

Trometamol

Poloxamer 188 (conține hidroxitoluen antioxidant butilat)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest vaccin nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani la -15 °C până la -25 °C.

Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 25 °C) timp de până la 4 ore înainte de reconstituire.

Medicament reconstituit

După preparare, flaconul cu vaccin reconstituit trebuie păstrat la frigider sau la temperatura camerei (2 °C până la 25 °C) înainte de administrare și trebuie utilizat în decurs de 6 ore de la prima perforare a dopului flaconului.

După decongelare sau reconstituire, vaccinul nu trebuie recongelat.

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată timp de 6 ore la 2 °C până la 25 °C și include transportul în acest timp. Din punct de vedere microbiologic, după ce dopul flaconului a fost perforat pentru reconstituirea vaccinului, medicamentul poate fi păstrat timp de maximum 6 ore, la frigider sau la temperatura camerei (2 °C până la 25 °C). Alte durate și condiții de păstrare în uz sunt responsabilitatea utilizatorului.

Vaccinul reconstituit trebuie eliminat după 6 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la congelator între -15 °C și -25 °C. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare și reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere conținută într-un flacon (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc bromobutilic) și un capac detașabil din plastic cu sigiliu (capsă din aluminiu).

Fiecare flacon multidoză conține 16 doze de 0,5 ml; vezi pct. 6.6.

Mărime de ambalaj: 20 flacoane multidoză.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de manipulare

Vaccinul trebuie preparat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând tehnici aseptice pentru a asigura sterilitatea dispersiei preparate.

Utilizați DOAR 10 ml de soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau echivalent pentru reconstituire.

După reconstituire, vaccinul este o suspensie opalescentă, de culoare albă până la aproape albă (pH: 7,5-8,5); osmolalitate: 300-400 mOsm/kg.

După reconstituire, fiecare flacon conține 16 doze de 0,5 ml.

Extrageți 0,5 ml de vaccin în seringi pentru o singură utilizare.

- Fiecare doză trebuie să conțină 0,5 ml de dispersie injectabilă reconstituită.
- Dacă cantitatea de vaccin rămasă în flacon nu poate furniza o doză completă de 0,5 ml, nu administrați restul. În schimb, aruncați flaconul și volumul rămas.
- Vaccinul în exces din mai multe flacoane nu trebuie combinat.
- După preparare, seringile umplute trebuie păstrate la frigider sau la temperatura camerei (2 °C până la 25 °C) înainte de administrare (inclusiv transport în această perioadă) și trebuie utilizate în decurs de 6 ore de la prima perforare a dopului flaconului.
- Vaccinul reconstituit trebuie eliminat după 6 ore.

Prepararea dozelor individuale de pulbere Kostaive pentru dispersie injectabilă

PASUL A. Inspectia vizuală și echilibrarea temperaturii flacoanelor

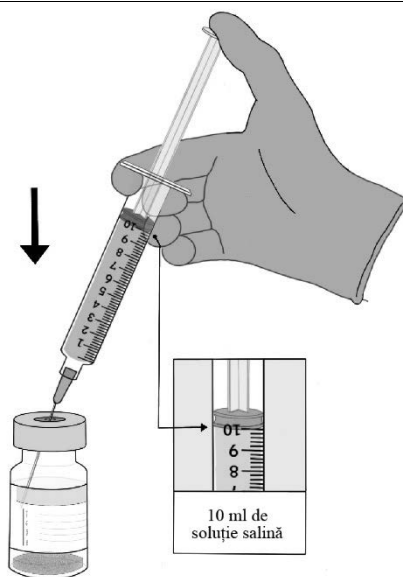
1. Țineți flaconul la temperatura camerei timp de cel puțin o oră. Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 25 °C) timp de până la 4 ore înainte de reconstituire.
2. Inspectați vizual pentru a depista eventualele modificări de culoare și defecte/deteriorări grosiere la nivelul capacului recipientului (de exemplu, fisuri, cioburi de sticlă, capse slăbite, dopuri lipsă etc.).
 - Flaconul trebuie să conțină o masă solidă de culoare albă până la aproape albă.

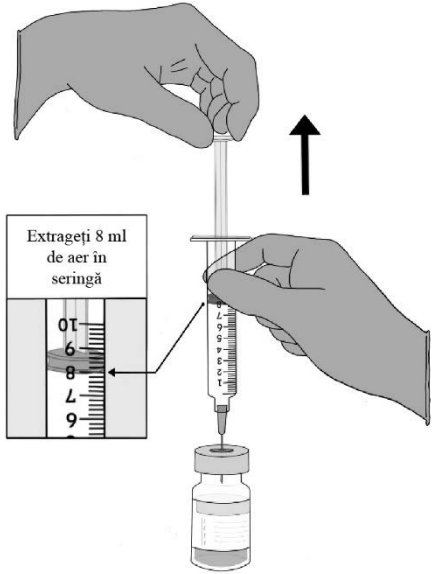
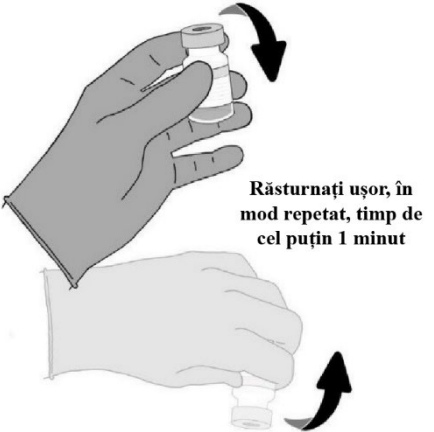
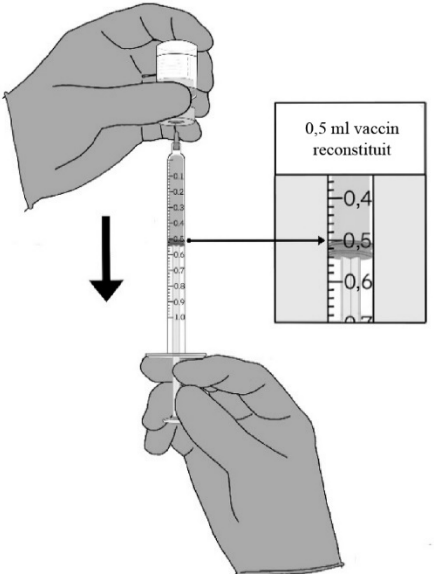
A NU SE UTILIZA dacă există deteriorări ale recipientului sau alte defecte.

A NU SE UTILIZA dacă flaconul neperforat a fost păstrat la temperatura camerei mai mult de 4 ore.

PASUL B. Adăugarea soluției saline în vaccin

1. Reconstituirea trebuie efectuată imediat după echilibrarea completă a temperaturii.
2. Trebuie să aveți la dispoziție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă (soluție salină). Utilizând o seringă sterilă nouă de 10 ml și un ac de calibrul 23, extrageți 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
3. Scoateți capacul detașabil al flaconului.
4. Utilizați un șervețel cu alcool pe dopul flaconului.
Pentru a vă asigura că se adaugă 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), seringă nu trebuie scoasă din flacon în timpul pașilor 5-8.
5. Perforați dopul cu acul seringii cu ser fiziologic.
 - Înregistrați data și ora perforării inițiale a dopului și ora la care trebuie eliminat vaccinul. (Rețineți că vaccinul trebuie administrat în decurs de 6 ore de la această perforare a dopului.)
6. Adăugați încet jumătate (5 ml) din cei 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flacon, de-a lungul peretelui lateral.
7. Egalizați presiunea flaconului retrăgând aproximativ 3 ml de aer din flacon în seringă cu soluție salină, menținând acul deasupra lichidului.
8. Pentru a doua și a treia completare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), adăugați 2 până la 3 ml, direcționând curgerea soluției pe peretele interior al flaconului cu medicament.
 - După fiecare adăugare, urmați pașii cu extragerea aerului din flacon, folosind seringă cu soluție salină, pentru a egaliza presiunea din flacon. Repetați pașii după cum este necesar pentru a finaliza adăugarea tuturor celor 10 ml de soluție injectabilă de clorură de



Prepararea dozelor individuale de pulbere Kostaive pentru dispersie injectabilă	
sodiu 9 mg/ml (0,9%). Nu adăugați mai mult de 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).	
PASUL C. Egalizați presiunea din flacon - După finalizarea adăugării de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), egalizați presiunea înainte de a scoate acul din flacon, retrăgând aer până la linia de 8 ml a seringii goale de soluție salină. - Aveți grijă să reglați poziția acului care trebuie să fie deasupra soluției (pentru a evita retragerea accidentală a vaccinului reconstituit). - Scoateți seringă golită de soluția salină și acul din flacon și aruncați-le.	
PASUL D. Amestecați și inspectați vizual vaccinul reconstituit - Răsturnați ușor flaconul în mod repetat, timp de cel puțin 1 minut, până când substanța solidă este reconstituită complet. - Nu scuturați și nu agitați. - Evitați spumarea. - Inspectați vizual flaconul de vaccin pentru a depista particule și modificări de culoare. Lichidul trebuie să fie o suspensie opalescentă, albă până la aproape albă. - A NU SE UTILIZA dacă se observă particule sau modificări de culoare. - Flaconul cu vaccin reconstituit sau seringile umplute trebuie păstrate la frigider sau la temperatura camerei (2 °C până la 25 °C) înainte de administrare și trebuie utilizate în decurs de 6 ore de la prima perforare a dopului.	
PASUL E. Pregătirea seringii - Asigurându-vă că nu există bule de aer, extrageți 0,5 ml din vaccin folosind o seringă sterilă de 1 ml. - Înregistrați data și ora perforării inițiale a dopului. - Fiecare seringă umplută va fi utilizată pentru o doză. - Păstrați seringile umplute la frigider sau la temperatura camerei (2 °C până la 25 °C) înainte de administrare. - Fiecare seringă trebuie utilizată cât mai curând posibil, dar în decurs de 6 ore de la prima perforare a dopului.	

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1873/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIRE UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kostaive pulbere pentru dispersie injectabilă
Vaccin COVID-19 ARNm - aa
zapomeran

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

După reconstituire, fiecare flacon conține 16 doze de 0,5 ml.
O doză (0,5 ml) conține 5 micrograme de zapomeran.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lipide ATX-126, colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilen glicol-2000 (PEG2000-DMG), sucroză, sorbat de potasiu, clorură de sodiu, trometamol, poloxamer 188.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru dispersie injectabilă
20 flacoane multidoză

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară

Citiți prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul nedeschis la congelator, la temperaturi cuprinse între -15 °C și -25 °C, în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire, a se păstra vaccinul la 2 °C până la 25 °C și a se utiliza în decurs de 6 ore .

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1873/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON MULTIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kostaive pulbere pentru dispersie injectabilă
Vaccin COVID-19 ARNm - aa
zapomeran

IM

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Injectie intramusculară

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

După reconstituire, 16 doze de 0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Data/ora eliminării:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Kostaive pulbere pentru dispersie injectabilă

Vaccin COVID-19 ARNm -aa
zapomeran

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe administrarea acestui vaccin, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să îl recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kostaive și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Kostaive
3. Cum se administrează Kostaive
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kostaive
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kostaive și pentru ce se utilizează

Kostaive este un vaccin care ajută la protejarea adulților cu vârsta de 18 ani și peste împotriva COVID-19 cauzat de SARS-CoV-2.

Kostaive acționează pregătind organismul să se apere împotriva COVID-19. Conține o moleculă numită ARNm cu autoamplificare, care are instrucțiuni pentru realizarea copiilor proteinei spike. Aceasta este o proteină de pe suprafața virusului SARS-CoV-2, de care are nevoie virusul pentru a intra în celulele organismului.

Atunci când unei persoane i se administrează vaccinul, anumite celule ale acestei persoane vor citi instrucțiunile ARNm și vor produce temporar proteina spike. Sistemul imunitar al persoanei va recunoaște apoi proteina ca fiind străină și va produce anticorpi și va activa celulele T (globulele albe din sânge) pentru a o ataca.

Dacă, mai târziu, persoana intră în contact cu SARS-CoV-2, sistemul său imunitar îl va recunoaște și va fi gata să apere organismul împotriva acestuia.

Deoarece Kostaive nu conține virusul pentru a produce imunitate, nu vă poate provoca COVID-19.

Utilizarea acestui vaccin trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Kostaive

Nu utilizați vaccinul

- dacă sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați vaccinul, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată o reacție alergică severă sau probleme la respirație după orice altă injecție cu vaccin sau după ce vi s-a administrat Kostaive în trecut.
- aveți emoții în legătură cu procesul de vaccinare sau ați leșinat vreodată în urma oricărei injecții cu ac.
- aveți febră mare sau infecție severă, însă este posibil să vi se poată efectua vaccinarea dacă aveți febră ușoară sau infecție a căilor respiratorii superioare, cum ar fi răceala.
- aveți o problemă de sângerare, vă apar vânătăi cu ușurință sau utilizați un medicament pentru a preveni cheagurile de sânge.
- aveți un sistem imunitar slăbit, din cauza unei boli cum ar fi infecția cu HIV sau a unui medicament cum ar fi corticosteroidzii, care vă afectează sistemul imunitar.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur(ă)), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, înainte de a vi se administra Kostaive.

După vaccinarea cu alte vaccinuri împotriva COVID-19 există un risc crescut de miocardită (inflamare a mușchiului inimii) și pericardită (inflamare a stratului care învelește inima). Aceste afecțiuni pot apărea în decurs de doar câteva zile după vaccinare și au apărut în principal în decurs de 14 zile. După vaccinare, trebuie să fiți atent(ă) la semnele de miocardită și pericardită, cum ar fi respirație întretăiată, palpitații și durere în piept și solicitați imediat asistență medicală în cazul în care acestea apar.

Copii și adolescenți

Kostaive nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 18 ani. În prezent nu există suficiente informații disponibile privind utilizarea Kostaive la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Kostaive împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente sau vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

Kostaive poate fi administrat în același timp cu un vaccin antigripal.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a vi se administra acest vaccin.

Datele provenite din utilizarea acestui vaccin la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Kostaive poate fi administrat în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre reacțiile adverse la Kostaive enumerate la pct. 4 (Reacții adverse posibile) pot reduce temporar capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Așteptați până când orice efecte ale vaccinului au dispărut înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Kostaive conține potasiu și sodiu

Acest vaccin conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”. Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Kostaive

Kostaive se administrează sub formă de injecție unică de 0,5 ml într-un mușchi din partea superioară a brațului.

Dacă anterior v-ați vaccinat cu un vaccin împotriva COVID-19, trebuie să vi se administreze o doză de Kostaive la cel puțin 5 luni după cea mai recentă doză.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea Kostaive, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 de persoane

- anafilaxie (reacție alergică bruscă, severă, cu simptome care includ dificultăți la respirație, umflare, stare de confuzie, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierdere a conștienței)

Solicitați asistență medicală **de urgență** dacă prezentați oricare dintre simptomele anafilaxiei.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați orice alte reacții adverse. Acestea pot include:

Reacții adverse foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- durere la locul de administrare a injecției
- sensibilitate la locul de administrare a injecției
- senzație de oboseală (fatigabilitate)
- frisoane
- febră
- durere articulară (artralgie)
- durere musculară (mialgie)
- durere de cap
- senzație de amețală.

Reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- diaree
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- întărire a pielii la locul de administrare a injecției
- umflare la locul de administrare a injecției
- roșeață la locul de administrare a injecției
- mâncărimi ale pielii la locul de administrare a injecției.

Reacții adverse mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- reacții alergice (urticarie și/sau erupție cutanată).

Cu frecvență necunoscută

- valori scăzute ale numărului de neutrofile (un tip de globule albe din sânge).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui vaccin.

5. Cum se păstrează Kostaive

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Următoarele informații despre păstrare, expirare, utilizare și manipulare sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra flacoanele nedeschise la congelator, la temperaturi cuprinse între -15 °C și -25 °C. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină. Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 25 °C) timp de până la 4 ore înainte de reconstituire.

După preparare, flaconul cu vaccin reconstituit sau seringile umplute trebuie păstrate la frigider sau la temperatura camerei (2 °C până la 25 °C) înainte de administrare (inclusiv în timpul transportului) și trebuie utilizate în decurs de 6 ore de la prima perforare a dopului recipientului cu medicament.

Flacoanele cu temperatură echilibrată pot fi manipulate în condiții de lumină ambiantă.

După decongelare sau reconstituire, vaccinul nu trebuie recongelat.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kostaive

- Substanța activă este un ARN mesager cu autoamplificare (ARNm -aa), numit zapomeran.
- Acesta este un flacon multidoză care, după reconstituire, conține 16 doze a câte 0,5 ml fiecare.
- O doză (0,5 ml) conține 5 micrograme de zapomeran (înglobat în nanoparticule lipidice).
- Celelalte componente sunt: di(pentadecan-8-il)-4,4'(((3(dimetilamino)propil)tio)carbonil)azanediil)dibutirat (ATX-126), colesterol, 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfocolină (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicerol-3-metoxipoliolen glicol-2000 (PEG2000-DMG), sucroză, sorbat de potasiu, clorură de sodiu, trometamol și poloxamer 188 (conține hidroxitoluen butilat).
Vezi pct. 2 „Kostaive conține potasiu și sodiu”.

Cum arată Kostaive și conținutul ambalajului

Kostaive este o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă, furnizată într-un flacon de sticlă cu dop de cauciuc și sigiliu de aluminiu.

După reconstituire, vaccinul este o suspensie opalescentă de culoare albă până la aproape albă (pH: 7,5-8,5). Fiecare flacon conține 16 doze de 0,5 ml.

Mărime de ambalaj: 20 flacoane multidoză

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Țările de Jos

Fabricant

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

O doză unică de 0,5 ml.

Pentru persoanele care au fost vaccinate anterior cu un vaccin împotriva COVID-19, Kostaive trebuie administrat la cel puțin 5 luni după cea mai recentă doză.

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul de lot al medicamentului administrat trebuie înregistrate clar.

Instrucțiuni de manipulare

Kostaive trebuie preparat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică, pentru a asigura sterilitatea dispersiei preparate.

- Utilizați DOAR 10 ml de soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru reconstituire.

După reconstituire, fiecare flacon conține 16 doze de 0,5 ml.

Extrageți 0,5 ml de vaccin în seringi de uz individual.

- Fiecare doză trebuie să conțină 0,5 ml de Kostaive reconstituit.
- Dacă cantitatea de vaccin rămasă în flacon nu poate furniza o doză completă de 0,5 ml, nu administrați restul. În schimb, aruncați flaconul și volumul rămas.
- Nu colectați vaccinul în exces din mai multe flacoane.
- După preparare, seringile umplute trebuie păstrate la frigider sau la temperatura camerei (2 °C până la 25 °C) înainte de administrare (inclusiv transport în această perioadă) și trebuie utilizate în decurs de 6 ore de la prima perforare a dopului flaconului.
- Vaccinul reconstituit trebuie eliminat după 6 ore.

Prepararea dozelor individuale de pulbere Kostaive pentru dispersie injectabilă

PASUL A. Inspectia vizuală și echilibrarea temperaturii flacoanelor

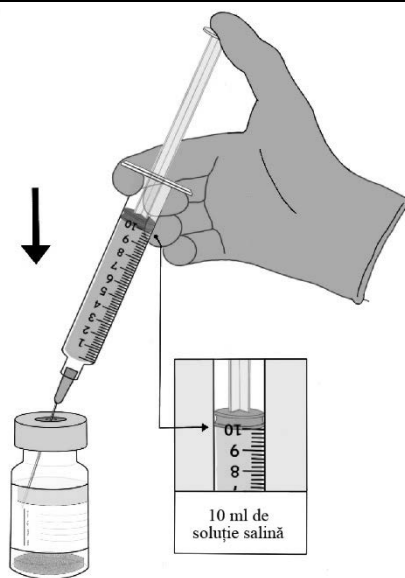
1. Țineți flaconul la temperatura camerei timp de cel puțin o oră. Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 25 °C) timp de până la 4 ore înainte de reconstituire.
2. Inspectați vizual pentru a depista eventualele modificări de culoare și defecte/deteriorări grave până la nivelul capacului recipientului (de exemplu, fisuri, cioburi de sticlă, capse slăbite, dopuri lipsă etc.).
 - Flaconul trebuie să conțină o masă solidă de culoare albă până la aproape albă.

A NU SE UTILIZA dacă există deteriorări ale recipientului sau alte defecte.

A NU SE UTILIZA dacă flaconul neperforat a fost păstrat la temperatura camerei mai mult de 4 ore.

PASUL B. Adăugarea soluției saline în vaccin

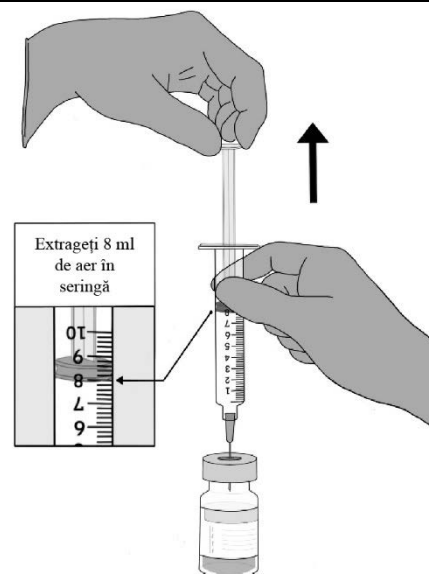
1. Reconstituirea trebuie efectuată imediat după echilibrarea completă a temperaturii.
2. Trebuie să aveți la dispoziție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă (soluție salină). Utilizând o seringă sterilă nouă de 10 ml și un ac de calibrul 23, extrageți 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
3. Scoateți capacul detașabil al flaconului.
4. Utilizați un șervețel cu alcool pe dopul flaconului.
Pentru a vă asigura că se adaugă 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), seringă nu trebuie scoasă din flacon în timpul pașilor 5-8.
5. Perforați dopul cu acul seringii cu ser fiziologic.
 - Înregistrați data și ora perforării inițiale a dopului și ora la care trebuie eliminat vaccinul. (Rețineți că vaccinul trebuie administrat în decurs de 6 ore de la această perforare a dopului.)
6. Adăugați încet jumătate (5 ml) din cei 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flacon, de-a lungul peretelui lateral.
7. Egalizați presiunea flaconului retrăgând aproximativ 3 ml de aer din flacon în seringă cu soluție salină, menținând acul deasupra lichidului.
8. Pentru a doua și a treia completare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), adăugați 2 până la 3 ml, direcționând curgerea soluției pe peretele interior al flaconului cu medicament.
 - După fiecare adăugare, urmați pașii cu extragerea aerului din flacon, folosind seringă cu soluție salină pentru a egaliza presiunea din flacon. Repetați pașii după cum este necesar pentru a finaliza adăugarea tuturor celor 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Nu adăugați mai mult de 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).



Prepararea dozelor individuale de Kostaive 5 micrograme/doză (0,5 ml) pulbere pentru dispersie injectabilă

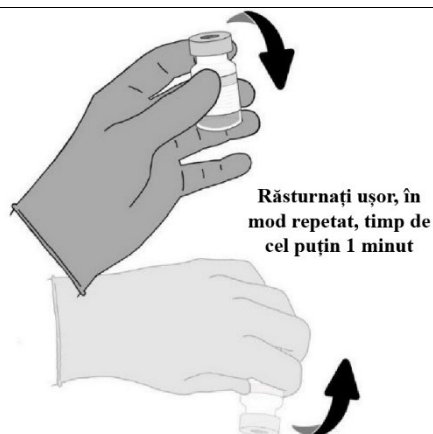
PASUL C. Egalizați presiunea din flacon

1. După finalizarea adăugării de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), egalizați presiunea înainte de a scoate acul din flacon, retrăgând aer până la linia de 8 ml a seringii goale de soluție salină.
2. Aveți grijă să reglați poziția acului care trebuie să fie deasupra soluției (pentru a evita retragerea accidentală a vaccinului reconstituit).
3. Scoateți seringă golită de soluția salină și acul din flacon și aruncați-le.



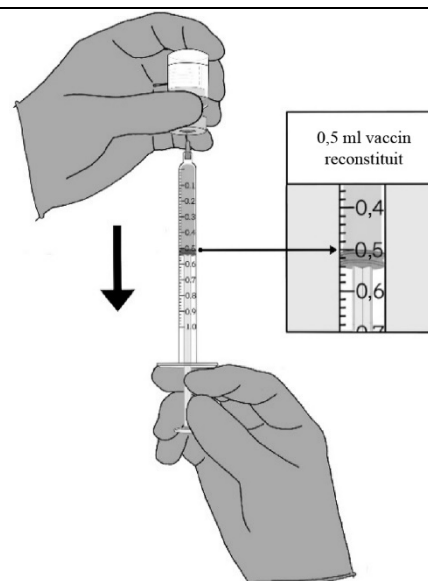
PASUL D. Amestecați și inspectați vizual vaccinul reconstituit

1. Răsturnați ușor flaconul în mod repetat, timp de cel puțin 1 minut, până când substanța solidă este reconstituită complet.
 - Nu scuturați și nu agitați.
 - Evitați spumarea.
2. Inspectați vizual flaconul de vaccin pentru a depista particule și modificări de culoare. Lichidul trebuie să fie o suspensie opalescentă, albă până la aproape albă.
 - A NU SE UTILIZA dacă se observă particule sau modificări de culoare.
3. Flaconul cu vaccin reconstituit sau seringile umplute trebuie păstrate la frigider sau la temperatura camerei (2 °C până la 25 °C) înainte de administrare și trebuie utilizate în decurs de 6 ore de la prima perforare a dopului.



PASUL E. Pregătirea seringii

1. Asigurându-vă că nu există bule de aer, extrageți 0,5 ml din vaccin folosind o seringă sterilă de 1 ml.
2. Asigurați-vă că nu există bule de aer.
3. Înregistrați data și ora perforării inițiale a dopului.
 - Fiecare seringă umplută va fi utilizată pentru o doză.
 - Păstrați seringile umplute la frigider sau la temperatura camerei (2 °C până la 25 °C) înainte de administrare.
 - Fiecare seringă trebuie utilizată cât mai curând posibil, dar în decurs de 6 ore de la prima perforare a dopului.



Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.