ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kostaive polvere per dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a sa-mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Si tratta di un flaconcino multidose e deve essere ricostituito prima dell'uso.

Un flaconcino contiene 16 dosi da 0,5 ml dopo la ricostituzione con 10 ml di soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%); vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Una dose (0,5 ml) contiene 5 microgrammi di zapomeran, un RNA messaggero auto-amplificante (*self-amplifying messenger RNA,* sa-mRNA) di COVID-19 (incapsulato in nanoparticelle lipidiche).

Zapomeran è un replicone sa-mRNA a filamento singolo con terminazione 5', prodotto usando una trascrizione *in vitro* acellulare dai corrispondenti modelli di DNA codificanti una replicasi e la glicoproteina spike del ceppo ancestrale di SARS-CoV-2 con mutazione D614G.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per dispersione per preparazione iniettabile

Pasta o polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kostaive è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2 in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una dose singola di 0,5 ml.

Per i soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Kostaive deve essere somministrato almeno 5 mesi dopo la dose più recente.

Adulti severamente immunocompromessi

Dosi aggiuntive possono essere somministrate a soggetti severamente immunocompromessi in conformità alle raccomandazioni ufficiali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kostaive nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani di età ≥60 anni.

Modo di somministrazione

Kostaive deve essere somministrato per via intramuscolare dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6).

La sede preferita per l'iniezione intramuscolare è il muscolo deltoide della parte superiore del braccio.

Si raccomanda l'uso di un ago di lunghezza appropriata per l'iniezione intramuscolare.

Il vaccino non deve essere iniettato per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o prodotti medicinali nella stessa siringa.

Per le precauzioni da adottare prima e dopo la somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del vaccino prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità e anafilassi

Con Kostaive sono stati segnalati casi di ipersensibilità, inclusa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazione anafilattica dopo la somministrazione del vaccino, è necessario che siano sempre prontamente disponibili trattamento medico e una supervisione adeguati.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti. Nessuna ulteriore dose del vaccino deve essere somministrata a coloro che hanno manifestato anafilassi dopo una precedente dose di Kostaive.

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con alcuni altri vaccini anti-COVID-19 è stato osservato un aumento del rischio di miocardite e pericardite. Queste patologie possono svilupparsi entro pochi giorni e si manifestano principalmente entro 14 giorni. Sono stati osservati più spesso nei maschi più giovani.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Le persone vaccinate (compresi i genitori o coloro che prestano assistenza) devono essere informati di rivolgersi immediatamente a un medico se sviluppano sintomi indicativi di miocardite o pericardite.

Reazioni correlate all'ansia

Reazioni correlate all'ansia, tra cui reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, possono verificarsi in associazione alla vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione dell'ago. Devono essere adottate procedure per evitare lesioni dovute a svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere posticipata nei soggetti affetti da malattia febbrile severa acuta o infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o febbre di lieve entità non deve ritardare la vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela agli individui che ricevono una terapia anticoagulante o sono affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia) poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamenti o lividi dopo una somministrazione intramuscolare.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e la sicurezza del vaccino non sono state valutate in soggetti immunocompromessi, inclusi quelli con diagnosi nota di virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o quelli che ricevono una terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia di Kostaive può essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con Kostaive potrebbe non proteggere tutticoloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione.

Eccipienti con effetto noto

Potassio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

Sodio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Kostaive con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Kostaive in donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Kostaive in gravidanza deve essere presa in considerazione solo quando i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e il feto.

Allattamento

Non sono previsti effetti sul neonato/lattante, poiché l'esposizione sistemica della donna in allattamento a Kostaive è trascurabile. Kostaive può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kostaive non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcune delle reazioni avverse menzionate al paragrafo 4.8 possono influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Serie di vaccinazioni primarie

Le reazioni avverse più frequenti (≥10%) dopo la dose 1 o la dose 2 sono dolore in sede di iniezione (49,1%), dolorabilità in sede di iniezione (49,0%), affaticamento (42,3%), cefalea (35,4%), mialgia (30,1%), brividi (28,5%), artralgia (27,2%), capogiri (20,1%) e piressia (10,8%). La maggior parte delle reazioni avverse era di intensità lieve e si è risolta entro pochi giorni dalla vaccinazione. Un caso di anafilassi è stato segnalato come correlato a Kostaive (vedere paragrafo 4.4).

Dose di richiamo

Il profilo di sicurezza complessivo per i partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo di Kostaive era simile a quello osservato dopo 2 dosi (serie di vaccinazione primaria).

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa sui dati di 2 studi clinici:

- Studio ARCT-154-01, condotto per valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia di un regime a 2 dosi di Kostaive, che coinvolge partecipanti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto almeno una dose di Kostaive (N=8.807).
- Studio ARCT-154-J01, condotto per valutare la sicurezza e l'immunogenicità per l'immunizzazione di richiamo. In questo studio, una dose singola di Kostaive è stata somministrata a partecipanti di età pari o superiore a 18 anni (N=420) che avevano precedentemente ricevuto 3 dosi di vaccini autorizzati a mRNA anti-COVID-19 almeno 3 mesi prima dell'arruolamento.

Le reazioni avverse osservate durante gli studi clinici sono elencate secondo le seguenti categorie di frequenza:
Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Reazioni avverse**	**Frequenza**
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (per es., eruzione cutanea, orticaria, dermatite allergica, ipersensibilità di tipo IV) Anafilassi	Non comune Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro	Molto comune Molto comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Vomito	Comune Comune Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia Mialgia	Molto comune Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione Dolorabilità in sede di iniezione Affaticamento/malessere Brividi Piressia Tumefazione in sede di iniezione Indurimento in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione Prurito in sede di iniezione	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Comune Comune Comune Comune

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e un eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini anti-COVID-19, vaccino a base di RNA, codice ATC: J07BN01

Meccanismo d'azione

Kostaive è composto da un mRNA auto-amplificante codificante la proteina spike di SARS-CoV-2, incapsulato in nanoparticelle lipidiche. L'mRNA auto-amplificante è progettato per produrre copie supplementari di mRNA all'interno delle cellule ospiti dopo l'iniezione intramuscolare, per ottenere una migliore espressione dell'antigene della proteina spike. Ciò dà origine a risposte immunitarie anticorpali neutralizzanti e cellulari all'antigene "spike", che contribuisce alla protezione contro la COVID-19. Il processo di auto-amplificazione dell'mRNA è transitorio e non genera particelle infettive.

Efficacia clinica

Lo studio ARCT-154-01 era uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato, in cieco per l'osservatore condotto in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni in Vietnam in un momento in cui la variante dominante era delta.

L'efficacia è stata valutata nella serie di analisi mITT, comprendente 15.458 partecipanti, 7.762 nel gruppo Kostaive (zapomeran) e 7.696 nel gruppo placebo.

La randomizzazione è stata stratificata in base all'età (<60 o ≥60 anni) e, per i partecipanti di età <60 anni, in base al rischio di COVID-19 di grado severo (soggetti con asma, tumore, malattia cerebrovascolare, malattia renale/fegato/polmonare cronica, fibrosi cistica, diabete mellito di tipo 1 o 2, condizioni cardiovascolari, condizioni di salute mentale, fumo, fibrosi polmonare, sindrome di Down, obesità, anemia falciforme o disturbo da abuso di sostanze). Tutti i partecipanti di età ≥60 anni sono stati considerati ad alto rischio di COVID-19 di gradosevero . Tra i partecipanti che hanno ricevuto Kostaive, il 5,5% (n=485) aveva significative condizioni mediche sottostanti, tra cui malattie cardiovascolari, diabete, obesità, disturbi epatici, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e asma. Lo studio ha escluso i partecipanti immunocompromessi, inclusi quelli con diagnosi nota del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o che assumevano farmaci immunosoppressori, e quelli che avevano una precedente diagnosi clinica o microbiologica di COVID-19.

I partecipanti con condizioni mediche acute o croniche preesistenti, compresi i partecipanti con infezione nota da virus dell'epatite C (HCV) o da virus dell'epatite B (HBV), erano idonei all'inclusione.

Le caratteristiche demografiche e basali erano simili tra i gruppi per i soggetti nelle 2 coorti di età e per gruppi di rischio. Tra i partecipanti totali che hanno ricevuto Kostaive, il 49% era di sesso maschile e il 51% era di sesso femminile, il 99,6% era asiatico e lo 0,4% era descritto come "altro" per l'origine razziale, rispettivamente. Al momento della vaccinazione, l'età media della popolazione era di 46,4 anni (intervallo di età 18-89 anni).

L'endpoint di efficacia primario complessivo era l'efficacia del vaccino (*vaccine efficacy,* VE), definita come la prima occorrenza di COVID-19 virologicamente confermata, definita dal protocollo, con insorgenza tra il Giorno 36 (7 giorni dopo la dose 2) e il Giorno 92, inclusi.

Per i partecipanti senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 prima di 7 giorni dopo la dose 2, l'efficacia del vaccino anti-COVID-19 confermato verificatasi almeno 7 giorni dopo la dose 2 era del 56,7% (intervallo di confidenza al 95%: dal 48,8% al 63,4%). Il numero di casi di COVID-19 era rispettivamente di 200 e 440 nei gruppi Kostaive e placebo. Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per COVID-19 sintomatica per un totale di 1.146 anni-persona per Kostaive e un totale di 1.120 anni-persona nel gruppo placebo.

Le informazioni relative alla valutazione dell'efficacia complessiva del vaccino sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2 Efficacia vaccinale contro COVID-19 virologicamente confermata, definita dal protocollo, tra il Giorno 36 e il Giorno 92 - popolazione intent-to-treat modificata (mITT)

Sottogruppo	Kostaive	Placebo	% di VE (IC al 95%)[a]
Tutti i partecipanti			
N.	7.762	7.696	56,7 (48,8 – 63,4)
Numero di casi confermati di COVID-19, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Tempo di sorveglianza[b] (anni-persona)	1.146,2	1.120,2	
Partecipanti sani da ≥18 a <60 anni			
N.	3.882	3.896	49,8 (37,8 – 59,5)
Numero di casi confermati di COVID-19, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Tempo di sorveglianza[b] (anni-persona)	572,1	566,1	
A rischio da ≥18 a <60 anni			
N.	2.519	2.471	69,7 (57,6 – 78,3)
Numero di casi confermati di COVID-19, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Tempo di sorveglianza[b] (anni-persona)	372,9	359,5	
≥60 anni			
N.	1.361	1.329	53,5 (26,8 – 70,5)
Numero di casi confermati di COVID-19, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Tempo di sorveglianza[b] (anni-persona)	201,2	194,5	

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; HR = rapporto di rischio [*hazard ratio*]; N. = numero di partecipanti a rischio; n = numero di partecipanti con caso segnalato; RR = rischio relativo; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 [*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*]; VE = efficacia del vaccino.
mITT, intent-to-treat modificato [*modified intent-to-treat*] (include tutti i partecipanti che hanno ricevuto tutte le dosi richieste dal protocollo del vaccino dello studio [Kostaive o placebo] fino al punto temporale di valutazione e che non presentano alcuna evidenza di infezione da SARS-CoV-2 il Giorno 1 o fino a 7 giorni dopo la 2a vaccinazione nello studio).
"A rischio" sono stati definiti gli individui che si considera presentino maggior rischio di sviluppare COVID-19 di grado severo.

[a] La VE è calcolata mediante 1-HR dalla regressione di Cox con aggiustamento per gruppo di rischio e regione del centro dello studio, o 1-RR quando il numero di casi confermati è 0 nel gruppo Kostaive.

[b] Il tempo di sorveglianza si riferisce al tempo totale a rischio in anni per il dato endpoint.

Efficacia contro COVID-19 di grado severo

È stata valutata l'efficacia di Kostaive per la prevenzione di COVID-19 di grado severo virologicamente confermata, compreso il decesso (Tabella 3). COVID-19 di grado severo comprendeva uno qualsiasi dei seguenti: frequenza respiratoria ≥30 al minuto, frequenza cardiaca ≥125 al minuto, livello di saturazione di ossigeno (SpO2) ≤93% in aria ambiente a livello del mare o pressione parziale di ossigeno arteriosa (PO2)/ossigeno inspirato frazionato (FiO2) <300 mmHg, insufficienza respiratoria (definita come necessità di ossigeno ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica o ossigenazione extracorporea a membrana [*extracorporeal membrane oxygenation,* ECMO]), shock (definito come pressione arteriosa sistolica <90 mmHg, pressione sanguigna diastolica <60 mmHg; o necessità di vasopressori), disfunzione renale, epatica o neurologica acuta significativa, ricovero in un'unità di terapia intensiva, decesso. L'endpoint era la prima occorrenza di COVID-19 di grado severo confermata, definita dal protocollo, con insorgenza tra i Giorni 36 e 92, inclusi.

Tabella 3 Efficacia vaccinale contro COVID-19 di grado severo virologicamente confermata, definita dal protocollo, tra il Giorno 36 e il Giorno 92 - popolazione intent-to-treat modificata (mITT)

Sottogruppo	Kostaive	Placebo	% di VE (IC al 95%)[a]
Tutti i partecipanti			
N.	7.762	7.696	95,3 (80,5-98,9)
Numero di casi confermati di COVID-19, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Tempo di sorveglianza[b] (anni-persona)	1.162,9	1.154,7	
Partecipanti sani da ≥18 a <60 anni			
N.	3.882	3.896	100,0 (NS)
Numero di casi confermati di COVID-19, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Tempo di sorveglianza[b] (anni-persona)	582,7	585,8	
A rischio da ≥18 a <60 anni			
N.	2.519	2.471	89,5 (16,8-98,7)
Numero di casi confermati di COVID-19, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Tempo di sorveglianza[b] (anni-persona)	376,9	370,9	
≥60 anni			
N.	1.361	1.329	94,4 (58,2-99,3)
Numero di casi confermati di COVID-19, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Tempo di sorveglianza[b] (anni-persona)	203,4	197,9	

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; COVID-19 = malattia da coronavirus 2019; HR = rapporto di rischio; N. = numero di partecipanti a rischio; n = numero di partecipanti con caso segnalato; NS = non stimabile; RR = rischio relativo; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2; VE = efficacia del vaccino.
mITT, intent-to-treat modificata (include tutti i partecipanti che hanno ricevuto tutte le dosi richieste dal protocollo del vaccino dello studio [Kostaive o placebo] fino al punto temporale di valutazione e che non presentano alcuna evidenza di infezione da SARS-CoV-2 il Giorno 1 o fino a 7 giorni dopo la 2a vaccinazione nello studio)

[a] La VE è calcolata mediante 1-HR dalla regressione di Cox con aggiustamento per gruppo di rischio e regione del centro dello studio, o 1-RR quando il numero di casi confermati è 0 nel gruppo Kostaive.

[b] Il tempo di sorveglianza si riferisce al tempo totale a rischio in anni per il dato endpoint.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni dopo la dose di richiamo

La valutazione dell'immunogenicità somministrata come dose di richiamo si basa sui risultati dello studio ARCT-154-J01, condotto in Giappone, che ha confrontato la risposta immunitaria che ha seguito una dose di richiamo di Kostaive (zapomeran) con quella del prodotto di confronto (tozinameran, BNT162b2) in soggetti adulti che hanno precedentemente ricevuto la serie di vaccinazioni primarie e 1 dose di richiamo con vaccini a mRNA anti-COVID-19 autorizzati. In questo studio, l'immunogenicità è stata valutata utilizzando un saggio di neutralizzazione virale contro il ceppo ancestrale di SARS-CoV-2 e la variante Omicron BA.4/5.

L'obiettivo primario dello studio ARCT-154-J01 era dimostrare la non inferiorità di Kostaive rispetto al vaccino di confronto in termini di rapporto tra la media geometrica dei titoli anticorpali (*geometric mean antibody titres,* GMT) e la differenza nei tassi di risposta sierologica (*seroresponse rate,* SRR) rispetto al ceppo ancestrale SARS-CoV-2 il Giorno 29 dopo la vaccinazione. Nel caso in cui la non inferiorità sia dimostrata per il ceppo ancestrale, è stato necessario eseguire test simili per la variante Omicron BA.4/5. Quando viene dimostrata la seconda non inferiorità, la superiorità di Kostaive rispetto al prodotto di confronto per la variante Omicron BA.4/5 è stata esaminata. Sono stati condotti ulteriori test delle GMT fino a 6 mesi per valutare la durata della risposta anticorpale.

Nello studio sono stati arruolati in totale 828 partecipanti e randomizzati (1:1) al gruppo con Kostaive e al gruppo con vaccino di confronto. Al momento della vaccinazione, l'età media era di 48 anni (intervallo di età 18-77 anni). Degli 828 partecipanti, che sono stati randomizzati e hanno ricevuto il vaccino dello studio, 759 partecipanti sono stati inclusi nella Serie secondo protocollo 1 (*Per Protocol Set-1*, PPS-1), la serie di analisi per l'endpoint primario di immunogenicità.

I risultati dello studio ARCT-154-J01 sono presentati nella Tabella 4. Un mese dopo la vaccinazione, Kostaive ha dimostrato la non inferiorità rispetto al vaccino di confronto contro il ceppo ancestrale di SARS-CoV-2 e la superiorità contro la variante Omicron BA.4/5. I dati di immunogenicità a lungo termine hanno dimostrato che gli anticorpi neutralizzanti persistevano, con GMT circa 2 volte più alte rilevate per Kostaive rispetto al vaccino di confronto a 3 e 6 mesi dopo la vaccinazione, per entrambi i ceppi.

Tabella 4 Riepilogo della risposta immunitaria contro il ceppo ancestrale di SARS-CoV-2 e la variante Omicron BA.4/5 fino a 6 mesi dopo la somministrazione della dose di richiamo

Ceppo	Punto temporale Endpoint	GMT/SRR (IC al 95%)				Rapporto GMT/ Differenza SRR (IC al 95%)
		N[a]	Kostaive	N[a]	Prodotto di confronto*	
Ceppo ancestrale (Wuhan-Hu-1)	Pre-vaccinazione GMT	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78, 1,13)
	1 mese GMT	385	5.641 (4.321, 7.363)	374	3.934 (2.993, 5.169)	1,43[b] (1,26, 1,63)
	1 mese SRR	385	65,2 (60,2, 69,9)	374	51,6 (46,4, 56,8)	13,6[b] (6,8, 20,5)
	3 mesi GMT	369	5.928 (5.414, 6.491)	356	2.899 (2.648, 3.175)	2,04[c] (1,80, 2,32)
	6 mesi GMT	332	4.119 (3.723, 4.557)	313	1.861 (1.667, 2.078)	2,21[c] (1,91, 2,57)
Omicron BA.4/5	Pre-vaccinazione GMT	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71, 1,26)
	1 mese GMT	385	2.551 (1.687, 3.859)	374	1.958 (1.281, 2.993)	1,30[d] (1,07, 1,58)
	1 mese SRR	385	69,9 (65,0, 74,4)	374	58,0 (52,8, 63,1)	11,6[d] (4,9, 18,3)
	3 mesi GMT	369	1.892 (1.646, 2.175)	356	888 (764, 1.031)	2,13[c] (1,74, 2,61)
	6 mesi GMT	332	1.119 (960, 1.305)	313	495 (413, 595)	2,26[c] (1,78, 2,86)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMT = media geometrica dei titoli; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta di grado severo da coronavirus 2; SRR = tasso di risposta sierologica.
Il valore del titolo anticorpale neutralizzante con trasformazione logaritmica per il Giorno 29 (1 mese) è stato analizzato usando il modello di analisi della covarianza (ANCOVA). Sesso e periodo dall'ultima (3a) vaccinazione (<5 mesi, ≥5 mesi) sono stati utilizzati come fattori come prespecificati nel protocollo. Le GMT al basale, a 3 e 6 mesi non sono corrette.
Se un titolo anticorpale misurato è inferiore al limite inferiore di quantificazione, il valore è stato imputato come 1/2 del limite di quantificazione.
La risposta sierologica è definita come un aumento di almeno 4 volte dei titoli anticorpali neutralizzanti post-richiamo rispetto al titolo basale o dalla metà del limite inferiore di quantificazione se non rilevabile al basale.

[a] N. = numero di partecipanti con risultati di test validi per il test specifico al punto temporale di campionamento specificato.

[b] Sono stati soddisfatti criteri prespecificati per la non inferiorità: il limite inferiore (*lower limit,* LL) dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% per il rapporto delle GMT (Kostaive/prodotto di confronto) supera 0,67 e il LL dell'IC al 95% per la differenza nelle SRR (Kostaive meno prodotto di confronto) supera -10%. Il test di superiorità per il ceppo ancestrale non era prespecificato. L'analisi è stata condotta nel PPS-1.

[c] L'analisi è stata condotta nel PPS-1-ic, una versione modificata del PPS-1 in cui i partecipanti con un test positivo per gli anticorpi del nucleocapside sono stati esclusi da tutte le successive analisi di immunogenicità.

[d] I criteri prespecificati sono stati soddisfatti sia per la non inferiorità che per la superiorità. Criteri di superiorità: il LL dell'IC al 95% per il rapporto GMT supera 1,0 e il LL dell'IC al 95% per la differenza SRR supera lo 0%. L'analisi è stata condotta nel PPS-1.

[*] Prodotto di confronto: tozinameran (BNT162b2)

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kostaive in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità generale

È stato condotto uno studio di tossicità generale con Kostaive nei conigli (ricevendo per via intramuscolare un totale di 3 dosi, ciascuna superiore alla dose umana, una volta ogni 2 settimane).

Aumenti transitori della temperatura corporea media (aumenti fino a ~1,7 °C), variazioni negli esami di laboratorio (alterazioni eritroidi coerenti con una ridotta eritropoiesi secondaria a infiammazione, riduzione minima o lieve della conta piastrinica, aumento minimo delle conte di neutrofili e/o monociti, aumento lieve o moderato del fibrinogeno, e un aumento minimo della globulina e/o una riduzione minima dell'albumina sierica e degli aumenti delle citochine sieriche), così come i risultati infiammatori nella milza, linfonodi (aumento della cellularità linfocitaria), coerente con una risposta infiammatoria.

Genotossicità/cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di genotossicità né di cancerogenicità. Non si prevede che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) presentino un potenziale genotossico.

Tossicità della riproduzione

La tossicità della riproduzione e dello sviluppo è stata studiata nei conigli in uno studio combinato su fertilità, sviluppo embrio-fetale e post-natale, in cui i conigli di sesso femminile sono stati vaccinati per via intramuscolare prima dell'accoppiamento e durante la gestazione (ricevendo 5 dosi di vaccino, ciascuna superando la dose umana compresa tra il Giorno 28 prima dell'accoppiamento e il Giorno 28 di gestazione). Le risposte anticorpali neutralizzanti per SARS-CoV-2 erano presenti negli animali materni da prima dell'accoppiamento alla fine dello studio il Giorno 28 della gestazione, nonché nel feto e nella prole, indicando il trasferimento placentare degli anticorpi materni.

Non sono stati osservati effetti correlati al vaccino sulla fertilità femminile, sullo sviluppo dell'embrione e del feto o sulla crescita e sullo sviluppo post-natale. Non vi sono dati disponibili relativi all'escrezione di Kostaive nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Di(pentadecan-8-il)-4,4'-((((3-(dimetilammino)propil)tio)carbonil)azanediil)dibutirrato (ATX-126)
Colesterolo
1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (*Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine,* DSPC)
1,2-Dimiristoil-rac-glicero-3-metossipolietienglicole-2000 (*Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000,* PEG2000-DMG)
Saccarosio
Potassio sorbato
Cloruro di sodio
Trometamolo
Polossamero 188 (contiene l'antiossidante idrossitoluene butilato)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni da -15 °C a -25 °C.
I flaconcini possono essere conservati a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 4 ore prima della ricostituzione.

Medicinale ricostituito

Dopo la preparazione, il flaconcino di vaccino ricostituito deve essere conservato in frigorifero o a temperatura ambiente (da 2 °C a 25 °C) prima della somministrazione e il vaccino deve essere somministrato entro 6 ore dalla perforazione iniziale del tappo del flaconcino.

Una volta scongelato o ricostituito, il vaccino non deve essere ricongelato.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 6 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C e include il trasporto durante questo periodo. Dal punto di vista microbiologico, una volta che il tappo del flaconcino è stato perforato per la ricostituzione del vaccino, il prodotto può essere conservato per un massimo di 6 ore in condizioni refrigerate o a temperatura ambiente (da 2 °C a 25 °C). Altri tempi e condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente.

Il vaccino ricostituito deve essere smaltito dopo 6 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -15 °C e -25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere contenuta in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica) e cappuccio rimovibile in plastica con sigillo (ghiera in alluminio).

Ogni flaconcino multidose contiene 16 dosi da 0,5 ml; vedere paragrafo 6.6.

Confezione: 20 flaconcini multidose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

Il vaccino deve essere preparato da un operatore sanitario utilizzando tecniche asettiche per garantire la sterilità della dispersione preparata.

Utilizzare SOLO 10 ml di soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o equivalente per la ricostituzione.

Dopo la ricostituzione, il vaccino è una sospensione opalescente di colore da bianco a biancastro (pH: 7,5-8,5); osmolalità: 300-400 mOsm/kg.

Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 16 dosi da 0,5 ml.

Estrarre 0,5 ml di vaccino in siringhe monouso.
- Ogni dose deve contenere 0,5 ml di dispersione per preparazione iniettabile ricostituita.
- Se la quantità di vaccino rimanente nel flaconcino non può fornire una dose completa di 0,5 ml, non somministrare il resto. Smaltire invece il flaconcino e l'eventuale volume residuo.
- Il vaccino in eccesso da più flaconcini non deve essere accumulato.
- Dopo la preparazione, le siringhe riempite devono essere conservate in condizioni refrigerate o a temperatura ambiente (da 2 °C a 25 °C) prima della somministrazione (incluso il trasporto durante questo periodo) e devono essere somministrate entro 6 ore dalla perforazione iniziale del tappo del flaconcino.
- Il vaccino ricostituito deve essere smaltito dopo 6 ore.

Preparazione di singole dosi di Kostaive polvere per dispersione per preparazione iniettabile	
FASE A. Ispezione visiva e stabilizzazione della temperatura dei flaconcini 1. Portare il flaconcino a temperatura ambiente per almeno un'ora. I flaconcini possono essere conservati a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 4 ore prima della ricostituzione. 2. Ispezionare visivamente la chiusura del contenitore per verificare la presenza di scolorimento e grossolani difetti/danni (per es., rotture, schegge di vetro, cappucci allentati, tappi mancanti, ecc.). • Il flaconcino deve contenere un solido bianco/biancastro. NON UTILIZZARE in caso di danni al contenitore o altri difetti. NON UTILIZZARE se il flaconcino non perforato è a temperatura ambiente da più di 4 ore.	

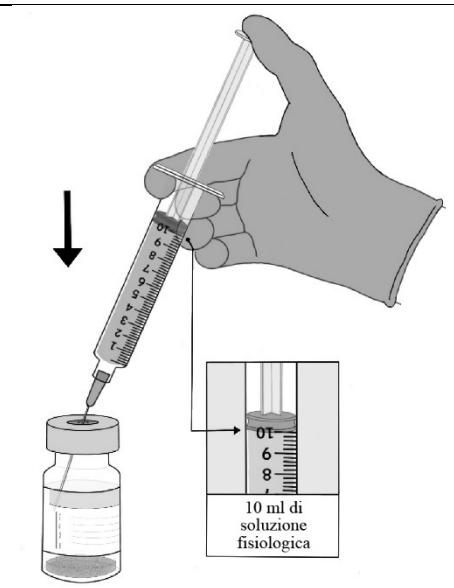
Preparazione di singole dosi di Kostaive polvere per dispersione per preparazione iniettabile

FASE B. Aggiunta di soluzione fisiologica al vaccino

1. La ricostituzione deve essere effettuata immediatamente dopo aver completato la stabilizzazione della temperatura.
2. Ottenere una soluzione iniettabile (soluzione salina) di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Usando una nuova siringa sterile da 10 ml e un ago 23G, prelevare 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).
3. Rimuovere il cappuccio rimovibile del flaconcino.
4. Utilizzare un tampone imbevuto di alcol sul tappo del flaconcino.

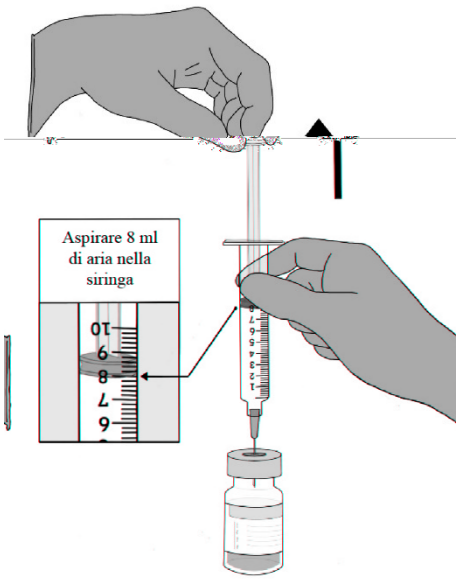
Per garantire l'aggiunta di 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), la siringa non deve essere rimossa dal flaconcino durante i passaggi 5-8.

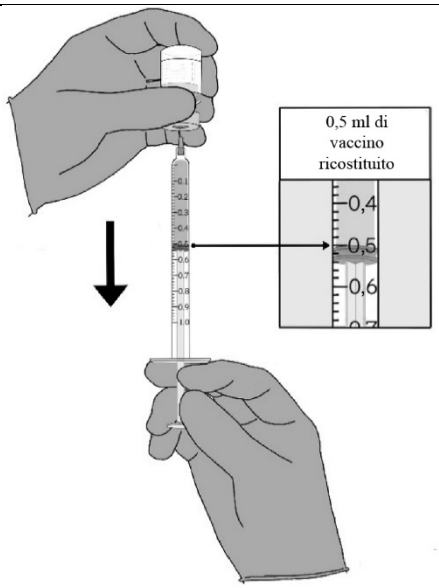
5. Perforare il tappo con l'ago della siringa di soluzione fisiologica.
   - Registrare la data e l'ora della perforazione iniziale del tappo e l'ora in cui il vaccino deve essere smaltito. (Si noti che il vaccino deve essere somministrato entro 6 ore da tale perforazione del tappo).
6. Aggiungere lentamente metà (5 ml) dei 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) nel flaconcino lungo la parete laterale.
7. Stabilizzare la pressione del flaconcino aspirando circa 3 ml di aria dal flaconcino nella siringa di soluzione fisiologica mantenendo l'ago sopra il liquido.
8. Per la seconda e la terza aggiunta di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), aggiungere da 2 a 3 ml, dirigendo il flusso della soluzione sulla parete interna del flaconcino del prodotto.
   - Per stabilizzare la pressione del flaconcino, eseguire ogni aggiunta con un prelievo di aria dal flaconcino utilizzando la siringa di soluzione fisiologica. Ripetere i passaggi necessari per completare l'aggiunta di tutti i 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Non aggiungere più di 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).



FASE C. Stabilizzazione della pressione del flaconcino

1. Una volta completata l'aggiunta di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), stabilizzare la pressione prima di rimuovere l'ago dal flaconcino aspirando aria nella linea da 8 ml della siringa di soluzione fisiologica vuota.
2. Fare attenzione a regolare la posizione dell'ago in modo che si trovi sopra la soluzione (per evitare il prelievo accidentale del vaccino ricostituito).
3. Rimuovere la siringa con soluzione fisiologica vuota e l'ago dal flaconcino e smaltirli.



Preparazione di singole dosi di Kostaive polvere per dispersione per preparazione iniettabile	
FASE D. Miscelazione e ispezione visiva del vaccino ricostituito 1. Capovolgere delicatamente il flaconcino ripetutamente per almeno 1 minuto fino a ricostituire completamente il solido. • Non agitare né agitare con vortex. • Evitare la formazione di schiuma. 2. Ispezionare visivamente il flaconcino del vaccino per verificare la presenza di particolato e scolorimento. Il liquido deve essere una sospensione opalescente di colore da bianco a biancastro. • NON UTILIZZARE se si osservano particolato o scolorimento. 3. Il flaconcino di vaccino ricostituito o le siringhe riempite devono essere conservati in frigorifero o a temperatura ambiente (da 2 °C a 25 °C) prima della somministrazione e devono essere utilizzati entro 6 ore dalla perforazione iniziale del tappo.	
FASE E. Preparazione della siringa 1. Assicurarsi che non vi siano bolle d'aria, aspirare 0,5 ml di vaccino utilizzando una siringa sterile da 1 ml. 2. Registrare la data e l'ora della perforazione iniziale del tappo. • Ogni siringa riempita sarà utilizzata per una dose. • Conservare le siringhe riempite in frigorifero o a temperatura ambiente (da 2 °C a 25 °C) prima della somministrazione. • Ogni siringa deve essere utilizzata il prima possibile, ma deve essere utilizzata entro 6 ore dalla perforazione iniziale del tappo.	

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1873/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 febbraio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Catalent Pharma Solutions, LLC
726 Heartland Trail
Madison, WI 53717 Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kostaive polvere per dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino sa-mRNA anti-COVID-19
zapomeran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 16 dosi da 0,5 ml.
Una dose (0,5 ml) contiene 5 microgrammi di zapomeran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Lipide ATX-126, colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metossipolietilenglicole-2000 (PEG2000-DMG), saccarosio, potassio sorbato, cloruro di sodio, trometamolo, polossamero 188.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per dispersione per preparazione iniettabile
20 flaconcini multidose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il flaconcino chiuso in congelatore a una temperatura compresa tra -15 °C e -25 °C nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Dopo la ricostituzione, conservare il vaccino a una temperatura compresa tra 2 °C e 25 °C e **utilizzarlo entro 6 ore**.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1873/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO MULTIDOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Kostaive polvere per dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino sa-mRNA anti-COVID-19
zapomeran

IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Iniezione intramuscolare

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Dopo la ricostituzione, 16 dosi da 0,5 ml

6. ALTRO

Data/ora smaltimento:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Kostaive polvere per dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino sa-mRNA anti-COVID-19
zapomeran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo vaccino perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kostaive e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Kostaive
3. Come viene somministrato Kostaive
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kostaive
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kostaive e a cosa serve

Kostaive è un vaccino che aiuta a proteggere gli adulti di età pari o superiore a 18 anni da COVID-19 causata da SARS-CoV-2.

Kostaive agisce preparando l'organismo a difendersi da COVID-19. Contiene una molecola chiamata sa-mRNA che contiene istruzioni per la creazione di copie della proteina spike. Si tratta di una proteina presente sulla superficie del virus SARS-CoV-2 di cui il virus ha bisogno per entrare nelle cellule dell'organismo.

Quando a una persona viene somministrato il vaccino, alcune delle sue cellule leggeranno le istruzioni del sa-mRNA e produrranno temporaneamente la proteina spike. Il sistema immunitario della persona riconoscerà quindi la proteina come estranea e produrrà anticorpi e attiverà i linfociti T (globuli bianchi) per attaccarla.

Se, successivamente, la persona entra in contatto con SARS-CoV-2, il suo sistema immunitario lo riconoscerà e sarà pronto a difendere l'organismo da esso.

Poiché Kostaive non contiene il virus per produrre immunità, non può provocare COVID-19.

L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Kostaive

Il vaccino non deve essere somministrato
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le sia somministrato il vaccino se:
- ha mai avuto una reazione allergica grave o problemi respiratori dopo qualsiasi altra iniezione di vaccino o dopo che le è stato somministrato Kostaive in passato.
- si sente nervoso riguardo al processo di vaccinazione o è mai svenuto dopo l'iniezione dell'ago.
- presenta febbre alta o infezione grave; tuttavia, potrebbe essere in grado di sottoporsi alla vaccinazione se presenta febbre lieve o infezione delle vie aeree superiori come un raffreddore.
- ha un problemadi sanguinamento , le si formano facilmente dei lividi o utilizza un farmaco per prevenire la formazione di coaguli di sangue.
- ha un sistema immunitario indebolito a causa di una malattia come l'infezione da HIV o di un farmaco come un corticosteroide che influisce sul sistema immunitario.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra indicate (o se ha dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le sia somministrato Kostaive.

Dopo la vaccinazione con altri vaccini anti-COVID-19 esiste un aumento del rischio di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) e pericardite (infiammazione del rivestimento esterno del cuore). Queste patologie possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Dopo la vaccinazione, deve prestare attenzione ai segni di miocardite e pericardite, come respiro corto, palpitazioni e dolore toracico, e richiedere immediatamente assistenza medica qualora si verifichino.

Bambini e adolescenti
Kostaive non è raccomandato per bambini di età inferiore a 18 anni. Attualmente non vi sono abbastanza informazioni disponibili sull'uso di Kostaive in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Kostaive
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o le è stato recentemente somministrato qualsiasi altro vaccino.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima che le sia somministrato questo vaccino.

I dati relativi all'uso di questo vaccino in donne in gravidanza sono limitati.

Kostaive può essere somministrato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni degli effetti indesiderati di Kostaive elencati nel paragrafo 4 (Possibili effetti indesiderati) possono temporaneamente ridurre la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Attenda che gli effetti del vaccino siano scomparsi prima di guidare o usare macchinari.

Kostaive contiene potassio e sodio
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".
Questo vaccino contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come viene somministrato Kostaive

Kostaive viene somministrato come singola iniezione di 0,5 ml in un muscolo della parte superiore del braccio.

Se è stato precedentemente vaccinato con un vaccino anti-COVID-19, deve ricevere una dose di Kostaive almeno 5 mesi dopo la dose più recente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Kostaive, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto rari: possono interessare fino a massimo 1 persona su 10.000
- anafilassi (reazione allergica improvvisa e grave con sintomi quali difficoltà respiratorie, gonfiore, stordimento mentale, battito cardiaco accelerato, sudorazione e perdita di coscienza)

Richieda assistenza medica **urgente** se manifesta uno qualsiasi dei sintomi dell'anafilassi.

Si rivolga al medico o all'infermiere se sviluppa eventuali altri effetti indesiderati. Questi possono includere:

Effetti indesiderati molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- dolore nel punto in cui è stata somministrata l'iniezione
- dolorabilità nel punto in cui è stata somministrata l'iniezione
- sensazione di stanchezza (affaticamento)
- brividi
- febbre
- dolore articolare (artralgia)
- dolore muscolare (mialgia)
- mal di testa
- sensazione di capogiro.

Effetti indesiderati comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- diarrea
- sensazione di malessere (nausea)
- vomito
- indurimento della pelle nel punto in cui è stata somministrata l'iniezione
- gonfiore nel punto in cui è stata somministrata l'iniezione
- arrossamento nel punto in cui è stata somministrata l'iniezione
- prurito cutaneo nel punto in cui è stata somministrata l'iniezione.

Effetti indesiderati non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- reazioni allergiche (orticaria e/o eruzione cutanea).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo vaccino.

5. Come conservare Kostaive

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le seguenti informazioni su conservazione, scadenza, uso e manipolazione sono destinate agli operatori sanitari.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza, che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare i flaconcini non aperti in congelatore a una temperatura compresa tra -15 °C e -25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. I flaconcini possono essere conservati a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 4 ore prima della ricostituzione.

Dopo la preparazione, i flaconcini di vaccino ricostituito o le siringhe riempite devono essere conservati in frigorifero o a temperatura ambiente (da 2 °C a 25 °C) prima della somministrazione (incluso durante il trasporto) e devono essere somministrati entro 6 ore dalla perforazione iniziale del tappo del prodotto.

I flaconcini a temperatura stabilizzata possono essere manipolati in condizioni di luce ambientale.

Una volta scongelato o ricostituito, il vaccino non deve essere ricongelato.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kostaive

- Il principio attivo è un RNA messaggero auto-amplificante (sa-mRNA) chiamato zapomeran.
- Si tratta di un flaconcino multidose che, dopo la ricostituzione, contiene 16 dosi da 0,5 ml ciascuna.
- Una dose (0,5 ml) contiene 5 microgrammi di zapomeran (incapsulato in nanoparticelle lipidiche).
- Gli altri componenti sono: di(pentadecan-8-il)-4,4'-((((3-(dimetilammino)propil)tio)carbonil)azanediil)dibutirrato (ATX-126), colesterolo, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (*distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine,* DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metossipolietilenglicole-2000 (*dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000,* PEG2000-DMG), saccarosio, potassio sorbato, cloruro di sodio, trometamolo, polossamero 188 (contiene l'antiossidante idrossitoluene butilato).
  Vedere paragrafo 2 "Kostaive contiene potassio e sodio".

Descrizione dell'aspetto di Kostaive e contenuto della confezione

Kostaive è una polvere/pasta liofilizzata di colore da bianco a biancastro fornita in un flaconcino di vetro con un tappo di gomma e un sigillo di alluminio.

Dopo la ricostituzione, il vaccino è una sospensione opalescente di colore da bianco a biancastro (pH: 7,5-8,5). Ogni flaconcino contiene 16 dosi da 0,5 ml.

Confezione: 20 flaconcini multidose

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Paesi Bassi

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Una dose singola di 0,5 ml.

Per i soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Kostaive deve essere somministrato almeno 5 mesi dopo la dose più recente.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la manipolazione
Kostaive deve essere preparato da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica per garantire la sterilità della dispersione preparata.
- Utilizzare SOLO 10 ml di soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per la ricostituzione.

Dopo la ricostituzione, ogni flaconcino contiene 16 dosi da 0,5 ml.

Estrarre 0,5 ml di vaccino in siringhe monouso.
- Ogni dose deve contenere 0,5 ml di Kostaive ricostituito.
- Se la quantità di vaccino rimanente nel flaconcino non può fornire una dose completa di 0,5 ml, non somministrare il resto. Smaltire invece il flaconcino e l'eventuale volume residuo.
- Non accumulare il vaccino in eccesso da più flaconcini.
- Dopo la preparazione, le siringhe riempite devono essere conservate in condizioni refrigerate o a temperatura ambiente (da 2 °C a 25 °C) prima della somministrazione (incluso il trasporto durante questo periodo) e devono essere somministrate entro 6 ore dalla perforazione iniziale del tappo del flaconcino.
- Il vaccino ricostituito deve essere smaltito dopo 6 ore.

Preparazione di singole dosi di Kostaive polvere per dispersione per preparazione iniettabile

FASE A. Ispezione visiva e stabilizzazione della temperatura dei flaconcini

1. Portare il flaconcino a temperatura ambiente per almeno un'ora. I flaconcini possono essere conservati a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 4 ore prima della ricostituzione.
2. Ispezionare visivamente la chiusura del contenitore per verificare la presenza di scolorimento e grossolani difetti/danni (per es., rotture, schegge di vetro, cappucci allentati, tappi mancanti, ecc.).
    - Il flaconcino deve contenere un solido bianco/biancastro.

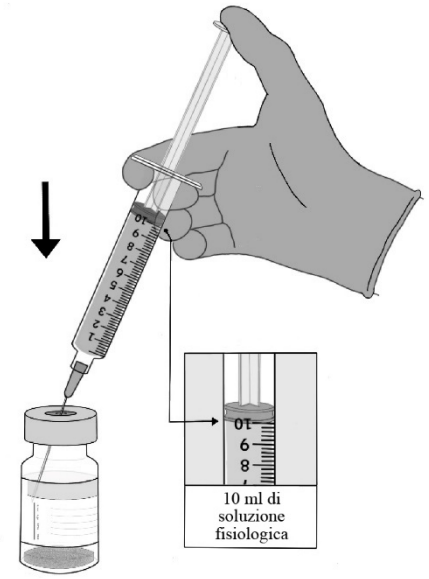
NON UTILIZZARE in caso di danni al contenitore o altri difetti.
NON UTILIZZARE se il flaconcino non perforato è a temperatura ambiente da più di 4 ore.

FASE B. Aggiunta di soluzione fisiologica al vaccino

1. La ricostituzione deve essere effettuata immediatamente dopo aver completato la stabilizzazione della temperatura.
2. Ottenere una soluzione iniettabile (soluzione salina) di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Usando una nuova siringa sterile da 10 ml e un ago 23G, prelevare 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).
3. Rimuovere il cappuccio rimovibile del flaconcino.
4. Utilizzare un tampone imbevuto di alcol sul tappo del flaconcino.

Per garantire l'aggiunta di 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), la siringa non deve essere rimossa dal flaconcino durante i passaggi 5-8.

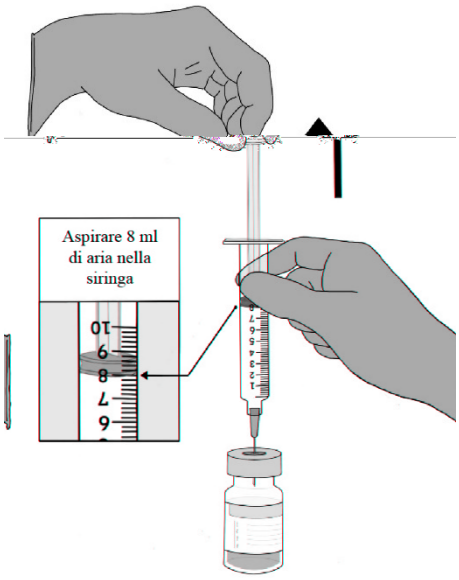
5. Perforare il tappo con l'ago della siringa di soluzione fisiologica.
    - Registrare la data e l'ora della perforazione iniziale del tappo e l'ora in cui il vaccino deve essere smaltito. (Si noti che il vaccino deve essere somministrato entro 6 ore da tale perforazione del tappo).
6. Aggiungere lentamente metà (5 ml) dei 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) nel flaconcino lungo la parete laterale.
7. Stabilizzare la pressione del flaconcino aspirando circa 3 ml di aria dal flaconcino nella siringa di soluzione fisiologica mantenendo l'ago sopra il liquido.
8. Per la seconda e la terza aggiunta di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), aggiungere da 2 a 3 ml, dirigendo il flusso della soluzione sulla parete interna del flaconcino del prodotto.
    - Per stabilizzare la pressione del flaconcino, eseguire ogni aggiunta con un prelievo di aria dal flaconcino utilizzando la siringa di soluzione fisiologica. Ripetere i passaggi necessari per completare l'aggiunta di tutti i 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Non aggiungere più di 10 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).



Preparazione di singole dosi di Kostaive 5 microgrammi/dose (0,5 ml) polvere per dispersione per preparazione iniettabile

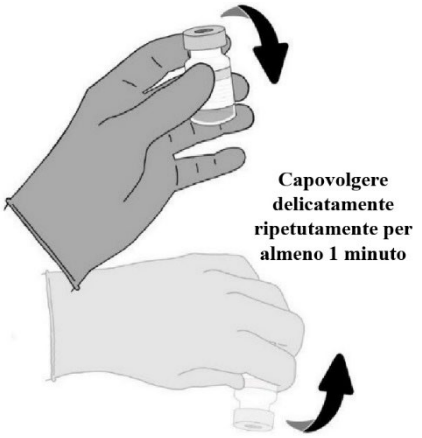
FASE C. Stabilizzazione della pressione del flaconcino

1. Una volta completata l'aggiunta di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), stabilizzare la pressione prima di rimuovere l'ago dal flaconcino aspirando aria nella linea da 8 ml della siringa di soluzione fisiologica vuota.
2. Fare attenzione a regolare la posizione dell'ago in modo che si trovi sopra la soluzione (per evitare il prelievo accidentale del vaccino ricostituito).
3. Rimuovere la siringa con soluzione fisiologica vuota e l'ago dal flaconcino e smaltirli.



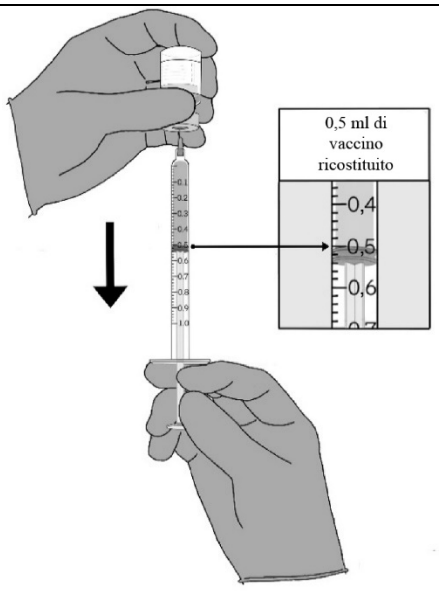
FASE D. Miscelazione e ispezione visiva del vaccino ricostituito

1. Capovolgere delicatamente il flaconcino ripetutamente per almeno 1 minuto fino a ricostituire completamente il solido.
   - Non agitare né agitare con vortex.
   - Evitare la formazione di schiuma.
2. Ispezionare visivamente il flaconcino del vaccino per verificare la presenza di particolato e scolorimento. Il liquido deve essere una sospensione opalescente di colore da bianco a biancastro.
   - NON UTILIZZARE se si osservano particolato o scolorimento.
3. Il flaconcino di vaccino ricostituito o le siringhe riempite devono essere conservati in frigorifero o a temperatura ambiente (da 2 °C a 25 °C) prima della somministrazione e devono essere utilizzati entro 6 ore dalla perforazione iniziale del tappo.



FASE E. Preparazione della siringa

1. Assicurarsi che non vi siano bolle d'aria, aspirare 0,5 ml di vaccino utilizzando una siringa sterile da 1 ml.
2. Assicurarsi che non vi siano bolle d'aria.
3. Registrare la data e l'ora della perforazione iniziale del tappo.
   - Ogni siringa riempita sarà utilizzata per una dose.
   - Conservare le siringhe riempite in frigorifero o a temperatura ambiente (da 2 °C a 25 °C) prima della somministrazione.
   - Ogni siringa deve essere utilizzata il prima possibile, ma deve essere utilizzata entro 6 ore dalla perforazione iniziale del tappo.



Smaltimento
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.