

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Kostaive prašek za disperzijo za injiciranje
sa-mRNK cepivo proti COVID-19

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

To je večodmerna viala, ki jo je treba pred uporabo rekonstituirati.

Ena viala po rekonstituciji z 10 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje vsebuje 16 odmerkov po 0,5 ml; glejte poglavji 4.2 in 6.6.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje 5 mikrogramov zapomerana, samo-pomnoževalne informacijske RNK COVID-19 (ang. *self-amplifying messenger RNA*, sa-mRNA) (inkapsulirane v lipidnih nanodelcih).

Zapomeran je enoverižni replikon sa-mRNK s kapico na 5' koncu, proizveden z uporabo *in vitro* transkripcije brez celic iz ustreznih matričnih DNK, ki kodirajo replikazo in glikoprotein bodice predhodnega seva SARS-CoV-2 z mutacijo D614G.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za disperzijo za injiciranje

Bela do belkasta liofilizirana pogača ali prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Kostaive je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje covid-19, ki ga povzroča virus SARS-CoV-2 pri posameznikih, starih 18 let in več.

To cepivo je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

En 0,5-mililitrski odmerek.

Posameznikom, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Kostaive dati vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku.

Hudo imunokompromitirani odrasli

Hudo imunokompromitiranim posameznikom je mogoče v skladu z uradnimi priporočili dati dodatne odmerke (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Kostaive pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Pri osebah, starih ≥ 60 let, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Način uporabe

Cepivo Kostaive je treba dati intramuskularno po rekonstituciji (glejte poglavje 6.6).

Prednostno mesto za intramuskularno injiciranje je deltoidna mišica nadlahti.

Priporoča se uporaba igle, katere dolžina je primerna za intramuskularno injiciranje.

Cepiva se ne sme injicirati intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Cepiva se ne sme mešati z drugimi cepivi ali zdravili v isti injekcijski brizgi.

Za previdnostne ukrepe, ki jih je treba sprejeti pred in po dajanju cepiva, glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede rekonstitucije cepiva pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega cepiva.

Preobčutljivost in anafilaksija

Pri cepivu Kostaive so poročali o primerih preobčutljivosti, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). V primeru anafilaktične reakcije po dajanju cepiva morata biti vedno na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor.

Po cepljenju je priporočljivo natančno opazovanje vsaj 15 minut. Nadaljnjih odmerkov cepiva ni dovoljeno dajati osebam, ki so po predhodnem odmerku cepiva Kostaive doživele anafilaksijo.

Miokarditis in perikarditis

Po cepljenju z nekaterimi drugimi cepivi proti COVID-19 so opazili povečano tveganje za miokarditis in perikarditis. Ti bolezni se lahko razvijeta v nekaj dneh, običajno pa se pojavita v obdobju 14 dni. Pogosteje so ju opazili pri mlajših moških.

Zdravstveni delavci morajo biti pozorni na znake in simptome miokarditisa in perikarditisa. Prejemnike cepiva (vključno s starši ali skrbniki) je treba opozoriti, da morajo ob pojavu simptomov, ki kažejo na miokarditis ali perikarditis, takoj poiskati zdravniško pomoč.

Reakcije, povezane s tesnobo

Reakcije, povezane s tesnobo, vključno z vazovagalnimi reakcijami (sinkopo), hiperventilacijo ali reakcijami, povezanimi s stresom, se lahko v povezavi s cepljenjem pojavijo kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo. Vzpostavljeni morajo biti postopki za preprečevanje poškodb zaradi omedlevice.

Sočasna bolezen

Cepljenje je treba prestaviti pri posameznikih s hudimi akutnimi vročinskimi stanji ali akutno okužbo. Prisotnost blažje okužbe in/ali nizke telesne temperature ne zahteva preložitve cepljenja.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Kot pri drugih intramuskularnih injekcijah je treba cepivo previdno dajati pri posameznikih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, ali pri posameznikih s trombocitopenijo ali katero koli motnjo koagulacije (kot je hemofilija), saj se lahko po intramuskularni uporabi pri teh posameznikih pojavijo krvavitve ali modrice.

Imunokompromitirani posamezniki

Učinkovitost in varnost cepiva nista bili ocenjeni pri imunokompromitiranih posameznikih, vključno s posamezniki z znano diagnozo virusa humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali posameznikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost cepiva Kostaive je lahko pri imunokompromitiranih posameznikih manjša.

Omejitve učinkovitosti cepiva

Kot pri vsakem cepivu tudi cepljenje s cepivom Kostaive morda ne bo zaščitilo vseh prejemnikov cepiva. Nekateri posamezniki morda ne bodo popolnoma zaščiteni do 7 dni po cepljenju.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Kalij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez kalija“.

Natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepivo Kostaive se lahko daje sočasno s sezonskim cepivom proti gripi.

Različna cepiva za injiciranje je treba dati na različnih mestih injiciranja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi cepiva Kostaive pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

O uporabi cepiva Kostaive med nosečnostjo je treba razmisliti le, če potencialne koristi prevladajo nad morebitnimi tveganji za mater in plod.

Dojenje

Učinkov na dojenega novorojenčka/dojenčka ni pričakovati, saj je sistemska izpostavljenost doječe matere cepivu Kostaive zanemarljiva. Cepivo Kostaive se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kostaive nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu pa lahko nekateri neželeni učinki, omenjeni v poglavju 4.8, začasno vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Serijsko primarnega cepljenja

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 10\%$) po 1. odmerku ali 2. odmerku so bolečina na mestu injiciranja (49,1 %), občutljivost na mestu injiciranja (49,0 %), utrujenost (42,3 %), glavobol (35,4 %), mialgija (30,1 %), mrzlica (28,5 %), artralgijska (27,2 %), omotica (20,1 %) in pireksija (10,8 %). Večina neželenih učinkov je bila blagih, izzveneli pa so v nekaj dneh po cepljenju. Poročali so o enem primeru anafilaksije, ki je povezan s cepivom Kostaive (glejte poglavje 4.4).

Poživitveni odmerek

Splošni varnostni profil udeležencev, ki so prejeli poživitveni odmerek cepiva Kostaive, je bil podoben kot pri 2 odmerkih (serijsko primarnega cepljenja).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Spodaj predstavljeni varnostni profil temelji na podatkih iz 2 kliničnih študij:

- Študija ARCT-154-01, ki je bila izvedena za oceno varnosti, imunogenosti in učinkovitosti režima dveh odmerkov cepiva Kostaive, ki je vključevala udeležence, stare 18 let in več, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva Kostaive ($N = 8.807$).
- Študija ARCT-154-J01, ki je bila izvedena za oceno varnosti in imunogenosti po poživitveni imunizaciji. V tej študiji so en sam odmerek cepiva Kostaive dali udeležencem, starim 18 let ali več ($N = 420$), ki so vsaj 3 mesece pred vključitvijo prejeli 3 odmerke dovoljenih cepiv mRNA proti COVID-19.

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi študijami, so navedeni v naslednjih kategorijah pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\,000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica 1 Neželeni učinki

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Takojšnje in zapoznele preobčutljivostne reakcije (npr.	Občasni

	izpuščaj, urtikarija, alergijski dermatitis) Anafilaksija	Zelo redki
Bolezni živčevja	Glavobol Omotica	Zelo pogosti Zelo pogosti
Bolezni prebavil	Driska Slabost Bruhanje	Pogosti Pogosti Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Artralgija Mialgija	Zelo pogosti Zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Bolečina na mestu injiciranja Občutljivost na mestu injiciranja Utrujenost/slabo počutje Mrzlica Pireksija Oteklina na mestu injiciranja Otrdelost na mestu injiciranja Eritem na mestu injiciranja Srbečica na mestu injiciranja	Zelo pogosti Zelo pogosti Zelo pogosti Zelo pogosti Zelo pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti
Raziskave	Zmanjšano število nevtrofilcev ^a	Neznana pogostnost

^a Zmanjšanje števila nevtrofilcev, ki so ga opazili pri udeležencih kliničnega preskušanja, je bilo prehodno in klinično asimptomatsko.

Sočasno dajanje s sezonskim cepivom proti gripi

Študija ARCT-2303-01 je bila izvedena za oceno varnosti in imunogenosti enkratnega poživitvenega odmerka cepiva Kostaive, ki je bil uporabljen sočasno s sezonskim cepivom proti gripi pri udeležencih, starih od 18 do < 65 let (N = 403), in pri udeležencih, starih 65 let in več (N = 99). O reakcijah po cepljenju so podobno pogosto poročali udeleženci, ki so prejeli cepivo Kostaive sočasno s cepivom proti gripi ali samo cepivo Kostaive, brez povečanja intenzivnosti lokalnih ali sistemskih neželenih učinkov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se priporočata spremljanje vitalnih funkcij in morebitno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva, cepiva proti COVID-19, cepivo na osnovi RNK, oznaka ATC: J07BN01

Mehanizem delovanja

Cepivo Kostaive je sestavljeno iz samo-pomnoževalne mRNK, ki kodira protein bodice SARS-CoV-2, enkapsulirane v lipidne nanodelce. Samo-pomnoževalna mRNK je zasnovana za proizvodnjo dodatnih kopij mRNK v gostiteljskih celicah po intramuskularnem injiciranju, s čimer se doseže izboljšana ekspresija antigena proteina bodice. Ta povzroči imunske odzive nevtralizirajočega protitelesa in celic na antigen bodice, kar prispeva k zaščiti pred COVID-19. Postopek samo-pomnoževanja mRNK je prehodni in ne ustvarja kužnih delcev.

Klinična učinkovitost

Študija ARCT-154-01 je bila randomizirana, nadzorovana, za opazovalce slepa, multicentrična klinična študija, ki je bila v Vietnamu pri udeležencih, starih 18 let in več, izvedena v času, ko je bila prevladujoča različica delta.

Učinkovitost je bila ocenjena v naboru analize mITT, vključno s 15 458 udeleženci, od katerih jih je 7762 prejelo cepivo Kostaive (zapomeran), 7696 pa placebo.

Randomizacija je bila stratificirana glede na starost (<60 ali ≥60 let), pri udeležencih <60 let pa glede na tveganje za hudo COVID-19 (udeleženci z astmo, rakom, cerebrovaskularnimi boleznimi, kroničnimi boleznimi ledvic/jeter/pljuč, cistično fibrozo, sladkorno boleznijo tipa 1 ali 2, srčno-žilnimi boleznimi, duševnimi boleznimi, kajenjem, pljučno fibrozo, Downovim sindromom, debelostjo, srpastocelično krizo ali motnjo zlorabe drog). Za vse udeležence, stare ≥60 let, se je štelo, da so izpostavljeni visokemu tveganju za hudo COVID-19. Med udeleženci, ki so prejeli cepivo Kostaive, jih je 5,5 % (n = 485) imelo pomembne osnovne bolezni, vključno s srčno-žilnimi boleznimi, sladkorno boleznijo, debelostjo, boleznimi jeter, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in astmo. Iz študije so bili izključeni imunokompromitirani udeleženci, med katerimi so bili posamezniki z znano diagnozo virusa humane imunske pomanjkljivosti (HIV), posamezniki, ki so jemali imunosupresivna zdravila, in posamezniki, ki so jim predhodno klinično ali mikrobiološko diagnosticirali COVID-19.

Udeleženci s predhodnimi akutnimi ali kroničnimi boleznimi, vključno z udeleženci z znano okužbo z virusom hepatitisa C (HCV) ali virusom hepatitisa B (HBV), so bili primerni za vključitev.

Demografske in izhodiščne lastnosti so bile med skupinami pri posameznikih podobne tako v obeh starostnih skupinah kot v skupinah na osnovi tveganja. Med vsemi udeleženci, ki so prejeli cepivo Kostaive, je bilo 49 % moških in 51 % žensk, 99,6 % jih je bilo Azijcev, 0,4 % pa jih je bilo glede rase pripadnosti opredeljenih kot „drugo“. V času cepljenja je bila povprečna starost populacije 46,4 leta (starostni razpon 18–89 let).

Splošna primarna končna točka učinkovitosti je bila učinkovitost cepiva (ang. *vaccine efficacy*, VE), ki je bila opredeljena kot prvi pojav virološko potrjenega, v protokolu opredeljenega COVID-19, ki se je pojavil med 36. dnem (7 dni po 2. odmerku) in 92. dnem, vključno z obema skrajnostma.

Za udeležence brez dokazov o okužbi s SARS-CoV-2 pred 7 dnevi po 2. odmerku je bila učinkovitost cepiva proti potrjenemu COVID-19, ki se je pojavil vsaj 7 dni po 2. odmerku, 56,7-odstotna (95-odstotni interval zaupanja: od 48,8 % do 63,4 %). V skupini s cepivom Kostaive je bilo 200 okužb s COVID-19, v skupini s placebom pa 440. V času primarne analize učinkovitosti so udeležence glede prisotnosti simptomatskega COVID-19 spremljali skupno 1.146 oseba-let (v skupini s cepivom Kostaive) oz. 1.120 oseba-let (v skupini s placebom).

Informacije v zvezi z oceno splošne učinkovitosti cepiva so predstavljene v preglednici 2.

Preglednica 2 **Učinkovitost cepiva proti virološko potrjenemu, v protokolu opredeljenemu COVID-19 med 36. in 92. dnevom – modificirana populacija, namenjena za zdravljenje (mITT)**

Podskupina	Kostaive	Placebo	VE % (95-odstotni IZ) ^a
Vsi udeleženci			
N	7762	7696	56,7 (48,8–63,4)
Število potrjenih primerov COVID-19, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Čas spremljanja ^b (oseba-leta)	1146,2	1120,2	
Zdravi ≥18 do <60 let			
N	3882	3896	49,8 (37,8–59.5)
Število potrjenih primerov COVID-19, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Čas spremljanja ^b (oseba-leta)	572,1	566,1	
Izpostavljeni tveganju ≥18 do <60 let			
N	2519	2471	69,7 (57,6–78,3)
Število potrjenih primerov COVID-19, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Čas spremljanja ^b (oseba-leta)	372,9	359,5	
≥60 let			
N	1361	1329	53,5 (26,8–70,5)
Število potrjenih primerov COVID-19, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Čas spremljanja ^b (oseba-leta)	201,2	194,5	

Okrajšave: IZ, interval zaupanja; COVID-19, koronavirusna bolezen 2019; HR, razmerje tveganja (ang. *Hazard Ratio*); N, število udeležencev, izpostavljenih tveganju; n, število udeležencev, pri katerih so poročali o primerih okužbe; RR, relativno tveganje (ang. *Relative Risk*); SARS-CoV-2, koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma; VE, učinkovitost cepiva.

mITT, modificirana populacija, namenjena za zdravljenje (ang. *modified Intent To Treat*) (vključuje vse udeležence, ki so do časovne točke ocenjevanja prejeli vse odmerke študijskega cepiva, zahtevanega po protokolu (Kostaive ali placebo), in ki na 1. dan ali do 7 dni po drugem cepljenju v študiji nimajo dokazov o okužbi s SARS-CoV-2). Posamezniki, „izpostavljeni tveganju“, so bili opredeljeni kot posamezniki, pri katerih obstaja večje tveganje za razvoj hudega COVID-19.

^a VE se izračuna z 1-HR iz Coxove regresije, ki se prilagodi za skupino tveganja in regijo študijskega mesta.

^b Čas spremljanja se nanaša na skupni oseba-čas izpostavljenosti tveganju v letih za dano končno točko.

Učinkovitost proti hudemu COVID-19

Ocenjena je bila učinkovitost cepiva Kostaive za preprečevanje virološko potrjenega hudega COVID-19, vključno s smrtjo (preglednica 3). Hud COVID-19 je vključeval kar koli od naslednjega: hitrost dihanja ≥ 30 vdihov na minuto, srčni utrip ≥ 125 utripov na minuto, raven nasičenosti s kisikom (SpO_2) ≤ 93 % na zraku v prostoru na morski višini ali parcialni tlak kisika v arterijah (PO_2)/delež vdihnjenega kisika (FiO_2) < 300 mm Hg, odpoved dihal (opredeljena kot potreba po kisiku z visokim pretokom, neinvazivni ventilaciji, mehanični ventilaciji ali zunajtelesni membranski oksigenaciji (ECMO)), šok (opredeljen kot sistolični krvni tlak < 90 mm Hg, diastolični krvni tlak < 60 mm Hg, potreba po vazopresorjih), pomembne akutne motnje delovanja ledvic, jeter ali živčevja, sprejem v enoto za intenzivno nego, smrt. Končna točka je bil prvi pojav potrjenega, v protokolu opredeljenega hudega COVID-19, ki se je pojavil med 36. in 92. dnem.

Preglednica 3 **Učinkovitost cepiva proti virološko potrjenemu, v protokolu opredeljenemu hudemu COVID-19 med 36. in 92. dnem – modificirana populacija, namenjena za zdravljenje (mITT)**

Podskupina	Kostaive	Placebo	VE % (95-odstotni IZ) ^a
Vsi udeleženci			
N	7762	7696	95,3 (80,5–98,9)
Število potrjenih primerov COVID-19, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Čas spremljanja ^b (oseba-leta)	1162,9	1154,7	
Zdravi ≥18 do <60 let			
N	3882	3896	100,0 (NE)
Število potrjenih primerov COVID-19, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Čas spremljanja ^b (oseba-leta)	582,7	585,8	
Izpostavljen tveganju ≥18 do <60 let			
N	2519	2471	89,5 (16,8–98,7)
Število potrjenih primerov COVID-19, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Čas spremljanja ^b (oseba-leta)	376,9	370,9	
≥60 let			
N	1361	1329	94,4 (58,2–99,3)
Število potrjenih primerov COVID-19, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Čas spremljanja ^b (oseba-leta)	203,4	197,9	

Okrajšave: IZ, interval zaupanja; COVID-19, koronavirusna bolezen 2019; HR, razmerje tveganja; N, število udeležencev, izpostavljenih tveganju; n, število udeležencev, pri katerih so poročali o primerih okužbe; NE, vrednost, ki je ni mogoče oceniti (ang. *Not Estimable*); RR, relativno tveganje; SARS-CoV-2, koronavirus 2 hudega akutnega respiratornega sindroma; VE, učinkovitost cepiva.

mITT, modificirana populacija, namenjena za zdravljenje (vključuje vse udeležence, ki so do časovne točke ocenjevanja prejeli vse odmerke študijskega cepiva, zahtevanega po protokolu (Kostaive ali placebo), in ki na 1. dan ali do 7 dni po drugem cepljenju v študiji nimajo dokazov o okužbi s SARS-CoV-2).

^a VE se izračuna z 1-HR iz Coxove regresije, ki se prilagodi za skupino tveganja in regijo študijskega mesta, ali z 1-RR, če je število potrjenih primerov v skupini s cepivom Kostaive 0.

^b Čas spremljanja se nanaša na skupni oseba-čas izpostavljenosti tveganju v letih za dano končno točko.

Imunogenost po pozitivnem odmerku pri udeležencih, starih 18 let in več

Ocena imunogenosti pozitivnega odmerka temelji na rezultatih študije ARCT-154-J01, izvedene na Japonskem, v kateri so pri odraslih posameznikih, ki so predhodno prejeli primarno serijo cepljenja in 1 pozitivni odmerek z odobrenimi cepivi mRNA proti COVID-19, primerjali imunski odziv po pozitivnem odmerku cepiva Kostaive (zapomeran) in imunski odziv po primerjalnem zdravilu (tozinameran, BNT162b2). V tej študiji so imunogenost ocenili z uporabo testa nevtralizacije virusa proti predhodnemu sevu SARS-CoV-2 in različici omikron BA.4/5.

Primarni cilj študije ARCT-154-J01 je bil dokazati neinferiornost cepiva Kostaive v primerjavi s primerjalnim cepivom v smislu razmerja med geometrijskimi srednjimi titri protiteles (ang. *geometric mean antibody titres*, GMT) in razlike v stopnjah serološkega odziva (ang. *seroresponse rate*, SRR) proti predhodnemu sevu SARS-CoV-2 na 29. dan po cepljenju. Če je bila za predhodni sev dokazana neinferiornost, je bilo treba podobno testiranje izvesti za različico omikron BA.4/5. Ko je bila dokazana druga neinferiornost, je bila superiornost cepiva Kostaive za različico omikron BA.4/5 testirana glede na primerjalno zdravilo. Za oceno trajanja odziva protiteles so avtorji 12 mesecev izvajali dodatno testiranje GMT.

V študijo je bilo vključenih skupno 828 udeležencev, ki so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani bodisi v skupino s cepivom Kostaive ali v skupino s primerjalnim cepivom. V času cepljenja je bila povprečna starost 45,7 let (starostni razpon 18–77 let). Od 828 udeležencev, ki so bili randomizirani in so prejeli

študijsko cepivo, je bilo 759 udeležencev vključenih v protokolarno skupino 1 (ang. *Per Protocol Set 1*, PPS-1), tj. skupino za analizo primarne končne točke imunogenosti.

Rezultati študije ARCT-154-J01 so predstavljeni v preglednici 4. Mesec po cepljenju je cepivo Kostaive v primerjavi s primerjalnim cepivom pokazalo neinferiornost proti predhodnemu sevu SARS-CoV-2 in superiornost proti različici omikron BA.4/5. Dolgoročni podatki o imunogenosti so pokazali prisotnost nevtralizirajočih protiteles, v 3., 6. in 12. mesecu po cepljenju za oba seva pa so bile vrednosti GMT pri cepivu Kostaive približno dvakrat višje od vrednosti GMT pri primerjalnem cepivu.

Preglednica 4 Povzetek imunskega odziva proti predhodnemu sevu SARS-CoV-2 in različici omikron BA.4/5 do 12 mesecev po uporabi poživitvenega odmerka

Sev	Časovna točka Končna točka	GMT/SRR (95-odstotni IZ)				Razmerje GMT/ razlika SRR (95-odstotni IZ)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Primerjalno zdravilo*	
Predhodni sev (Wuhan-Hu-1)	GMT pred cepljenjem	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78; 1,13)
	GMT po 1 mesecu	385	5641 (4321, 7363)	374	3934 (2993, 5169)	1,43 ^b (1,26; 1,63)
	SRR po 1 mesecu	385	65,2 (60,2; 69,9)	374	51,6 (46,4; 56,8)	13,6 ^b (6,8; 20,5)
	GMT po 3 mesecih	369	5928 (5414, 6491)	356	2899 (2648, 3175)	2,04 ^c (1,80; 2,32)
	GMT po 6 mesecih	332	4119 (3723, 4557)	313	1861 (1667, 2078)	2,21 ^c (1,91; 2,57)
	GMT po 12 mesecih	272	3396 (3019, 3821)	266	1771 (1532, 2047)	1,92 ^c (1,59, 2,31)
Omikron BA.4/5	GMT pred cepljenjem	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71; 1,26)
	GMT po 1 mesecu	385	2551 (1687, 3859)	374	1958 (1281, 2993)	1,30 ^d (1,07; 1,58)
	SRR po 1 mesecu	385	69,9 (65,0; 74,4)	374	58,0 (52,8; 63,1)	11,6 ^d (4,9; 18,3)
	GMT po 3 mesecih	369	1892 (1646, 2175)	356	888 (764, 1031)	2,13 ^c (1,74; 2,61)
	GMT po 6 mesecih	332	1119 (960, 1305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78; 2,86)
	GMT po 12 mesecih	272	881 (735, 1057)	266	467 (376, 580)	1,89 ^c (1,42, 2,50)

Okrajšave: IZ, interval zaupanja; GMT, geometrijski srednji titer; SARS-CoV-2, koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma; SRR, stopnja serološkega odziva.

Logaritemsko pretvorjena vrednost titra nevtralizirajočih protiteles za 29. dan (1 mesec) je bila analizirana z uporabo modela analize kovariance (ANCOVA). Spol in obdobje od zadnjega (3.) cepljenja (<5 mesecev, ≥5 mesecev) sta bila uporabljena kot dejavnika, kot je bilo vnaprej določeno v protokolu. Vrednosti GMT ob izhodišču, v 3., 6. in 12. mesecu niso prilagojene.

Če je izmerjeni titer protiteles pod spodnjo mejo kvantifikacije, je bila vrednost pripisana kot 1/2 meje kvantifikacije.

Serološki odziv je opredeljen kot vsaj 4-kratno povečanje titra nevtralizirajočih protiteles po poživitvenem odmerku v primerjavi z izhodišnim titrom ali polovico spodnje meje kvantifikacije, če ga ob izhodišču ni mogoče zaznati.

^a N = število udeležencev z veljavnimi rezultati testa za določen test na dani časovni točki vzorčenja.

^b Za neinferiornost so bila izpolnjena vnaprej določena merila: spodnja meja (LL) 95-odstotnega intervala zaupanja (IZ) za razmerje GMT (Kostaive/primerjalno zdravilo) nad 0,67, LL 95-odstotni IZ za razliko v SRR (Kostaive minus primerjalno zdravilo) nad -10 %. Preizkus superiornosti za predhodni sev ni bil določen vnaprej. Analiza je bila izvedena v PPS-1.

^c Analiza je bila izvedena v PPS-1-ic, spremenjeni različici PPS-1, pri kateri so bili udeleženci s pozitivnim testom na nukleokapsidna protitelesa izključeni iz vseh nadaljnjih analiz imunogenosti.

^d Za neinferiornost in superiornost so bila izpolnjena vnaprej določena merila. Merila superiornosti: LL 95-odstotni IZ za razmerje GMT nad 1,0; LL 95-odstotni IZ za razliko SRR nad 0 %. Analiza je bila izvedena v PPS-1.

* Primerjalno zdravilo: tozinameran (BNT162b2)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s cepivom Kostaive za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri preprečevanju COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

Splošna študija toksičnosti cepiva Kostaive je bila izvedena na kuncih (intramuskularno so enkrat na 2 tedna prejeli skupno 3 odmerke, pri čemer je vsak odmerek presegal človeški odmerek).

Avtorji so opazili prehodno povečanje povprečne telesne temperature (povečanje za do ~ 1,7 °C), spremembe izvidov laboratorijskih testov (eritroidne spremembe, skladne z zmanjšano eritropoezo, ki je posledica vnetja; minimalno ali blago zmanjšano število trombocitov, minimalno povečano število nevtrofilcev in/ali monocitov, blago ali zmerno povečana raven fibrinogena, minimalno povečana raven globulina in/ali minimalno zmanjšana raven serumskega albumina in povečana raven serumskih citokinov), pa tudi vnetne izvide v vranici in bezgavkah (povečana celičnost limfocitov), skladne z vnetnim odzivom.

Genotoksičnost/rakotvornost

Študij genotoksičnosti in rakotvornosti niso izvedli. Za komponente cepiva (lipidi in mRNK) se ne pričakuje, da bi imele genotoksičen potencial.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvojno toksičnost so raziskovali pri kuncih v kombinirani študiji plodnosti ter embriofetalnega in postnatalnega razvoja, v kateri so bile samice kuncev intramuskularno cepljene pred parjenjem in med brejostjo (med 28. dnem pred parjenjem in 28. dnem brejosti so prejele 5 odmerkov cepiva, ki bili večji od človeškega odmerka). Odzivi protiteles SARS-CoV-2 so bili pri samicah-materah po cepljenju prisotni od obdobja pred parjenjem do konca študije, pa tudi pri plodu in potomcih, kar kaže na prenos materinih protiteles skozi posteljico.

S cepivom povezanih učinkov na plodnost samic, razvoj zarodka in ploda ali postnatalno rast in razvoj niso opazili. Podatki o izločanju cepiva Kostaive v mleko niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

di(pentadekan-8-il)-4,4'-((((3-(dimetilamino)propil)tio)karbonil)azanediil)dibutilat (ATX-126)
holesterol
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC)
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilen glikol-2000 (PEG2000-DMG)
saharoza
kalijev sorbat
natrijev klorid
trometamol
poloksamer 188 (vsebuje antioksidant butilirani hidroksitoluen)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti pri temperaturi od -15 °C do -25 °C.

Viale lahko pred rekonstitucijo pri sobni temperaturi (do 25 °C) hranite do 4 ure.

Rekonstituirano zdravilo

Po pripravi je treba vialo z rekonstituiranim cepivom pred dajanjem hraniti v hladilniku ali pri sobni temperaturi (od 2 °C do 25 °C) ter ga porabiti v roku 6 ur po prvem prebodu zamaška viala.

Po odtajanju ali rekonstituciji cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana 6 ur pri temperaturi od 2 °C do 25 °C, kar vključuje prevoz. Z mikrobiološkega vidika je mogoče po prebodu zamaška viala za rekonstitucijo cepiva zdravilo v hlajenem okolju ali pri sobni temperaturi (od 2 °C do 25 °C) hraniti največ 6 ur. Za upoštevanje drugih časov in pogojev shranjevanja med uporabo je odgovoren uporabnik.

Rekonstituirano cepivo je treba po 6 urah zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -15 °C do -25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odmrzovanju in rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali (steklo tipa I) z zamaškom (bromobutilna guma) in plastično odstranljivo zaporko s tesnilom (aluminijast zavihek).

Ena večodmerna viala vsebuje 16 odmerkov po 0,5 ml; glejte poglavje 6.6.

Velikost pakiranja: 20 večodmernih vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za rokovanje

Cepivo mora pripraviti zdravstveni delavec z uporabo aseptičnih tehnik, s čimer se zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

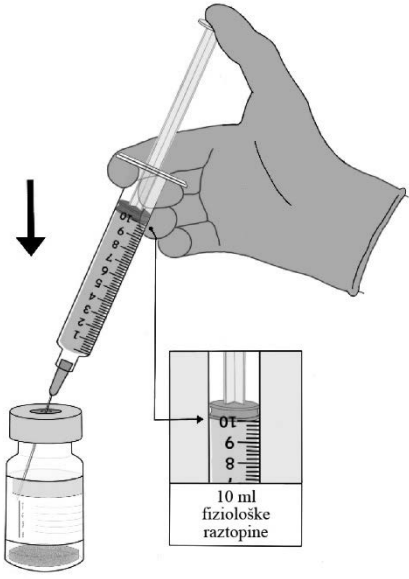
Za injiciranje ali rekonstitucijo uporabite SAMO 10 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) ali enakovredne snovi.

Po rekonstituciji je cepivo bela do belkasta opalescentna suspenzija (pH: 7,5–8,5); osmolarnost: 300-400 mOsm/kg.

Po rekonstituciji vsaka viala vsebuje 16 odmerkov po 0,5 ml.

V brizge za enkratno uporabo izvlecite 0,5 ml cepiva.

- Vsak odmerek mora vsebovati 0,5 ml rekonstituirane disperzije za injiciranje.
- Če količina preostalega cepiva v viali ne zagotavlja celotnega 0,5-mililitrskega odmerka, preostalega cepiva ne uporabite. Namesto tega zavrzite vialo in vse preostalo cepivo.
- Odvečnega cepiva iz več vial ne smete združevati.
- Po pripravi je treba napolnjene brizge pred dajanjem hraniti v hladilniku ali pri sobni temperaturi (od 2 °C do 25 °C) (vključno s prevozom) ter jih uporabiti v roku 6 ur po prvem preobodu zamaška viala.
- Rekonstituirano cepivo je treba po 6 urah zavreči.

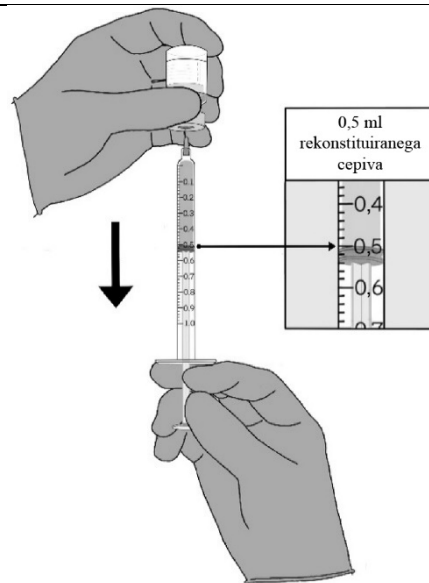
Priprava posameznih odmerkov praška Kostaive za disperzijo za injiciranje	
KORAK A. Vizualni pregled in izenačenje temperature vial 1. Vialo vsaj eno uro pustite na sobni temperaturi. Viala lahko pred rekonstitucijo pri sobni temperaturi (do 25 °C) hranite do 4 ure. 2. Vialo preglejte glede prisotnosti razbarvanja in večjih okvar/poškodb sistema zapiranja vsebnika (npr. razpoke, drobci stekla, ohlapno nameščene zaporko, manjkajoči zamaški itd.). • Viala mora vsebovati belo/belkasto trdno snov. NE UPORABLJAJTE, če je vsebnik poškodovan ali kako drugače okvarjen. NE UPORABLJAJTE, če je neprebodena viala na sobni temperaturi dlje od 4 ur.	
KORAK B: Dodajanje fiziološke raztopine cepivu 1. Rekonstitucijo morate izvesti takoj po popolnem izenačenju temperature. 2. Pridobite raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (fiziološka raztopina). Z novo sterilno 10-mililitrsko brizgo in iglo velikosti 23 G odvzemite 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. 3. Z viala odstranite snemno zaporko. 4. Zamašek viala obrišite z alkoholnim robčkom. Za zagotovitev, da v vialo dodate 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, brizge med 5. in 8. korakom ne odstranjajte iz viala. 5. Zamašek prebodite z iglo brizge za fiziološko raztopino. • Zabeležite datum in čas prvega preboda zamaška ter čas, ko morate cepivo zavreči. (Upoštevajte, da morate cepivo porabiti najkasneje 6 ur po preobodu zamaška.) 6. V vialo vzdolž stranske stene počasi dodajte polovico (5 ml) 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.	

Priprava posameznih odmerkov praška Kostaive za disperzijo za injiciranje	
7. Tlak v viali izenačite tako, da iz vial v brizgo za fiziološko raztopino povlecete približno 3 ml zraka, pri čemer iglo držite nad tekočino. 8. Za drugi in tretji odmerek raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje dodajte 2 do 3 ml, pri čemer pretok raztopine usmerite po notranji steni vial z zdravilom. Po vsakem dodatku iz vial z brizgo za fiziološko raztopino izvlecite nekaj zraka, da izravnate tlak v viali. Korake ponovite tolikokrat, kot je potrebno za dodatek vseh 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Ne dodajajte več kot 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.	
KORAK C. Izenačite tlak v viali 1. Po dodatku raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje izenačite tlak v viali, preden iz nje odstranite iglo. To storite tako, da v prazno brizgo za fiziološko raztopino povlecete zrak do črte, ki označuje 8 ml. 2. Pri tem ustrezno prilagodite položaj igle nad raztopino (v izogib nenamernemu zajemu rekonstituiranega cepiva). 3. Prazno brizgo za fiziološko raztopino in iglo odstranite iz vial in ju zavržite.	
KORAK D. Zmešajte in preglejte rekonstituirano cepivo 1. Vialo vsaj 1 minuto nežno obračajte, dokler se trdna snov popolnoma ne rekonstituiira. - Viale ne stresajte in ne vrtinčite. - Preprečite penjenje vsebine. 2. Vialo s cepivom preglejte glede prisotnosti delcev in razbarvanja. Tekočina mora biti bela do belkasta opalescentna suspenzija. - NE UPORABLJAJTE, če opazite delce ali razbarvanje. 3. Vialo z rekonstituiranim cepivom ali napolnjene brizge je treba pred dajanjem hraniti v hladilniku ali pri sobni temperaturi (od 2 °C do 25 °C) ter jih uporabiti v roku 6 ur po prvem preobodu zamaška.	

Priprava posameznih odmerkov praška Kostaive za disperzijo za injiciranje

KORAK E. Priprava brizge

1. V sterilno 1-mililitrsko brizgo povlecite 0,5 ml cepiva, pri čemer se prepričajte, da ni nobenih zračnih mehurčkov.
2. Zabeležite datum in čas prvega preboda zamaška.
 - Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo boste uporabili za en odmerek.
 - Napolnjene brizge pred uporabo shranjujte v ohlajenem okolju ali pri sobni temperaturi (od 2 °C do 25 °C).
 - Vsako brizgo morate uporabiti čim prej, najkasneje pa 6 ur po prvem prebodu zamaška.



Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1873/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. februar 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kostaive prašek za disperzijo za injiciranje
cepivo sa-mRNK proti COVID-19
zapomeran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po rekonstituciji vsaka viala vsebuje 16 odmerkov po 0,5 ml.
En odmerek (0,5 ml) vsebuje 5 mikrogramov zapomerana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: lipid ATX-126, holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC),
1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilen glikol-2000 (PEG2000-DMG), saharoza, kalijev sorbat,
natrijev klorid, trometamol, poloksamer 188.
Za več informacij glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za disperzijo za injiciranje
20 večodmernih vial.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Neodprto vialo shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -15 °C do -25 °C v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji cepivo shranite pri temperaturi od 2 °C do 25 °C in **ga uporabite v 6 urah.**

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1873/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številka}
SN {številka}
NN {številka}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA ZA VEČODMerno VIALO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kostaive prašek za disperzijo za injiciranje
cepivo sa-mRNK proti COVID-19
zapomeran

IM

2. POSTOPEK UPORABE

intramuskularno injiciranje

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Po rekonstituciji 16 odmerkov po 0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Uporabite do datuma/časa:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kostaive prašek za disperzijo za injiciranje sa-mRNK cepivo proti COVID-19 zapomeran

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja tega cepiva natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Kostaive in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili cepivo Kostaive
3. Kako se daje cepivo Kostaive
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Kostaive
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Kostaive in za kaj ga uporabljamo

Kostaive je cepivo, ki pomaga zaščititi odrasle, stare 18 let in več, pred COVID-19, ki ga povzroča SARS-CoV-2.

Kostaive deluje tako, da telo pripravi na obrambo pred COVID-19. Kostaive vsebuje molekulo, imenovano sa-mRNK, ki vključuje navodila za izdelavo kopij proteina bodice. To je beljakovina na površini virusa SARS-CoV-2, ki jo virus potrebuje za vstop v telesne celice.

Ko oseba dobi cepivo, nekatere od njenih celic preberejo navodila sa-mRNK in začasno začnejo proizvajati protein bodice. Imunski sistem osebe nato protein prepozna kot tujek, zaradi česar začne proizvajati protitelesa in aktivirati T-celice (bele krvničke) za napad nanj.

Če oseba kasneje pride v stik z virusom SARS-CoV-2, jo njen imunski sistem prepozna in telo zaščiti pred njim.

Ker cepivo Kostaive ne vsebuje virusa za razvoj imunosti, vas ne more okužiti s COVID-19.

Uporaba tega cepiva mora biti v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili cepivo Kostaive

Cepiva ni dovoljeno dajati

- če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite cepivo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste kdaj imeli hudo alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem po injekciji katerega koli drugega cepiva ali po tem, ko ste v preteklosti dobili cepivo Kostaive;
- ste živčni zaradi postopka cepljenja ali če ste kdaj omedleli po injiciranju z iglo;
- imate visoko telesno temperaturo ali hudo okužbo, čeprav boste cepivo lahko prejeli, če imate blago zvišano telesno temperaturo ali okužbo zgornjih dihalnih poti, kot je prehlad;
- imate težave s krvavitvami, hitro postanete podpluti ali jemljete zdravilo za preprečevanje krvnih strdkov;
- imate oslavljen imunski sistem zaradi bolezni, kot je okužba z virusom HIV, ali zdravil, ki vplivajo na vaš imunski sistem, kot so kortikosteroidi.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite cepivo Kostaive.

Po cepljenju z drugimi cepivi proti COVID-19 obstaja povečano tveganje za miokarditis (vnetje srčne mišice) in perikarditis (vnetje sluznice na zunanji strani srca). Ti bolezni se lahko razvijeta nekaj dni po cepljenju, običajno pa se pojavita v obdobju 14 dni. Po cepljenju morate biti pozorni na znake miokarditisa in perikarditisa, kot so zasoplost, palpitacije in bolečine v prsih, in poiskati takojšnjo zdravniško pomoč, če se pojavijo.

Otroci in mladostniki

Cepivo Kostaive ni priporočljivo za otroke, mlajše od 18 let. Trenutno ni na voljo dovolj informacij o uporabi cepiva Kostaive pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in cepivo Kostaive

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo ali če ste nedavno dobili katero koli drugo cepivo.

Cepivo Kostaive se lahko daje sočasno s cepivom proti gripi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden dobite to cepivo.

Podatkov o uporabi tega cepiva pri nosečnicah je malo.

Cepivo Kostaive se lahko daje med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri neželeni učinki cepiva Kostaive, navedeni v 4. poglavju (Možni neželeni učinki), lahko začasno zmanjšajo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Pred upravljanjem vozil in strojev počakajte, da vsi učinki cepiva izzvenijo.

Kostaive vsebuje kalij in natrij

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez kalija“.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako se daje cepivo Kostaive

Cepivo Kostaive se daje v obliki ene 0,5-mililitrske injekcije v mišico nadlakti.

Če ste bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, morate odmerek cepiva Kostaive prejeti najmanj 5 mesecev po zadnjem odmerku.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Kostaive, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

- anafilaksija (nenadna, huda alergijska reakcija s simptomi, ki vključujejo težko dihanje, otekanje, omotico, hiter srčni utrip, znojenje in izgubo zavesti)

Če se pri vas pojavi kateri koli od simptomov anafilaksije, poiščite **nujno** zdravniško pomoč.

Če opazite druge neželene učinke, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Med njimi so lahko:

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- bolečina na mestu vboda
- občutljivost na mestu vboda
- utrujenost
- mrzlica
- zvišana telesna temperatura
- bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- glavobol
- vrtoglavica

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- driska
- slabost (navzea)
- bruhanje
- otrdelost kože na mestu vboda
- oteklina na mestu vboda
- pordelost na mestu vboda
- srbeča koža na mestu vboda

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- alergijske reakcije (koprivnica in/ali izpuščaj)

Neznana pogostnost

- nizka raven nevtrofilcev (vrsta belih krvnih celic)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Kostaive

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Naslednje informacije o shranjevanju, poteku, uporabi in rokovanju so namenjene zdravstvenim delavcem.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vialje shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -15 °C do -25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Vialje lahko pred rekonstitucijo pri sobni temperaturi (do 25 °C) hranite do 4 ure.

Po pripravi je treba rekonstituirano cepivo ali napolnjene brizge pred dajanjem hraniti v hladilniku ali pri sobni temperaturi (od 2 °C do 25 °C) (vključno s prevozom) ter jih uporabiti v roku 6 ur po začetnem prebodu zamaška zdravila.

S temperaturno izenačenimi vialami lahko rokujete pri sobni svetlobi.

Po odtajanju ali rekonstituciji cepiva ne smete ponovno zamrzniti.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Kostaive

- Učinkovina je samo-pomnoževalna informacijska RNK (*self-amplifying messenger RNA*, sa-mRNK), imenovana zapomeran.
- To je večodmerna viala, ki po rekonstituciji vsebuje 16 odmerkov po 0,5 ml.
- En odmerek (0,5 ml) vsebuje 5 mikrogramov zapomerana (inkapsuliranega v lipidnih nanodelcih).
- Druge sestavine so: di(pentadekan-8-il)-4,4'-(((3-(dimetilamino)propil)tio)karbonil)azanediil)dibutilat (ATX-126), holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilen glikol-2000 (PEG200-DMG), saharoza, kalijev sorbat, natrijev klorid, trometamol in poloksamer 188 (vsebuje antioksidant butilirani hidroksitoluen).
Glejte poglavje 2 »Kostaive vsebuje kalij in natrij«.

Izgled cepiva Kostaive in vsebina pakiranja

Kostaive je bel do belkast liofiliziran prašek/pogača, dobavljen v stekleni viali z gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom.

Po rekonstituciji je cepivo bela do belkasta opalescentna suspenzija (pH: 7,5–8,5). Ena viala vsebuje 16 odmerkov po 0,5 ml.

Velikost pakiranja: 20 večodmernih vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec:

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

Co. Dublin
D13 WC83
Irska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

En 0,5-mililitrski odmerek.

Posameznikom, ki so bili predhodno cepljeni s cepivom proti COVID-19, je treba cepivo Kostaive dati vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodila za rokovanje

Cepivo Kostaive mora pripraviti zdravstveni delavec z uporabo aseptične tehnike, s čimer se zagotovi sterilnost pripravljene disperzije.

- Za injiciranje ali rekonstitucijo uporabite SAMO 10 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Po rekonstituciji vsaka viala vsebuje 16 odmerkov po 0,5 ml.

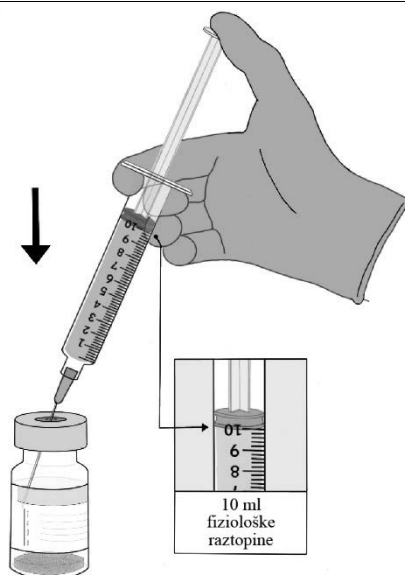
V brizge za enkratno uporabo izvlecite 0,5 ml cepiva.

- En odmerek mora vsebovati 0,5 ml rekonstituiranega cepiva Kostaive.
- Če količina preostalega cepiva v viali ne zagotavlja celotnega 0,5-mililitrskega odmerka, preostalega cepiva ne uporabite. Namesto tega zavržite vialo in vse preostalo cepivo.
- Ne združujte preostalega cepiva iz več vial.
- Po pripravi je treba napolnjene brizge pred dajanjem hraniti v hladilniku ali pri sobni temperaturi (od 2 °C do 25 °C) (vključno s prevozom) ter jih uporabiti v roku 6 ur po začetnem preobodu zamaška viala.
- Rekonstituirano cepivo je treba po 6 urah zavreči.

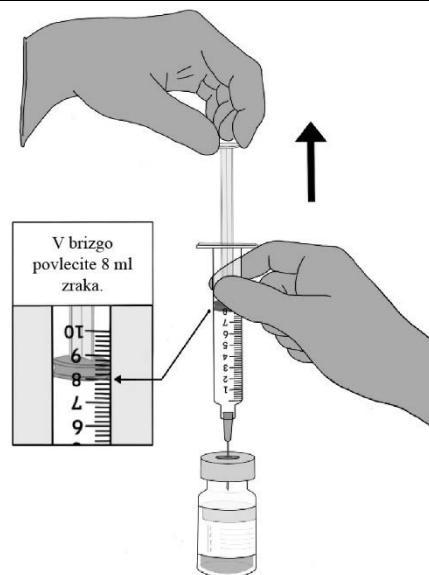
Priprava posameznih odmerkov praška Kostaive za disperzijo za injiciranje	
KORAK A. Vizualni pregled in izenačenje temperature vial 1. Vialo vsaj eno uro pustite na sobni temperaturi. Viala lahko pred rekonstitucijo pri sobni temperaturi (do 25 °C) hranite do 4 ure. 2. Vialo preglejte glede prisotnosti razbarvanja in večjih okvar/poškodb sistema zapiranja vsebnika (npr. razpoke, drobci stekla, ohlapno nameščene zaporke, manjkajoči zamaški itd.). • Viala mora vsebovati belo/belkasto trdno snov. NE UPORABLJAJTE, če je vsebnik poškodovan ali kako drugače okvarjen. NE UPORABLJAJTE, če je neprebodena viala na sobni temperaturi dlje od 4 ur.	

KORAK B: Dodajanje fiziološke raztopine cepivu

1. Rekonstitucijo morate izvesti takoj po popolnem izenačenju temperature.
2. Ustvarite raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (fiziološka raztopina). Z novo sterilno 10-mililitrsko brizgo in iglo velikosti 23 G odvzemite 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
3. Z vialo odstranite snemno zaporko.
4. Zamašek vialo obrišite z alkoholnim robčkom.
Za zagotovitev, da v vialo dodate 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, brizge med 5. in 8. korakom ne odstranjujte iz vialo.
5. Zamašek prebodite z iglo brizge za fiziološko raztopino.
 - Zabeležite datum in čas prvega preboda zamaška ter čas, ko morate cepivo zavreči. (Upoštevajte, da morate cepivo porabiti najkasneje 6 ur po prebodu zamaška.)
6. V vialo vzdolž stranske stene počasi dodajte polovico (5 ml) 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
7. Tlak v viali izenačite tako, da iz vialo v brizgo za fiziološko raztopino povlečete približno 3 ml zraka, pri čemer iglo držite nad tekočino.
8. Za drugi in tretji odmerek raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje dodajte 2 do 3 ml, pri čemer pretok raztopine usmerite po notranji steni vialo z zdrvilom.
 - Po vsakem dodatku iz vialo z brizgo za fiziološko raztopino izvlecite nekaj zraka, da izravnate tlak v viali. Korake ponovite tolikokrat, kot je potrebno za dodatek vseh 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Ne dodajajte več kot 10 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

**Priprava posameznih odmerkov praška Kostaive mikrogramov/odmerek (0,5 ml) za disperzijo za injiciranje****KORAK C. Izenačite tlak v viali**

1. Po dodatku raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje izenačite tlak v viali, preden iz nje odstranite iglo. To storite tako, v prazno brizgo za fiziološko raztopino povlečete zrak do črte, ki označuje 8 ml.
2. Pri tem ustrezno prilagodite položaj igle nad raztopino (v izogib nenamernemu zajemu rekonstituiranega cepiva).
3. Prazno brizgo za fiziološko raztopino in iglo odstranite iz vialo in ju zavržite.

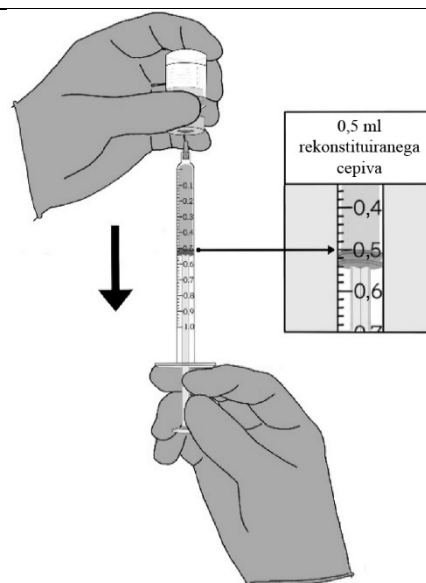


KORAK D. Zmešajte in preglejte rekonstituirano cepivo

1. Vialo vsaj 1 minuto nežno obračajte, dokler se trdna snov popolnoma ne rekonstituirata.
 - Vialo ne stresajte in ne vrtinčite.
 - Preprečite penjenje vsebine.
2. Vialo s cepivom preglejte glede prisotnosti delcev in razbarvanja. Tekočina mora biti bela do belkasta opalescentna suspenzija.
 - NE UPORABLJAJTE, če opazite delce ali razbarvanje.
3. Vialo z rekonstituiranim cepivom ali napolnjene brizge je treba pred dajanjem hraniti v hladilniku ali pri sobni temperaturi (od 2 °C do 25 °C) ter jih uporabiti v roku 6 ur po prvem prebodu zamaška.

**KORAK E. Priprava brizge**

1. V sterilno 1-mililitrsko brizgo povlecite 0,5 ml cepiva, pri čemer se prepričajte, da ni nobenih zračnih mehurčkov.
2. Prepričajte se, da v brizgi ni zračnih mehurčkov.
3. Zabeležite datum in čas prvega preboda zamaška.
 - Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo boste uporabili za en odmerek.
 - Napolnjene brizge pred uporabo shranjujte v ohlajenem okolju ali pri sobni temperaturi (od 2 °C do 25 °C).
 - Vsako brizgo morate uporabiti čim prej, najkasneje pa 6 ur po prvem prebodu.

**Odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.