

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Kostaive prášok na injekčnú disperziu
Vakcína sa-mRNA proti ochoreniu COVID-19

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Toto je viacdávková injekčná liekovka a musí sa pred použitím rekonštituovať.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 16 dávok po 0,5 ml po rekonštitúcii s 10 ml sterilného 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného; pozri časti 4.2 a 6.6.

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 5 mikrogramov zapomeranu, samozosilňujúcej mediátorovej RNA proti ochoreniu COVID-19 (sa-mRNA) (zapuzdrenej v lipidových nanočasticiach).

Zapomeran je replikón jednovláknovej sa-mRNA s čiapočkou na 5' konci, produkovaný pomocou bezbunkovej *in vitro* transkripcie z príslušných šablón DNA kódujúcej replikáciu a spike glykoproteín pôvodného kmeňu SARS-CoV-2 s mutáciou D614G.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčnú disperziu

Biely až sivobiely lyofilizovaný koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kostaive je indikovaný na aktívnu imunizáciu na prevenciu ochorenia COVID-19 spôsobeného vírusom SARS-CoV-2 u osôb vo veku 18 rokov a starších.

Použitie tejto vakcíny musí byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedna dávka 0,5 ml.

Jednotlivcom, ktorí boli v minulosti očkovaní vakcínou proti ochoreniu COVID-19, sa má Kostaive podať najmenej 5 mesiacov po poslednej dávke.

Dospelí s ťažkou imunodeficienciou

Ďalšie dávky sa môžu podávať jednotlivcom, ktorí sú ťažko imunokompromitovaní v súlade s oficiálnymi odporúčaniami (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť vakcíny Kostaive u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Populácia starších osôb

U starších osôb vo veku ≥ 60 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Spôsob podávania

Kostaive sa musí podávať intramuskulárne po rekonštitúcii (pozri časť 6.6).

Preferovaným miestom pre intramuskulárnu injekciu je deltový sval ramena.

Odporúča sa použiť ihlu s dĺžkou vhodnou na intramuskulárnu injekciu.

Vakcína sa nesmie podať intravaskulárne, subkutánne ani intradermálne.

Vakcína sa nesmie miešať so žiadnymi inými vakcínami ani liekmi v tej istej injekčnej striekačke.

Bezpečnostné opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pred a po podaní vakcíny, pozri časť 4.4.

Pokyny na rekonštitúciu vakcíny pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť a anafylaxia

Pri podaní vakcíny Kostaive boli hlásené prípady precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). V prípade vzniku anafylaktickej reakcie, ktorá môže nasledovať po podaní vakcíny, musí byť vždy dostupná vhodná liečba a lekársky dohľad.

Po očkovaní sa odporúča dôkladné pozorovanie po dobu aspoň 15 minút. Ďalšia dávka vakcíny sa nemá podať osobám, u ktorých sa vyskytla anafylaxia po predchádzajúcej dávke vakcíny Kostaive.

Myokarditída a perikarditída

Po očkovaní niektorými inými vakcínami proti ochoreniu COVID-19 existuje zvýšené riziko myokarditídy a perikarditídy. Tieto ochorenia sa môžu vyvinúť do niekoľkých dní a vyskytli sa najmä počas prvých 14 dní. Boli pozorované častejšie u mladších mužov.

Zdravotnícki pracovníci majú venovať zvýšenú pozornosť prejavom a príznakom myokarditídy a perikarditídy. Očkované osoby (vrátane rodičov alebo opatrovateľov) majú byť poučené, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia príznaky naznačujúce myokarditídu alebo perikarditídu.

Reakcie súvisiace s úzkosťou

Pri očkovaní sa môžu vyskytnúť reakcie súvisiace s úzkosťou vrátane vazovagálnych reakcií (synkopa), hyperventilácie alebo reakcií súvisiacich so stresom, ako psychogénna odpoveď na podanie injekcie ihlou. Je dôležité vykonať opatrenia na zabránenie zranenia spôsobeného omdlievaním.

Súbežné ochorenie

Očkovanie sa má odložiť u osôb so závažným akútnym ochorením s horúčkou alebo akútnou infekciou. Pre miernu infekciu a/alebo nízku horúčku sa očkovanie nemá odkladať.

Trombocytopénia a poruchy koagulácie

Tak ako pri iných intramuskulárnych injekciách, aj táto vakcína sa má podávať s opatrnosťou u osôb liečených antikoagulantami alebo u osôb s trombocytopéniou, alebo akoukoľvek poruchou koagulácie (ako je napríklad hemofília), pretože u týchto osôb sa môže po intramuskulárnom podaní vyskytnúť krvácanie alebo tvorba podliatin.

Imunokompromitované osoby

Účinnosť a bezpečnosť vakcíny sa nehodnotili u imunokompromitovaných osôb vrátane tých, u ktorých je známe, že majú diagnózu vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) alebo tých, ktorí užívajú imunosupresívnu liečbu (pozri časť 5.1). Účinnosť vakcíny Kostaive môže byť u imunokompromitovaných osôb nižšia.

Obmedzenia účinnosti vakcíny

Rovnako ako u všetkých vakcín, ani očkovanie vakcínou Kostaive nemusí chrániť každého, kto ju dostane. Osoby nemusia byť úplne chránené, kým neuplynie 7 dní po očkovaní.

Pomocné látky so známym účinkom

Draslík

Táto vakcína obsahuje menej ako 1 mmol draslíka (39 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

Sodík

Táto vakcína obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kostaive sa môže podať súbežne s vakcínou proti sezónnej chrípke.

Jednotlivé injekčné vakcíny sa majú podať každá do iného miesta podania injekcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Sú k dispozícii iba obmedzené údaje o použití vakcíny Kostaive u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Podanie vakcíny Kostaive počas gravidity sa má zvažovať len v prípade, ak možné prínosy prevažujú nad akýmkoľvek možnými rizikami pre matku a plod.

Dojčenie

Neočakáva sa žiaden účinok u dojčených novorodencov/dojčiat, keďže systémová expozícia vakcíny Kostaive u dojčiacich žien je zanedbateľná. Kostaive sa môže používať počas laktácie.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kostaive nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré z nežiaducich účinkov uvedených v časti 4.8 však môžu dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Základná očkovacia schéma

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) po podaní 1. dávky alebo 2. dávky sú bolesť v mieste podania injekcie (49,1 %), citlivosť v mieste podania injekcie (49,0 %), únava (42,3 %), bolesť hlavy (35,4 %), myalgia (30,1 %), zimnica (28,5 %), artralgia (27,2 %), závrat (20,1 %) a pyrexia (10,8 %). Väčšina nežiaducich reakcií mala miernu intenzitu a ustúpila do niekoľkých dní od očkovania. Jeden prípad anafylaxie bol hlásený ako súvisiaci s vakcínou Kostaive (pozri časť 4.4).

Posilňovacia dávka

Celkový bezpečnostný profil u účastníkov, ktorí dostávali posilňovaciu dávku vakcíny Kostaive, bol podobný ako u účastníkov, ktorí dostali 2 dávky (základná očkovacia schéma).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil uvedený nižšie je založený na údajoch z 2 klinických skúšaní:

- Skúšanie ARCT-154-01 vykonané na vyhodnotenie bezpečnosti, imunogenicity a účinnosti 2-dávkovej schémy vakcíny Kostaive, do ktorého boli zaradení účastníci vo veku 18 rokov a starší, ktorí dostali aspoň jednu dávku vakcíny Kostaive (N = 8 807).
- Skúšanie ARCT-154-J01 vykonané na vyhodnotenie bezpečnosti a imunogenicity posilňovacej imunizácie. V tomto skúšaní bola podaná jedna dávka vakcíny Kostaive účastníkom vo veku 18 rokov alebo starším (N = 420), ktorí predtým dostali 3 dávky povolených vakcín mRNA proti ochoreniu COVID-19 aspoň 3 mesiace pred zaradením.

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických skúšaní sú uvedené podľa nasledujúcich kategórií frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$),
časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),
neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka č. 1 Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	okamžité a oneskorené reakcie z precitlivenosti (napr. vyrážka, urtikária, alergická dermatitída) anafylaxia	menej časté veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy závrat	veľmi časté veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka nevoľnosť vracanie	časté časté časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia myalgia	veľmi časté veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v mieste podania injekcie citlivosť v mieste podania injekcie únava/malátnosť zimnica pyrexia opuch v mieste podania injekcie indurácia v mieste podania injekcie erytém v mieste podania injekcie pruritus v mieste podania injekcie	veľmi časté veľmi časté veľmi časté veľmi časté veľmi časté časté časté časté časté časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Nižší počet neutrofilov ^a	neznáme

^a Nižšie počty neutrofilov pozorované u účastníkov klinického skúšania boli prechodné a klinicky asymptomatické.

Súbežné podanie s vakcínou proti sezónnej chrípke

Uskutočnila sa klinická štúdia ARCT-2303-01 na vyhodnotenie bezpečnosti a imunogenicity jedinej posilňujúcej dávky Kostaive podanej súbežne s vakcínou proti sezónnej chrípke u účastníkov vo veku 18 až < 65 rokov (N = 403) a vo veku 65 rokov a starších (N = 99). Udalosti reaktogénosti boli hlásené s podobnou frekvenciou u účastníkov, ktorým bola podaná vakcína Kostaive súbežne s vakcínou proti chrípke, a u účastníkov, ktorým bola podaná vakcína Kostaive v monoterapii, a to bez zvýšenia intenzity lokálnych alebo systémových nežiaducich reakcií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie životných funkcií a možná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: očkovacie látky, očkovacie látky proti ochoreniu COVID-19, očkovacia látka na báze RNA, ATC kód: J07BN01

Mechanizmus účinku

Kostaive obsahuje samozosilňujúcu mRNA kódujúcu „spike“ proteín SARS-CoV-2, zapuzdrenú v lipidových nanočasticiach. Samozosilňujúca mRNA je navrhnutá tak, aby po intramuskulárnej injekcii vytvorila ďalšie kópie mRNA v hostiteľských bunkách na dosiahnutie zvýšenej expzie antigénu spike proteínu. To vedie k neutralizačnej protilátkovej a bunkovej imunitnej odpovedi na spike

antigén, čo prispieva k ochrane pred ochorením COVID-19. Proces samozosilnenia mRNA je prechodný a nevytvára infekčné častice.

Klinická účinnosť

Skúšanie ARCT-154-01 bolo randomizované, kontrolované, multicentrické klinické skúšanie so zaslepeným pozorovateľom vykonané na účastníkoch vo veku 18 rokov a starších vo Vietname v čase, keď bol dominantným variantom variant delta.

Účinnosť sa hodnotila v analyzovanom súbore mITT a zahŕňala 15 458 účastníkov, 7 762 v skupine s vakcínou Kostaive (zapomeran) a 7 696 v skupine s placebom.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa veku (< 60 alebo ≥ 60 rokov) a u účastníkov vo veku < 60 rokov podľa rizika závažného ochorenia COVID-19 (tí, ktorí majú astmu, rakovinu, cerebrovaskulárne ochorenie, chronické ochorenie obličiek/pečene/pľúc, cystickú fibrózu, diabetes mellitus 1. alebo 2. typu, kardiovaskulárne ochorenia, duševné choroby, fajčenie, pľúcnu fibrózu, Downov syndróm, obezitu, kosáčikovitú anémiu alebo poruchu spôsobenú používaním návykových látok). Všetci účastníci vo veku ≥ 60 rokov boli považovaní za osoby s vysokým rizikom závažného priebehu ochorenia COVID-19. Spomedzi účastníkov, ktorým bol podaný Kostaive, malo 5,5 % (n = 485) závažné základné ochorenie vrátane kardiovaskulárnych ochorení, diabetu, obezity, porúch pečene, chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOP) a astmy. Zo skúšania boli vylúčení účastníci, ktorí boli imunokompromitovaní, vrátane tých, u ktorých je známe, že majú diagnózu vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) alebo užívajú imunosupresívny liek, a tých, ktorí mali predchádzajúcu klinickú alebo mikrobiologickú diagnózu ochorenia COVID-19.

Účastníci s už existujúcim akútnym alebo chronickým ochorením vrátane účastníkov, u ktorých je známe, že sú infikovaní vírusom hepatitídy C (HCV) alebo vírusom hepatitídy B (HBV), splňali podmienky pre zaradenie.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi skupinami jednotlivcov v 2 vekových kohortách a podľa rizikových skupín podobné. Z celkového počtu účastníkov, ktorí dostali vakcínu Kostaive, bolo 49 % mužov a 51 % žien, 99,6 % bolo Ázijcov a 0,4 % bolo opísaných ako „iná“ rasa. Priemerný vek populácie v čase očkovania bol 46,4 roka (vekové rozpätie 18 – 89 rokov).

Celkovým primárnym ukazovateľom účinnosti bola účinnosť vakcíny (VE) definovaná ako prvý výskyt virologicky potvrdeného ochorenia COVID-19 definovaného protokolom s nástupom medzi 36. dňom (7 dní po 2. dávke) a 92. dňom vrátane.

U účastníkov, u ktorých nebol zistený dôkaz infekcie SARS-CoV-2 pred 7 dňami po 2. dávke, bola účinnosť vakcíny proti potvrdenému ochoreniu COVID-19 najmenej 7 dní po 2. dávke 56,7 % (95 % interval spoľahlivosti: 48,8 % až 63,4 %). Počet prípadov ochorenia COVID-19 bol 200 v skupine s vakcínou Kostaive a 440 v skupine s placebom. V čase primárnej analýzy účinnosti boli účastníci sledovaní z hľadiska symptomatického ochorenia COVID-19 po dobu spolu 1 146 osoborokov v skupine s vakcínou Kostaive a po dobu spolu 1 120 osoborokov v skupine s placebom.

Informácie o vyhodnotení celkovej účinnosti vakcíny sú uvedené v tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2 Účinnosť vakcíny proti virologicky potvrdenému ochoreniu COVID-19 definovanému protokolom medzi 36. dňom a 92. dňom – modifikovaná populácia podľa zámeru liečby (mITT)

Podskupina	Kostaive	Placebo	VE % (95 % IS) ^a
Všetci účastníci			
N	7 762	7 696	56,7 (48,8 – 63,4)
Počet potvrdených prípadov ochorenia COVID-19, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Čas sledovania ^b (osoboroky)	1 146,2	1 120,2	

Zdraví účastníci vo veku ≥ 18 až < 60 rokov			
N	3 882	3 896	49,8 (37,8 – 59,5)
Počet potvrdených prípadov ochorenia COVID-19, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Čas sledovania ^b (osoboroky)	572,1	566,1	
Rizikovní účastníci vo veku ≥ 18 až < 60 rokov			
N	2 519	2 471	69,7 (57,6 – 78,3)
Počet potvrdených prípadov ochorenia COVID-19, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Čas sledovania ^b (osoboroky)	372,9	359,5	
Účastníci vo veku ≥ 60 rokov			
N	1 361	1 329	53,5 (26,8 – 70,5)
Počet potvrdených prípadov ochorenia COVID-19, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Čas sledovania ^b (osoboroky)	201,2	194,5	

Skratky: IS, interval spoľahlivosti; COVID-19, ochorenie spôsobené koronavírusom 2019; HR, pomer rizika; N, počet rizikových účastníkov; n, počet účastníkov s hlásenými prípadmi; RR, relatívne riziko; SARS-CoV-2, koronavírus 2 spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm; VE, účinnosť vakcíny.

mITT, modifikovaný zámer liečby (zahŕňa všetkých účastníkov, ktorí dostali všetky dávky skúšanej vakcíny požadované protokolom (Kostaive alebo placebo) až do času vyhodnotenia a ktorí nemali žiadny dôkaz o infekcii SARS-CoV-2 v 1. deň alebo do 7 dní po 2. očkovaní v skúšaní).

„Rizikovní účastníci“ boli definovaní ako osoby, ktoré sa považujú za osoby s vysokým rizikom vzniku závažného priebehu ochorenia COVID-19.

^a VE sa vypočíta o 1-HR z regresie z Coxovho modelu, ktorá sa upravuje pre rizikovú skupinu a región skúšajúceho pracoviska.

^b Čas sledovania sa vzťahuje na celkový čas ohrozenia osôb v rokoch pre daný ukazovateľ.

Účinnosť proti závažnému ochoreniu COVID-19

Účinnosť vakcíny Kostaive bola hodnotená na prevenciu virologicky potvrdeného závažného ochorenia COVID-19 vrátane smrti (tabuľka č. 3). Závažné ochorenie COVID-19 zahŕňalo niektoré z nasledujúcich: dychová frekvencia ≥ 30 za minútu, tepová frekvencia ≥ 125 za minútu, úroveň saturácie kyslíkom (SpO₂) ≤ 93 % na vzduchu v miestnosti na úrovni hladiny mora alebo parciálny tlak arteriálneho kyslíka (PO₂)/frakcionálne vdychovaný kyslík (FiO₂) < 300 mm Hg, respiračné zlyhanie (definované ako potreba kyslíka s vysokým prietokom, neinvazívna ventilácia, mechanická ventilácia alebo okysličenie mimotelovej membrány (ECMO)), šok (definovaný ako systolický krvný tlak < 90 mm Hg, diastolický krvný tlak < 60 mm Hg, alebo požiadavku na vazopresory), závažná akútna renálna, hepatická alebo neurologická dysfunkcia, prijatie na jednotku intenzívnej starostlivosti, smrť. Ukazovateľom bol prvý výskyt potvrdeného závažného ochorenia COVID-19 definovaného protokolom s nástupom medzi 36. a 92. dňom vrátane.

Tabuľka č. 3 Účinnosť vakcíny proti virologicky potvrdenému závažnému ochoreniu COVID-19 definovanému protokolom medzi 36. a 92. dňom – modifikovaná populácia podľa zámeru liečby (mITT)

Podskupina	Kostaive	Placebo	VE % (95 % IS) ^a
Všetci účastníci			
N	7 762	7 696	95,3 (80,5 – 98,9)
Počet potvrdených prípadov ochorenia COVID-19, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Čas sledovania ^b (osoboroky)	1 162,9	1 154,7	
Zdraví účastníci vo veku ≥ 18 až < 60 rokov			
N	3 882	3 896	100,0 (NE)
Počet potvrdených prípadov ochorenia COVID-19, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Čas sledovania ^b (osoboroky)	582,7	585,8	
Rizikovní účastníci vo veku ≥ 18 až < 60 rokov			

N	2 519	2 471	91,9 (37,9 – 98,9)
Počet potvrdených prípadov ochorenia COVID-19, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Čas sledovania ^b (osoboroky)	376,9	370,9	
Účastníci vo veku ≥ 60 rokov			
N	1 364	1 329	94,4 (58,2 – 99,3)
Počet potvrdených prípadov ochorenia COVID-19, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Čas sledovania ^b (osoboroky)	203,4	197,9	

Skratky: IS, interval spoľahlivosti; COVID-19, ochorenie spôsobené koronavírusom 2019; HR, pomer rizika; N, počet rizikových účastníkov; n, počet účastníkov s nahláseným prípadom; NE, neodhadovateľné; RR, relatívne riziko; SARS-CoV-2, koronavírus 2 spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm; VE, účinnosť vakcíny. mITT, modifikovaný zámer liečby (zahŕňa všetkých účastníkov, ktorí dostali všetky dávky skúšanej vakcíny požadované protokolom (Kostaive alebo placebo) až do času vyhodnotenia a ktorí nemali žiadny dôkaz o infekcii SARS-CoV-2 v 1. deň alebo do 7 dní po 2. očkovaní v skúšaní)

^a VE sa vypočíta o 1-HR z regresie z Coxovho modelu, ktorá sa upravuje pre rizikovú skupinu a región skúšajúceho pracoviska, alebo 1-RR, keď je počet potvrdených prípadov v skupine s vakcínou Kostaive 0.

^b Čas sledovania sa vzťahuje na celkový čas ohrozenia osôb v rokoch pre daný ukazovateľ.

Imunogenicitu u účastníkov vo veku 18 rokov a starších po posilňovacej dávke

Hodnotenie imunogenicity posilňovacej dávky je založené na výsledkoch štúdie ARCT-154-J01, ktorá sa uskutočnila v Japonsku a porovnávala imunitnú odpoveď po posilňovacej dávke vakcíny Kostaive (zapomeran) s porovnávacou vakcínou (tozinameran, BNT162b2) u dospelých jedincov, ktorí predtým absolvovali základnú očkovaciu schému, a dostali 1 posilňovaciu dávku povolených vakcín mRNA proti ochoreniu COVID-19. V tomto skúšaní sa imunogenicitu vyhodnotila pomocou vírusovo neutralizačného testu proti pôvodnému kmeňu SARS-CoV-2 a variantu omikron BA.4/5.

Primárnym cieľom štúdie ARCT-154-J01 bolo preukázať non-inferioritu vakcíny Kostaive v porovnaní s porovnávacou vakcínou z hľadiska pomeru geometrický priemer titrov protilátok (GMT) a rozdielu v miere sérovej odpovede (SRR) voči pôvodnému kmeňu SARS-CoV-2 v 29. deň po vakcinácii. V prípade, že sa dokáže non-inferiorita pre pôvodný kmeň, malo sa vykonať podobné testovanie pre variant omikron BA.4/5. Keď sa dokáže druhá non-inferiorita, testovala sa superiorita vakcíny Kostaive v porovnaní s porovnávacou vakcínou pre variant omikron BA.4/5. Dodatočné testovanie GMT do 12 mesiacov bolo vykonané na vyhodnotenie trvania protilátkovej odpovede.

Do štúdie bolo zaradených spolu 828 účastníkov a boli randomizovaní (v pomere 1 : 1) do skupiny s vakcínou Kostaive a skupiny s porovnávacou vakcínou. Priemerný vek v čase očkovania bol 45,7 roka (vekové rozpätie 18 – 77 rokov). Z 828 účastníkov, ktorí boli randomizovaní a dostali skúšanú vakcínu, bolo 759 účastníkov zaradených do súboru 1 podľa protokolu (PPS-1), analyzovanej skupiny pre primárny ukazovateľ imunogenicity.

Výsledky štúdie ARCT-154-J01 sú uvedené v tabuľke č. 4. Kostaive preukázal mesiac po vakcinácii non-inferioritu voči porovnávacjej vakcíne proti pôvodnému kmeňu SARS-CoV-2 a superioritu voči variantu omikron BA.4/5. Dlhodobejšie údaje o imunogenicitu ukázali, že pretrvávali neutralizujúce protilátky, pričom u oboch kmeňov bol zistený približne 2-násobne vyšší GMT pre vakcínu Kostaive v porovnaní s porovnávacou vakcínou 3, 6 a 12 mesiacov po vakcinácii.

Tabuľka č. 4 Súhrn imunitnej odpovede proti pôvodnému kmeňu SARS-CoV-2 a variantu omikron BA.4/5 do 12 mesiacov po podaní posilňovacej dávky

Kmeň	Časové obdobie Ukazovateľ	GMT/SRR (95 % IS)				Pomer GMT / Rozdiel SRR (95 % IS)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Porovnávacia vakcína*	
Pôvodný kmeň (Wuhan-Hu-1)	Pred vakcináciou GMT	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78, 1,13)

	1 mesiac GMT	385	5 641 (4 321, 7 363)	374	3 934 (2 993, 5 169)	1,43 ^b (1,26, 1,63)
	1 mesiac SRR	385	65,2 (60,2, 69,9)	374	51,6 (46,4; 56,8)	13,6 ^b (6,8; 20,5)
	3 mesiace GMT	369	5 928 (5 414, 6 491)	356	2 899 (2 648, 3 175)	2,04 ^c (1,80, 2,32)
	6 mesiacov GMT	332	4 119 (3 723, 4 557)	313	1 861 (1 667, 2 078)	2,21 ^c (1,91, 2,57)
	12 mesiacov GMT	272	3 396 (3 019, 3 821)	266	1 771 (1 532, 2 047)	1,92 ^c (1,59, 2,31)
Omikron BA.4/5	Pred vakcináciou GMT	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71, 1,26)
	1 mesiac GMT	385	2 551 (1 687, 3 859)	374	1 958 (1 281, 2 993)	1,30 ^d (1,07, 1,58)
	1 mesiac SRR	385	69,9 (65,0, 74,4)	374	58,0 (52,8, 63,1)	11,6 ^d (4,9, 18,3)
	3 mesiace GMT	369	1 892 (1 646, 2 175)	356	888 (764, 1 031)	2,13 ^c (1,74, 2,61)
	6 mesiacov GMT	332	1 119 (960, 1 305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78, 2,86)
	12 mesiacov GMT	272	881 (735, 1 057)	266	467 (376, 580)	1,89 ^c (1,42, 2,50)

Skratky: IS – interval spoľahlivosti; GMT – geometrický priemer titrov; SARS-CoV-2 – koronavírus spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm; SRR – miera sérovej odpovede.

Logaritmicky transformovaná hodnota titra neutralizačných protilátok pre 29. deň (1 mesiac) sa analyzovala použitím modelu analýzy kovariancie (ANCOVA). Pohlavie a obdobie od poslednej (3.) vakcinácie (< 5 mesiacov, ≥ 5 mesiacov) boli použité ako faktory vopred stanovené v protokole. GMT pri východiskovom stave, po 3, 6 a 12 mesiacoch nie sú upravené.

Ak je nameraný titer protilátok pod dolnou hranicou kvantifikácie, hodnota bola pripočítaná ako 1/2 kvantifikačnej hranice.

Sérová odpoveď je definovaná ako najmenej 4-násobné zvýšenie titrov neutralizujúcich protilátok po posilňujúcej dávke od východiskového titra alebo od polovice dolnej hranice kvantifikácie, ak je nezistiteľná pri východiskovom stave.

^a N = počet účastníkov s platnými výsledkami analýzy pre konkrétnu analýzu v danom čase odberu vzorky.

^b Vopred špecifikované kritériá boli splnené pre non-inferioritu: dolná hranica (LL) 95 % intervalu spoľahlivosti (IS) pre pomer GMT (Kostaive / porovnávací vakcína) presahuje 0,67 a LL 95 % IS pre rozdiel v SRR (Kostaive mínus porovnávací vakcína) presahuje -10 %. Testovanie superiority pre pôvodný kmeň nebolo vopred špecifikované. Analýza bola vykonaná podľa PPS-1.

^c Analýza bola vykonaná podľa PPS-1-ic, modifikovanej verzie z PPS-1, v ktorej boli účastníci s pozitívnym testom na nukleokapsidové protilátky vylúčení zo všetkých následných analýz imunogenicity.

^d Vopred špecifikované kritériá boli splnené pre non-inferioritu aj superioritu. Kritériá superiority: LL 95 % IS pre pomer GMT presahuje 1,0 a LL 95 % IS pre rozdiel SRR presahuje 0 %. Analýza bola vykonaná podľa PPS-1.

* Porovnávací vakcína: tozinameran (BNT162b2)

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Kostaive v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na prevenciu ochorenia COVID-19 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Celková toxicita

Štúdia celkovej toxicity s vakcínou Kostaive sa uskutočnila na králikoch (intramuskulárne podané celkovo 3 dávky, z ktorých každá prevyšovala ľudskú dávku, raz za 2 týždne).

Konzistentne so zápalovou odpoveďou sa pozorovali prechodné zvýšenie priemernej telesnej teploty (zvýšenie až o ~1,7 °C), zmeny v laboratórnych testoch (erytroidné zmeny v súlade so zníženou erytropoézou v dôsledku zápalu, minimálne alebo mierne znížený počet krvných doštičiek, minimálne zvýšený počet neutrofilov a/alebo monocytov, mierne alebo stredne zvýšený fibrinogén, a minimálne zvýšený globulín a/alebo minimálne znížený sérový albumín a zvýšený počet cytokínov v sére), ako aj zápalové nálezy v slezine, lymfatické uzliny (zvýšená bunkovosť lymfocytov).

Genotoxicita/karcinogenita

Nevykonal sa štúdie genotoxicity ani karcinogenity. Pre komponenty vakcíny (lipidy a mRNA) sa neočakáva genotoxický potenciál.

Reprodukčná toxicita

Reprodukčná a vývojová toxicita sa skúmala u králikov v kombinovanej štúdii fertility, embryofetálneho a postnatálneho vývinu, kde boli samice králikov intramuskulárne vakcinované pred párením a počas gravidity (podaných 5 dávok vakcíny, z ktorých každá presiahla ľudskú dávku, v období medzi 28 dní pred párením do 28. dňa gravidity). U zvierat-matiek bola po vakcinácii prítomná imunitná odpoveď prostredníctvom protilátok proti SARS-CoV-2 počas obdobia pred párením až po koniec štúdie, pričom neutralizujúce protilátky boli prítomné aj u plodov a mláďat, čo naznačuje prenos protilátok zvierat-matiek placentou.

Nevyskytli sa žiadne účinky na samičiu fertilitu, graviditu alebo embryofetálny vývoj alebo vývoj mláďat súvisiace s vakcínou. Nie sú dostupné žiadne údaje pre vakcínu Kostaive týkajúce sa vylučovania vakcíny do mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Di(pentadekan-8-yl)-4,4'-((((3-(dimetylamino)propyl)tio)karbonyl)azanediyl)dibutykrát (ATX-126)

Cholesterol

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (DSPC)

1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-metoxypolyetylén-2000 (PEG2000-DMG)

Sacharóza

Sorbát draselný

Chlorid sodný

Trometamol

Poloxamér 188 (obsahuje antioxidant butylovaný hydroxytoluén)

6.2 Inkompatibility

Ak sa nevykonali žiadne štúdie kompatibility, táto vakcína sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky pri teplote -15 °C až -25 °C.

Injekčné liekovky sa môžu pred rekonštitúciou uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) až 4 hodiny.

Rekonštituovaný liek

Rekonštituovaná injekčná liekovka s vakcínou sa po príprave musí pred podaním uchovávať v chladničke alebo pri izbovej teplote (2 °C až 25 °C) a musí sa podať do 6 hodín od počiatočného prepichnutia zátky injekčnej liekovky.

Po rozmrazení alebo rekonštituovaní sa vakcína nesmie opakovane zmraziť.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 6 hodín pri teplote 2 °C až 25 °C a zahŕňa počas tejto doby aj prepravu. Z mikrobiologického hľadiska sa po prepichnutí zátky injekčnej liekovky na rekonštitúciu vakcíny môže vakcína uchovávať maximálne 6 hodín v chladničke alebo pri izbovej teplote (2 °C až 25 °C). Používateľ zodpovedá za iné časy a podmienky uchovávania počas používania.

Rekonštituovaná vakcína sa musí zlikvidovať po 6 hodinách.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v mrazničke pri teplote -15 °C až -25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení a rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma) a odklápacím plastovým viečkom s uzáverom (hliníkový krimpovací uzáver).

Každá viacdávková injekčná liekovka obsahuje 16 dávok po 0,5 ml; pozri časť 6.6.

Veľkosť balenia: 20 viacdávkových injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na zaobchádzanie

Vakcínu musí pripraviť zdravotnícky pracovník pomocou aseptického postupu na zabezpečenie sterility pripravenej disperzie.

Na rekonštitúciu používajte IBA 10 ml sterilného 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného alebo ekvivalent.

Po rekonštitúcii je vakcína biela až sivobiela opalizujúca suspenzia (pH: 7,5 – 8,5); osmolalita: 300 – 400 mOsm/kg.

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 16 dávok po 0,5 ml.

Do injekčných striekačiek na jednorazové použitie natiahnite 0,5 ml vakcíny.

- Každá dávka musí obsahovať 0,5 ml rekonštituovanej disperzie na injekciu.
- Ak množstvo vakcíny, ktoré zostalo v injekčnej liekovke, nie je dostatočné na podanie plnej dávky 0,5 ml, zvyšok nepodávajte. Namiesto toho zlikvidujte injekčnú liekovku a všetok zvyšný objem.
- Prebytočná vakcína z viacerých injekčných liekoviek sa nesmie zoskupovať.
- Po príprave sa naplnené injekčné striekačky musia pred podaním uchovávať v chladničke alebo pri izbovej teplote (2 °C až 25 °C) (vrátane prepravy počas tohto času) a musia sa podať do 6 hodín od prvého prepichnutia zátky injekčnej liekovky.
- Rekonštituovaná vakcína sa musí zlikvidovať po 6 hodinách.

Príprava jednotlivých dávok Kostaive prášku a disperzného prostredia na injekčnú suspenziu

KROK A. Vizuálna kontrola a vyrovnávanie teploty injekčných liekoviek

1. Injekčnú liekovku nechajte aspoň jednu hodinu ohriať na izbovú teplotu. Injekčné liekovky sa môžu pred rekonštitúciou uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) až 4 hodiny.
2. Vizuálne skontrolujte, či nedošlo k zmene sfarbenia a hrubému poškodeniu uzáveru nádoby (napr. praskliny, kúsky skla, uvoľnené uzávery, chýbajúce zátky atď.).
 - Injekčná liekovka musí obsahovať biele/sivobiele pevné častice.

NEPOUŽÍVAJTE, ak došlo k poškodeniu obalu alebo iným poškodeniam.

NEPOUŽÍVAJTE, ak je neprepichnutá injekčná liekovka pri izbovej teplote dlhšie ako 4 hodiny.

KROK B. Pridanie fyziologického roztoku do vakcíny

1. Rekonštitúcia by sa mala vykonať ihneď po úplnom vyrovnaní teploty.
2. Pripravte 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného (fyziologický roztok). Pomocou novej sterilnej injekčnej striekačky s objemom 10 ml a ihly veľkosti 23 G odoberte 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
3. Odstráňte odklápacie viečko z injekčnej liekovky.
4. Na uzáver liekovky použite alkoholový tampón.

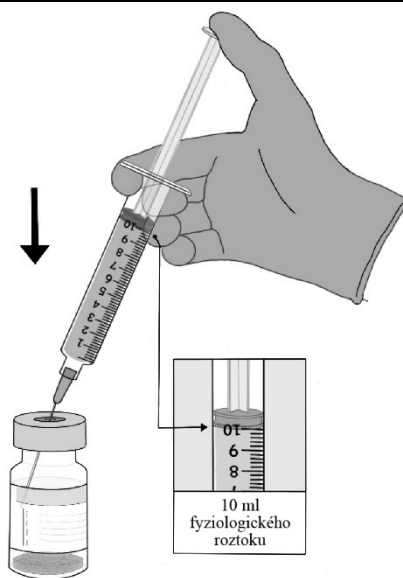
Na zabezpečenie pridania 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa striekačka nemá vyberať z injekčnej liekovky počas 5. – 8. kroku.

5. Prepichnete zátku ihlou injekčnej striekačky s fyziologickým roztokom.

- Zaznamenajte dátum a čas prvého prepichnutia zátky a čas, kedy sa má vakcína zlikvidovať. (Upozorňujeme, že vakcína sa musí podať do 6 hodín od tohto prepichnutia zátky.)

6. Pomaly pridávajte polovicu (5 ml) 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky pozdĺž bočnej steny.
7. Tlak v injekčnej liekovke vyrovnajte natiahnutím približne 3 ml vzduchu z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky s fyziologickým roztokom, pričom ihlu držte nad kvapalinou.
8. Pri druhom a treťom pridaní 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného pridajte 2 až 3 ml, pričom nasmerujte prítok roztoku na vnútornú stenu injekčnej liekovky s liekom.

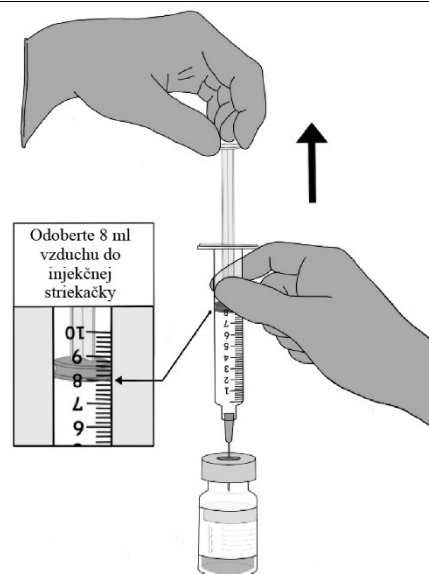
- Tlak v injekčnej liekovke vyrovnávajte po každom pridaní a z injekčnej liekovky odstráňte vzduch pomocou injekčnej striekačky s fyziologickým roztokom. Podľa potreby opakujte kroky na dokončenie pridania všetkých 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Nepridávajte viac ako 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).



Príprava jednotlivých dávok Kostaive prášku a disperzného prostredia na injekčnú suspenziu

KROK C. Vyrovnávanie tlaku v injekčnej liekovke

1. Po pridaní 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného vyrovnajte tlak pred vybratím ihly z injekčnej liekovky a to natiahnutím 8 ml vzduchu do prázdnej injekčnej striekačky s fyziologickým roztokom.
2. Dávajte pozor, aby poloha ihly bola nad roztokom (aby ste neúmyselne nevytiahli rekonštituovanú vakcínu).
3. Vyberte prázdnu injekčnú striekačku s fyziologickým roztokom a ihlu z injekčnej liekovky a zlikvidujte ich.



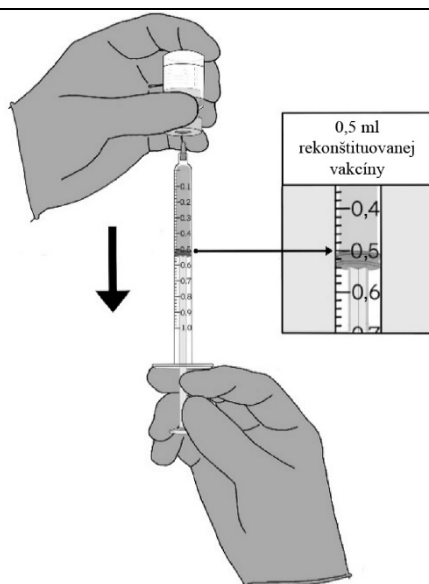
KROK D. Zmiešanie a vizuálna kontrola rekonštituovanej vakcíny

1. Injekčnú liekovku jemne prevracajte opakovaným preklápaním po dobu najmenej 1 minúty, kým sa pevná látka úplne nerozpustí.
 - Nepretrepávajte ani nepremiešavajte.
 - Zabráňte peneniu a napeneniu.
2. Vizuálne skontrolujte, či v injekčnej liekovke s vakcínou nie sú častice a či nie je sfarbená. Kvapalina by mala byť biela až sivobiela opalizujúca suspenzia.
 - NEPOUŽÍVAJTE, ak spozorujete častice alebo zmenu sfarbenia.
3. Rekonštituovaná injekčná liekovka alebo naplnené injekčné striekačky sa musia pred podaním uchovávať v chladničke alebo pri izbovej teplote (2 °C až 25 °C) a musia sa použiť do 6 hodín od prvého prepichnutia zátky.



KROK E. Príprava injekčnej striekačky

1. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky s objemom 1 ml odoberte 0,5 ml vakcíny a uistite sa, že sa v nej nenachádzajú žiadne vzduchové bubliny.
2. Zaznamenajte dátum a čas prvého prepichnutia zátky.
 - Každá naplnená injekčná striekačka sa použije na jednu dávku.
 - Naplnené injekčné striekačky pred podaním uchováajte v chladničke alebo pri izbovej teplote (2 °C až 25 °C).
 - Každá injekčná striekačka sa má použiť čo najskôr, ale musí sa použiť do 6 hodín od prvého prepichnutia zátky.



Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1873/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. február 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

- **Oficiálne uvoľnenie šarže**

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Kostaive prášok na injekčnú disperziu
Vakcína sa-mRNA proti ochoreniu COVID-19
zapomeran

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 16 dávok po 0,5 ml.
Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 5 mikrogramov zapomeranu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: lipid ATX-126, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-metoxypolyetylén glykol-2000 (PEG2000 DMG), sacharóza, sorbát draselný, chlorid sodný, trometamol, poloxamér 188.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčnú disperziu
20 viacdávkových injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intramuskulárne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorené injekčné liekovky uchovávajúte v mrazničke pri teplote -15 °C až -25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po rekonštitúcii uchovávajúte vakcínu pri teplote 2 °C až 25 °C a **spotrebujte ju do 6 hodín.**

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1873/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA VIACDÁVKOVEJ INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kostaive prášok na injekčnú disperziu
Vakcína sa-mRNA proti ochoreniu COVID-19
zapomeran

i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Intramuskulárna injekcia

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

16 dávok po 0,5 ml po rekonštitúcii

6. INÉ

Dátum/čas likvidácie:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kostaive prášok na injekčnú disperziu Vakcína sa-mRNA proti ochoreniu COVID-19 zapomeran

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete túto vakcínu, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kostaive a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú vakcínu Kostaive
3. Ako sa Kostaive podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kostaive
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kostaive a na čo sa používa

Kostaive je vakcína, ktorá pomáha chrániť dospelých vo veku 18 rokov a starších pred ochorením COVID-19 spôsobeným SARS-CoV-2.

Kostaive účinkuje tak, že pripravuje telo, aby sa bránilo pred ochorením COVID-19. Obsahuje molekulu nazývanú sa-mRNA, ktorá obsahuje pokyny na vytváranie kópií „spike“ proteínu. Ide o proteín na povrchu vírusu SARS-CoV-2, ktorý vírus potrebuje na vstup do buniek tela.

Keď je človeku podaná vakcína, niektoré jeho bunky si prečítajú pokyny molekuly sa-mRNA a dočasne vytvoria „spike“ proteín. Imunitný systém človeka potom proteín rozpozná ako cudzí a vytvorí protilátky a aktivuje T-bunky (biele krvinky), aby ho napadli.

Ak sa neskôr človek dostane do kontaktu s vírusom SARS-CoV-2, jeho imunitný systém ho rozpozná a bude pripravený telo pred ním brániť.

Keďže Kostaive neobsahuje vírus na tvorbu imunity, nemôže u vás spôsobiť ochorenie COVID-19.

Použitie tejto vakcíny musí byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú vakcínu Kostaive

Vakcína sa nesmie podať

- ak ste alergický na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tejto vakcíny (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú vakcínu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste v minulosti mali závažnú alergickú reakciu alebo ťažkosti s dýchaním po akomkoľvek inom očkovaní alebo po podaní vakcíny Kostaive,
- pociťujete nervozitu v súvislosti s priebehom očkovania alebo ste niekedy omdleli po podaní akejkoľvek injekcie,
- máte vysokú horúčku alebo závažnú infekciu, ak máte miernu horúčku alebo infekciu horných dýchacích ciest, ako napríklad prechladnutie, môžete byť očkovaný,
- máte problém spôsobujúci krvácanie, ľahko sa vám tvoria modriny alebo používate liek na prevenciu tvorby krvných zrazenín,
- máte oslabený imunitný systém, napríklad z dôvodu ochorenia ako je infekcia HIV alebo užívate lieky ako sú kortikosteroidy, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém.

Ak sa vás týka niektorý z vyššie uvedených prípadov (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám podajú vakcínu Kostaive.

Po vakcinácii inými vakcínami proti ochoreniu COVID-19 existuje zvýšené riziko myokarditídy (zápal srdcového svalu) a perikarditídy (zápal výstelky mimo srdca). Tieto ochorenia sa môžu vyvinúť už do niekoľkých dní po očkovaní a vyskytnú sa najmä počas prvých 14 dní. Po očkovaní máte venovať pozornosť prejavom myokarditídy a perikarditídy, ako je napríklad dýchavičnosť, palpitácie (búšenie srdca) a bolesť v hrudníku, a v prípade ich výskytu okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Deti a dospievajúci

Kostaive sa neodporúča podávať deťom mladším ako 18 rokov. V súčasnosti nie je dost' dostupných informácií o používaní vakcíny Kostaive u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Kostaive

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky alebo ste nedávno dostali nejakú inú vakcínu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Kostaive sa môže podať v rovnakom čase ako vakcína proti chrípke.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako vám podajú túto vakcínu.

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití tejto vakcíny u gravidných žien.

Kostaive sa môže podávať počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektoré z vedľajších účinkov vakcíny Kostaive uvedené v časti 4 (Možné vedľajšie účinky) môžu dočasne

ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Počkajte, kým nevymiznú akékoľvek účinky vakcíny, a až potom môžete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Kostaive obsahuje draslík a sodík

Táto vakcína obsahuje menej ako 1 mmol draslíka (39 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka. Táto vakcína obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Kostaive podáva

Kostaive sa podáva ako jedna injekcia 0,5 ml do svalu nadlaktia.

Ak ste boli v minulosti očkovaný vakcínou proti ochoreniu COVID-19, mali by ste dostať dávku vakcíny Kostaive najmenej 5 mesiacov po poslednej dávke.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia vakcíny Kostaive, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky: môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10 000 ľudí

- anafylaxia (náhla, závažná alergická reakcia s príznakmi vrátane ťažkostí s dýchaním, opuch, točenie hlavy, rýchly tep srdca, potenie a strata vedomia)

Ak sa u vás vyskytne niektorý z príznakov anafylaxie, **okamžite** vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek iný vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Môžu medzi ne patriť:

Veľmi časté vedľajšie účinky: môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť v mieste podania injekcie,
- citlivosť v mieste podania injekcie,
- pocit únavy (únava),
- zimnica,
- horúčka,
- bolesť kĺbov (artralgia),
- bolesť svalov (myalgia),
- bolesť hlavy,
- pocit závratu.

Časté vedľajšie účinky: môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10 osôb

- hnačka,
- nevoľnosť (nauzea),
- vracanie,
- stvrdnutie kože v mieste podania injekcie,
- opuch v mieste podania injekcie,
- sčervenanie v mieste podania injekcie,
- svrbenie kože v mieste podania injekcie.

Menej časté vedľajšie účinky: môžu sa vyskytnúť najviac u 1 zo 100 ľudí

- alergické reakcie (žihľavka a/alebo vyrážka).

Neznáma frekvencia

- nízke hladiny neutrofilov (jedného druhu bielych krviniek).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tejto vakcíny.

5. Ako uchovávať Kostaive

Túto vakcínu uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nasledujúce informácie o uchovávaní, expirácii, používaní a zaobchádzaní s vakcínou sú určené pre zdravotníckych pracovníkov.

Nepoužívajte túto vakcínu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky uchovávajúte v mrazničke pri teplote -15 °C až -25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Injekčné liekovky sa môžu pred rekonštitúciou uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) až 4 hodiny.

Po príprave sa rekonštituovaná injekčná liekovka alebo naplnené injekčné striekačky musia pred podaním (aj počas prepravy) uchovávať v chladničke alebo pri izbovej teplote (2 °C až 25 °C) a musia sa podať do 6 hodín od prvého prepichnutia zátky lieku.

S injekčnými liekovkami s vyrovnanou teplotou je možné manipulovať pri svetelných podmienkach v miestnosti.

Po rozmrazení alebo rekonštituovaní sa vakcína nesmie opakovane zmraziť.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kostaive obsahuje

- Liečivo je samozosilňujúca mediátorová RNA (sa-mRNA) nazývaná zapomeran.
- Toto je viacdávková injekčná liekovka, ktorá po rekonštitúcii obsahuje 16 dávok po 0,5 ml.
- Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 5 mikrogramov zapomeranu (zapuzdreného v lipidových nanočasticiach).
- Ďalšie zložky sú: di(pentadecan-8-yl)-4,4'(((3(dimetylamino)propyl)tio)karbonyl)azanediyl)dibutyrát (ATX-126), cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-metoxypolyetylén glykol-2000 (PEG2000 DMG), sacharóza, sorbát draselný, chlorid sodný, trometamol a poloxamér 188 (obsahuje antioxidant butylovaný hydroxytoluén).
Pozri časť 2 „Kostaive obsahuje draslík a sodík“.

Ako vyzerá Kostaive a obsah balenia

Kostaive je biely až sivobiely lyofilizovaný prášok/koláč dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom.

Po rekonštitúcii je vakcína biela až sivobiela opalizujúca suspenzia (pH: 7,5 – 8,5). Každá injekčná liekovka obsahuje 16 dávok po 0,5 ml.

Veľkosť balenia: 20 viacdávkových injekčných liekoviek

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Jedna dávka 0,5 ml.

Jednotlivcom, ktorí boli v minulosti očkovaní vakcínou proti ochoreniu COVID-19, sa má Kostaive podať najmenej 5 mesiacov po poslednej dávke.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pokyny na zaobchádzanie

Vakcínu Kostaive musí pripraviť zdravotnícky pracovník pomocou aseptického postupu na zabezpečenie sterility pripravenej disperzie.

- Na rekonštitúciu používajte IBA 10 ml sterilného 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného.

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 16 dávok po 0,5 ml.

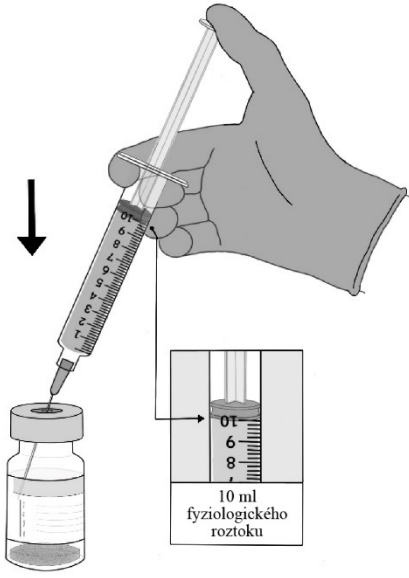
Do injekčných striekačiek na jednorazové použitie natiahnite 0,5 ml vakcíny.

- Každá dávka musí obsahovať 0,5 ml rekonštituovanej vakcíny Kostaive.
- Ak množstvo vakcíny, ktoré zostalo v injekčnej liekovke, nie je dostatočné na podanie plnej dávky 0,5 ml, zvyšok nepodávajte. Namiesto toho zlikvidujte injekčnú liekovku a všetok zvyšný objem.
- Nezokupujte prebytočnú vakcínu z viacerých injekčných liekoviek.
- Po príprave sa naplnené injekčné striekačky musia pred podaním uchovávať v chladničke alebo pri izbovej teplote (2 °C až 25 °C) (vrátane prepravy počas tohto času) a musia sa podať do 6 hodín od prvého prepichnutia zátky injekčnej liekovky.
- Rekonštituovaná vakcína sa musí zlikvidovať po 6 hodinách.

Príprava jednotlivých dávok Kostaive prášku a disperzného prostredia na injekčnú suspenziu

KROK A. Vizualná kontrola a vyrovňovanie teploty injekčných liekoviek

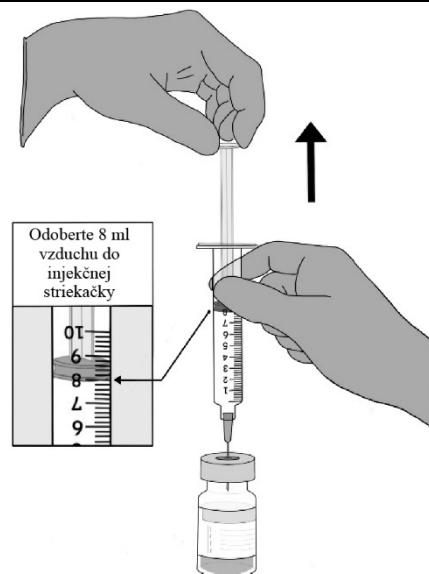
1. Injekčnú liekovku nechajte aspoň jednu hodinu ohriať na izbovú teplotu. Injekčné liekovky sa môžu pred rekonštitúciou uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) až 4 hodiny.
2. Vizualne skontrolujte, či nedošlo k zmene sfarbenia a hrubému poškodeniu uzáveru nádoby (napr. praskliny, kúsky skla, uvoľnené uzávery, chýbajúce zátky atď.).

• Injekčná liekovka musí obsahovať biele/sivobiele pevné častice. NEPOUŽÍVAJTE, ak došlo k poškodeniu obalu alebo iným poškodeniam. NEPOUŽÍVAJTE, ak je neprepichnutá injekčná liekovka pri izbovej teplote dlhšie ako 4 hodiny.	
KROK B. Pridanie fyziologického roztoku do vakcíny 1. Rekonštitúcia by sa mala vykonať ihneď po úplnom vyrovnaní teploty. 2. Pripravte 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného (fyziologický roztok). Pomocou novej sterilnej injekčnej striekačky s objemom 10 ml a ihly veľkosti 23 G odoberte 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). 3. Odstráňte odklápacie viečko z injekčnej liekovky. 4. Na uzáver liekovky použite alkoholový tampón. Na zabezpečenie pridania 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa striekačka nemá vyberať z injekčnej liekovky počas 5. – 8. kroku. 5. Prepichnete zátku ihlou injekčnej striekačky s fyziologickým roztokom. • Zaznamenajte dátum a čas prvého prepichnutia zátky a čas, kedy sa má vakcína zlikvidovať. (Upozorňujeme, že vakcína sa musí podať do 6 hodín od tohto prepichnutia zátky.) 6. Pomaly pridávajte polovicu (5 ml) 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky pozdĺž bočnej steny. 7. Tlak v injekčnej liekovke vyrovnajte natiahnutím približne 3 ml vzduchu z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky s fyziologickým roztokom, pričom ihlu držte nad kvapalinou. 8. Pri druhom a treťom pridaní 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného pridajte 2 až 3 ml, pričom nasmerujte prietok roztoku na vnútornú stenu injekčnej liekovky s liekom. • Tlak v injekčnej liekovke vyrovnávajte po každom pridaní a z injekčnej liekovky odstráňte vzduch pomocou injekčnej striekačky s fyziologickým roztokom. Podľa potreby opakujte kroky na dokončenie pridania všetkých 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Nepridávajte viac ako 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).	

Príprava jednotlivých dávok prášku Kostaive 5 mikrogramov/dávku (0,5 ml) na injekčnú dispenziu

KROK C. Vyrovnávanie tlaku v injekčnej liekovke

1. Po pridaní 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného vyrovnajte tlak pred vybratím ihly z injekčnej liekovky a to natiahnutím 8 ml vzduchu do prázdnej injekčnej striekačky s fyziologickým roztokom.
2. Dávajte pozor, aby poloha ihly bola nad roztokom (aby ste neúmyselne nevytiahli rekonštituovanú vakcínu).
3. Vyberte prázdnu injekčnú striekačku s fyziologickým roztokom a ihlu z injekčnej liekovky a zlikvidujte ich.



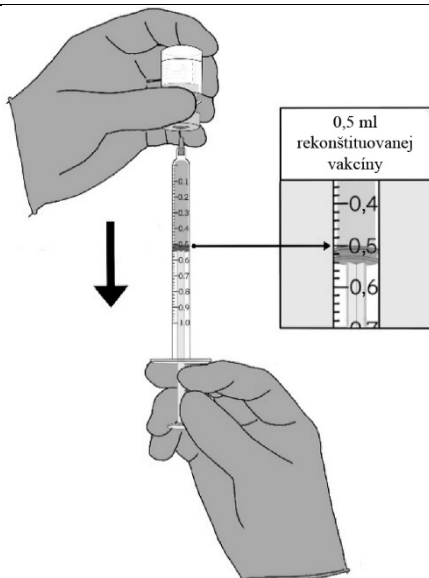
KROK D. Zmiešanie a vizuálna kontrola rekonštituovanej vakcíny

1. Injekčnú liekovku jemne prevracajte opakovaným preklápaním po dobu najmenej 1 minúty, kým sa pevná látka úplne nerozpustí.
 - Nepretrepávajte ani nepremiešavajte.
 - Zabráňte peneniu a napeneniu.
2. Vizuálne skontrolujte, či v injekčnej liekovke s vakcínou nie sú častice a či nie je sfarbená. Kvapalina by mala byť biela až sivobiela opalizujúca suspenzia.
 - NEPOUŽÍVAJTE, ak spozorujete častice alebo zmenu sfarbenia.
3. Rekonštituovaná injekčná liekovka alebo naplnené injekčné striekačky sa musia pred podaním uchovávať v chladničke alebo pri izbovej teplote (2 °C až 25 °C) a musia sa použiť do 6 hodín od prvého prepichnutia zátky.



KROK E. Príprava injekčnej striekačky

1. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky s objemom 1 ml odoberte 0,5 ml vakcíny a uistite sa, že sa v nej nenachádzajú žiadne vzduchové bubliny.
2. Uistite sa, že sa v nej nenachádzajú žiadne vzduchové bubliny.
3. Zaznamenajte dátum a čas prvého prepichnutia zátky.
 - Každá naplnená injekčná striekačka sa použije na jednu dávku.
 - Naplnené injekčné striekačky pred podaním uchováajte v chladničke alebo pri izbovej teplote (2 °C až 25 °C).
 - Každá injekčná striekačka sa má použiť čo najskôr, ale musí sa použiť do 6 hodín od prvého prepichnutia zátky.



Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.