

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kostaive Pulver zur Herstellung einer Injektionsdispersion
COVID-19-sa-mRNA-Impfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosen-Durchstechflasche und muss vor der Verwendung rekonstituiert werden.

Eine Durchstechflasche enthält 16 Dosen zu je 0,5 ml nach der Rekonstitution mit 10 ml steriler Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %); siehe Abschnitte 4.2 und 6.6.

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 5 Mikrogramm Zapomeran, eine selbstamplifizierende Messenger-RNA (sa-mRNA) von COVID-19 (verkapselt in Lipid-Nanopartikeln).

Zapomeran ist ein einzelsträngiges sa-mRNA-Replikon mit 5'-Cap-Struktur, das mit Hilfe einer zellfreien *In-vitro*-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wird, die für eine Replikase und das Spike-Glykoprotein des ursprünglichen SARS-CoV-2-Stamms mit D614G-Mutation kodieren.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionsdispersion

Weiße bis cremefarbene lyophilisierte Substanz oder weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kostaive wird bei Personen ab 18 Jahren für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19 verursacht durch SARS-CoV-2 angewendet.

Die Anwendung dieses Impfstoffs soll gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Einzeldosis von 0,5 ml.

Bei Personen, die bereits mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, soll Kostaive frühestens 5 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis verabreicht werden.

Stark abwehrgeschwächte Erwachsene

Stark abwehrgeschwächte Personen können im Einklang mit den offiziellen Empfehlungen weitere Dosen erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kostaive bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Personen

Bei älteren Personen im Alter von ≥ 60 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Kostaive muss nach der Rekonstitution intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die bevorzugte Stelle für die intramuskuläre Injektion ist der Deltamuskel des Oberarms.

Die Verwendung einer für die intramuskuläre Injektion geeigneten Nadellänge wird empfohlen.

Der Impfstoff darf nicht intravasal, subkutan oder intradermal injiziert werden.

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Für Vorsichtsmaßnahmen vor und nach der Verabreichung des Impfstoffs, siehe Abschnitt 4.4.

Hinweise zur Rekonstitution des Impfstoffs vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Es wurden Fälle von Überempfindlichkeit, einschließlich Anaphylaxie, für Kostaive berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs muss stets eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung unmittelbar verfügbar sein.

Nach der Impfung wird eine engmaschige Beobachtung für mindestens 15 Minuten empfohlen. Keine weitere Dosis des Impfstoffs sollte an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie nach einer früheren Dosis von Kostaive aufgetreten ist.

Myokarditis und Perikarditis

Nach der Impfung mit einigen anderen COVID-19-Impfstoffen wurde ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und Perikarditis beobachtet. Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage entwickeln und treten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen auf. Sie wurden häufiger bei jüngeren Männern beobachtet.

Medizinische Fachkräfte sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis und Perikarditis achten. Geimpfte (einschließlich Eltern oder Betreuer) sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn bei Ihnen Symptome auftreten, die auf eine Myokarditis oder Perikarditis hinweisen.

Angstbedingte Reaktionen

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingter Reaktionen, können im Zusammenhang mit der Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel auftreten. Um Verletzungen infolge einer Ohnmacht zu vermeiden, sollten entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

Gleichzeitige Erkrankung

Die Impfung muss bei Personen mit einer akuten schweren fiebrigen Erkrankung oder akuten Infektion aufgeschoben werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion und/oder leichten Fiebers sollte die Impfung nicht verzögern.

Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen sollte der Impfstoff bei Personen, die eine Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, oder Personen mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen (wie Hämophilie) mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen nach einer intramuskulären Verabreichung Blutungen oder Blutergüsse auftreten können.

Abwehrgeschwächte Personen

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs wurde bei abwehrgeschwächten Personen, einschließlich Personen mit diagnostiziertem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder Personen unter immunsuppressiver Therapie, nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit von Kostaive kann bei abwehrgeschwächten Personen geringer sein.

Einschränkungen der Impfstoffwirksamkeit

Wie bei jedem Impfstoff schützt die Impfung mit Kostaive möglicherweise nicht alle geimpften Personen. Geimpfte sind möglicherweise erst 7 Tage nach der Impfung vollständig geschützt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Kalium

Dieser Impfstoff enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „kaliumfrei“.

Natrium

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kostaive kann gleichzeitig mit saisonalem Influenzaimpfstoff verabreicht werden.

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen bisher nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Kostaive bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung von Kostaive während der Schwangerschaft sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken für die Mutter und den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es wird angenommen, dass Kostaive keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Kostaive vernachlässigbar ist. Kostaive kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kostaive hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Grundimmunisierung

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) nach Dosis 1 oder Dosis 2 sind Schmerzen an der Injektionsstelle (49,1 %), Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (49,0 %), Ermüdung (Fatigue) (42,3 %), Kopfschmerzen (35,4 %), Myalgie (30,1 %), Schüttelfrost (28,5 %), Arthralgie (27,2 %), Schwindelgefühl (20,1 %) und Fieber (10,8 %). Die meisten Nebenwirkungen waren leicht und klangen innerhalb weniger Tage nach der Impfung ab. Ein Fall von Anaphylaxie wurde als im Zusammenhang mit Kostaive stehend berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Auffrischungsdosis

Das Gesamtsicherheitsprofil bei Teilnehmern, die eine Auffrischungsdosis Kostaive erhielten, war mit dem nach 2 Dosen (Grundimmunisierung) vergleichbar.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf Daten aus 2 klinischen Studien:

- Studie ARCT-154-01, durchgeführt zur Beurteilung der Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit von 2 Dosen Kostaive an Teilnehmern im Alter ab 18 Jahren, die mindestens eine Dosis Kostaive erhielten (N = 8 807).
- Studie ARCT-154-J01, durchgeführt zur Beurteilung der Sicherheit und Immunogenität einer Auffrischungsimpfung. In dieser Studie wurde Teilnehmern im Alter ab 18 Jahren (N = 420), die zuvor mindestens 3 Dosen zugelassener COVID-19-mRNA-Impfstoffe mindestens 3 Monate vor der Aufnahme erhalten hatten, eine Einzeldosis Kostaive verabreicht.

Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet wurden, sind gemäß den folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

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

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Akute und verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Ausschlag, Urtikaria, allergische Dermatitis) Anaphylaxie	Gelegentlich Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl	Sehr häufig Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Erbrechen	Häufig Häufig Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie Myalgie	Sehr häufig Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle Druckschmerz an der Injektionsstelle Ermüdung (Fatigue)/Unwohlsein Schüttelfrost Fieber Schwellung an der Injektionsstelle Verhärtung an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle Jucken an der Injektionsstelle	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Untersuchungen	Neutrophilenzahl erniedrigt ^a	Nicht bekannt

^a Erniedrigte Neutrophilenzahlen, die bei Teilnehmern an klinischen Studien beobachtet wurden, waren vorübergehend und klinisch asymptomatisch.

Gleichzeitige Verabreichung mit saisonalem Influenzaimpfstoff

Die Studie ARCT-2303-01 wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Immunogenität einer einzelnen Auffrischungsdosis Kostaive bei gleichzeitiger Verabreichung mit saisonalem Influenzaimpfstoff bei Teilnehmern im Alter von 18 bis < 65 Jahren (N = 403) und ab 65 Jahren (N = 99) zu beurteilen. Reaktogenitätsereignisse wurden in ähnlicher Häufigkeit von Teilnehmern gemeldet, die Kostaive zusammen mit dem Influenzaimpfstoff oder Kostaive allein erhielten, ohne dass es zu einer Zunahme der Intensität lokaler oder systemischer Nebenwirkungen kam.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung werden eine Überwachung der Vitalfunktionen und eine mögliche symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, COVID-19-Impfstoffe, RNA-basierter Impfstoff, ATC-Code: J07BN01

Wirkmechanismus

Kostaive besteht aus einer selbstamplifizierenden mRNA, die für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 kodiert und in Lipid-Nanopartikeln verkapselt ist. Die selbstamplifizierende mRNA ist so konzipiert, dass nach der intramuskulären Injektion zusätzliche mRNA-Kopien in den Wirtszellen produziert werden, um eine verstärkte Expression des Spike-Protein-Antigens zu erzielen. Dies führt zu neutralisierenden Antikörpern und zellulären Immunantworten auf das Spike-Antigen, was zum Schutz gegen COVID-19 beiträgt. Die mRNA-Selbstamplifikation ist vorübergehend und erzeugt keine infektiösen Partikel.

Klinische Wirksamkeit

Studie ARCT-154-01 war eine randomisierte, kontrollierte, beobachterverblindete, multizentrische klinische Studie, die bei Teilnehmern im Alter ab 18 Jahren in Vietnam zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurde, als Delta die vorherrschende Variante war.

Die Wirksamkeit wurde im mITT-Analyseset beurteilt, das 15 458 Teilnehmer, 7 762 in der Gruppe mit Kostaive (Zapomeran) und 7 696 in der Placebo-Gruppe, umfasste.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 60 oder ≥ 60 Jahre) und bei Teilnehmern < 60 Jahren nach dem Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung (Personen mit Asthma, Krebserkrankung, zerebrovaskulärer Erkrankung, chronischer Nieren-/Leber-/Lungenerkrankung, zystischer Fibrose, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, kardiovaskulären Erkrankungen, psychischen Erkrankungen, Rauchen, Lungenfibrose, Down-Syndrom, Adipositas, Sichelzellerkrankung oder Substanzmissbrauch). Bei allen Teilnehmern im Alter von ≥ 60 Jahren wurde ein hohes Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung angenommen. Unter den Teilnehmern, die Kostaive erhielten, hatten 5,5 % ($n = 485$) signifikante Grunderkrankungen, darunter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Adipositas, Lebererkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Asthma. Die Studie schloss abwehrgeschwächte Teilnehmer aus, einschließlich Personen mit diagnostiziertem humanem Immundefizienzvirus (HIV) oder Personen unter Immunsuppressiva, sowie solche mit einer vorangegangenen klinischen oder mikrobiologischen COVID-19-Diagnose.

Teilnehmer mit vorbestehenden akuten oder chronischen Erkrankungen, einschließlich Teilnehmer mit bekannter Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion oder Hepatitis-B-Virus(HBV)-Erkrankung, waren für die Aufnahme geeignet.

Die demografischen und Baseline-Merkmale waren für Personen in den 2 Alterskohorten und nach Risikogruppen zwischen den jeweiligen Gruppen vergleichbar. Insgesamt waren von den Teilnehmern, die Kostaive erhielten, 49 % männlich und 51 % weiblich, 99,6 % Asiaten und bei 0,4 % wurde als ethnische Zugehörigkeit „andere“ angegeben. Zum Zeitpunkt der Impfung betrug das Durchschnittsalter der Population 46,4 Jahre (Altersspanne 18-89 Jahre).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt insgesamt war die Wirksamkeit des Impfstoffs (VE), definiert als das erste Auftreten einer virologisch bestätigten, gemäß Prüfplan definierten COVID-19-Erkrankung mit Beginn zwischen Tag 36 (7 Tage nach Dosis 2) und einschließlich Tag 92.

Bei Teilnehmern ohne Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 betrug die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen bestätigte COVID-19-Erkrankung, die mindestens 7 Tage nach Dosis 2 auftrat, 56,7 % (95%-Konfidenzintervall: 48,8 % bis 63,4 %). Die Anzahl der COVID-19-Fälle betrug in der Kostaive-Gruppe und der Placebo-Gruppe 200 bzw 440. Zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse waren die Teilnehmer der Kostaive-Gruppe für insgesamt 1 146 Personenjahre und die Teilnehmer der Placebo-Gruppe für insgesamt 1 120 Personenjahre auf symptomatische COVID-19-Erkrankungen nachbeobachtet worden.

Die Informationen zur Bewertung der Gesamtwirksamkeit des Impfstoffs sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Wirksamkeit des Impfstoffs gegen virologisch bestätigte, gemäß Prüfplan definierte COVID-19-Erkrankung zwischen Tag 36 und Tag 92 – modifizierte Intent-to-Treat(mITT)-Population

Untergruppe	Kostaive	Placebo	VE % (95-%-KI) ^a
Alle Teilnehmer			
N	7 762	7 696	56,7 (48,8-63,4)
Anzahl bestätigter COVID-19-Fälle, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Beobachtungszeit ^b (Personenjahre)	1 146,2	1 120,2	
Gesund ≥ 18 bis < 60 Jahre			
N	3 882	3 896	49,8 (37,8-59,5)
Anzahl bestätigter COVID-19-Fälle, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Beobachtungszeit ^b (Personenjahre)	572,1	566,1	
Unter Risiko ≥ 18 bis < 60 Jahre			
N	2 519	2 471	69,7 (57,6-78,3)
Anzahl bestätigter COVID-19-Fälle, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Beobachtungszeit ^b (Personenjahre)	372,9	359,5	
≥ 60 Jahre			
N	1 361	1 329	53,5 (26,8-70,5)
Anzahl bestätigter COVID-19-Fälle, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Beobachtungszeit ^b (Personenjahre)	201,2	194,5	

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; COVID-19, Coronavirus-Erkrankung 2019; HR, Hazard Ratio; N, Anzahl der Teilnehmer unter Risiko; n, Anzahl der Teilnehmer mit berichtetem Fall; RR, relatives Risiko; SARS-CoV-2, schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus 2; VE, Impfstoffwirksamkeit.

mITT, modifizierte Intent-to-Treat(-Population) (umfasst alle Teilnehmer, die bis zum Beurteilungszeitpunkt alle laut Prüfplan erforderlichen Dosen des Studienimpfstoffs (Kostaive oder Placebo) erhalten haben und an Tag 1 oder bis zu 7 Tage nach der 2. Impfung im Rahmen der Studie keine Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion aufweisen).

„Mit Risiko“ war definiert als Personen, bei denen von einem höheren Risiko für die Entwicklung einer schweren COVID-19-Erkrankung auszugehen ist.

^a VE wird mittels 1-HR anhand der Cox-Regression berechnet, bereinigt um Risikogruppe und Region des Prüfzentrums.

^b Die Beobachtungszeit bezieht sich auf die Gesamt-Risiko-Personenzeit in Jahren für den jeweiligen Endpunkt.

Wirksamkeit gegen schwere COVID-19-Erkrankungen

Die Wirksamkeit von Kostaive zur Vorbeugung einer virologisch bestätigten schweren COVID-19-Erkrankung, einschließlich tödlichen Verlaufs, wurde beurteilt (Tabelle 3). Eine schwere COVID-19-Erkrankung beinhaltete eine oder mehrere der folgenden Gegebenheiten: Atemfrequenz ≥ 30 pro Minute, Herzfrequenz ≥ 125 pro Minute, Sauerstoffsättigung (SpO_2) ≤ 93 % bei Raumluft auf Meereshöhe oder arterieller Sauerstoffpartialdruck (PO_2)/inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) < 300 mmHg, respiratorische Insuffizienz (definiert als Bedarf einer High-Flow-Sauerstofftherapie, nicht-invasiver Atemunterstützung, mechanischer Beatmung oder extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)), Schock (definiert als systolischer Blutdruck < 90 mmHg, diastolischer Blutdruck < 60 mmHg oder Bedarf von Vasopressoren), signifikante akute renale, hepatische oder neurologische Dysfunktion, Aufnahme auf Intensivstation, Tod. Der Endpunkt war das erste Auftreten einer bestätigten, gemäß Prüfplan definierten schweren COVID-19-Erkrankung mit Beginn zwischen den Tagen 36 und einschließlich 92.

Tabelle 3 Wirksamkeit des Impfstoffs gegen virologisch bestätigte, gemäß Prüfplan definierte schwere COVID-19-Erkrankung zwischen Tag 36 und Tag 92 – modifizierte Intent-to-Treat(mITT)-Population

Untergruppe	Kostaive	Placebo	VE % (95-%-KI) ^a
Alle Teilnehmer			
N	7 762	7 696	95,3 (80,5-98,9)
Anzahl bestätigter COVID-19-Fälle, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Beobachtungszeit ^b (Personenjahre)	1 162,9	1 154,7	
Gesund ≥ 18 bis < 60 Jahre			
N	3 882	3 896	100,0 (NE)
Anzahl bestätigter COVID-19-Fälle, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Beobachtungszeit ^b (Personenjahre)	582,7	585,8	
Unter Risiko ≥ 18 bis < 60 Jahre			
N	2 519	2 471	89,5 (16,8-98,7)
Anzahl bestätigter COVID-19-Fälle, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Beobachtungszeit ^b (Personenjahre)	376,9	370,9	
≥ 60 Jahre			
N	1 361	1 329	94,4 (58,2-99,3)
Anzahl bestätigter COVID-19-Fälle, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Beobachtungszeit ^b (Personenjahre)	203,4	197,9	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; COVID-19: Coronavirus-Erkrankung 2019; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Teilnehmer unter Risiko; n: Anzahl der Teilnehmer mit berichtetem Fall; NE: nicht schätzbar; RR: relatives Risiko; SARS-CoV-2: schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus 2; VE: Impfstoffwirksamkeit. mITT, modifizierte Intent-to-Treat(-Population) (umfasst alle Teilnehmer, die bis zum Beurteilungszeitpunkt alle laut Prüfplan erforderlichen Dosen des Studienimpfstoffs (Kostaive oder Placebo) erhalten haben und an Tag 1 oder bis zu 7 Tage nach der 2. Impfung im Rahmen der Studie keine Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion aufweisen).

^a VE wird mittels 1-HR anhand der Cox Regression berechnet, bereinigt um Risikogruppe und Region des Prüfzentrums oder 1-RR, wenn die Anzahl der bestätigten Fälle in der Kostaive-Gruppe 0 beträgt.

^b Die Beobachtungszeit bezieht sich auf die Gesamt-Risiko-Personenzeit in Jahren für den jeweiligen Endpunkt.

Immunogenität bei Teilnehmern im Alter ab 18 Jahren nach einer Auffrischungsdosis

Die Beurteilung der Immunogenität einer Auffrischungsdosis basiert auf den Ergebnissen der in Japan durchgeführten Studie ARCT-154-J01, in der die Immunantwort, die auf eine Auffrischungsdosis von Kostaive (Zapomeran) folgte, mit der des Vergleichspräparats (Tozinameran, BNT162b2) bei Erwachsenen verglichen wurde, die zuvor die Grundimmunisierung und 1 Auffrischungsdosis mit zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffen erhielten. In dieser Studie wurde die Immunogenität mit einem Virus-Neutralisationstest gegen den ursprünglichen SARS-CoV-2-Stamm und die Variante Omicron BA.4/5 beurteilt.

Die primäre Zielsetzung der Studie ARCT-154-J01 war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Kostaive gegenüber dem Vergleichsimpfstoff bezüglich des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte der Antikörpertiter (GMT) und des Unterschieds in den serologischen Reaktionsraten (SRR) gegen den ursprünglichen SARS-CoV-2-Stamm an Tag 29 nach der Impfung. Bei Nachweis von Nichtunterlegenheit für den ursprünglichen Stamm sollten vergleichbare Tests für die Variante Omicron BA.4/5 durchgeführt werden. Bei Nachweis der zweiten Nichtunterlegenheit wurde die Überlegenheit von Kostaive gegenüber dem Vergleichspräparat für die Omicron BA.4/5-Variante getestet. Es wurden zusätzliche Tests der GMT für bis zu 12 Monate durchgeführt, um die Dauer der Antikörperreaktion zu beurteilen.

Insgesamt wurden 828 Teilnehmer in die Studie aufgenommen und (1:1) in die Gruppe mit Kostaive und die Gruppe mit dem Vergleichsimpfstoff randomisiert. Zum Zeitpunkt der Impfung betrug das Durchschnittsalter 45,7 Jahre (Altersspanne 18-77 Jahre). Von 828 Teilnehmern, die randomisiert wurden und einen Studienimpfstoff erhielten, wurden 759 Teilnehmer in das Per-Protocol-Set 1 (PPS-1) aufgenommen, das Analyseset für den primären Immunogenitätspunkt.

Die Ergebnisse der Studie ARCT-154-J01 sind in Tabelle 4 dargestellt. Kostaive zeigte einen Monat nach der Impfung Nichtunterlegenheit gegenüber dem Vergleichsimpfstoff gegen den ursprünglichen Stamm von SARS-CoV-2 und Überlegenheit gegen die Variante Omicron BA.4/5. Langzeit-Immunogenitätsdaten zeigten für beide Stämme persistierende neutralisierende Antikörper 3, 6 und 12 Monate nach der Impfung, wobei für Kostaive etwa 2-mal höhere GMT nachgewiesen wurden als für den Vergleichsimpfstoff.

Tabelle 4 Zusammenfassung der Immunantwort gegen den ursprünglichen SARS-CoV-2-Stamm und die Variante Omicron BA.4/5 bis zu 12 Monate nach Verabreichung der Auffrischungsdosis

Stamm	Zeitpunkt Endpunkt	GMT/SRR (95-%-KI)				GMT-Verhältnis / SRR- Unterschied (95-%-KI)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Vergleichspräparat*	
Ursprünglicher Stamm (Wuhan-Hu-1)	Vor Impfung GMT	385	813 (716; 924)	374	866 (755; 993)	0,94 (0,78; 1,13)
	1 Monat GMT	385	5 641 (4 321; 7 363)	374	3 934 (2 993; 5 169)	1,43 ^b (1,26; 1,63)
	1 Monat SRR	385	65,2 (60,2; 69,9)	374	51,6 (46,4; 56,8)	13,6 ^b (6,8; 20,5)
	3 Monate GMT	369	5 928 (5 414; 6 491)	356	2 899 (2 648; 3 175)	2,04 ^c (1,80; 2,32)
	6 Monate GMT	332	4 119 (3 723; 4 557)	313	1 861 (1 667; 2 078)	2,21 ^c (1,91; 2,57)
	12 Monate GMT	272	3 396 (3 019; 3 821)	266	1 771 (1 532; 2 047)	1,92 ^c (1,59; 2,31)
Omicron BA.4/5	Vor Impfung GMT	385	275 (227; 335)	374	292 (236; 360)	0,94 (0,71; 1,26)
	1 Monat GMT	385	2 551 (1 687; 3 859)	374	1 958 (1 281; 2 993)	1,30 ^d (1,07; 1,58)

	1 Monat SRR	385	69,9 (65,0; 74,4)	374	58,0 (52,8; 63,1)	11,6 ^d (4,9; 18,3)
	3 Monate GMT	369	1 892 (1 646; 2 175)	356	888 (764; 1 031)	2,13 ^c (1,74; 2,61)
	6 Monate GMT	332	1 119 (960; 1 305)	313	495 (413; 595)	2,26 ^c (1,78; 2,86)
	12 Monate GMT	272	881 (735; 1 057)	266	467 (376; 580)	1,89 ^c (1,42; 2,50)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; GMT, geometrischer Mittelwert des Titters; SARS-CoV-2, schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus 2; SRR, serologische Reaktionsrate.

Logarithmisch transformierte Werte neutralisierender Antikörpertiter von Tag 29 (1 Monat) wurden unter Verwendung eines Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA) analysiert. Geschlecht und zeitlicher Abstand zur letzten (3.) Impfung (< 5 Monate, ≥ 5 Monate) wurden als Faktoren verwendet, wie im Prüfplan vorgegeben. Die GMT bei Baseline, nach 3, 6 und 12 Monaten sind nicht bereinigt.

Wenn ein gemessener Antikörpertiter unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze liegt, wurde der Wert mit der Hälfte der Bestimmungsgrenze eingerechnet.

Serologische Reaktion ist definiert als mindestens 4-facher Anstieg des neutralisierenden Antikörpertiters nach der Auffrischungsimpfung gegenüber dem Titer bei Baseline oder gegenüber der Hälfte der unteren Bestimmungsgrenze, wenn bei Baseline nicht nachweisbar.

^a N = Anzahl der Teilnehmer mit gültigen Assay-Ergebnissen für den spezifischen Assay zum entsprechenden Probenahmezeitpunkt.

^b Die vorab festgelegten Kriterien für Nichtunterlegenheit wurden erfüllt: die untere Grenze (LL) des 95%-Konfidenzintervalls (KI) für das GMT-Verhältnis (Kostaive/Vergleichspräparat) überschreitet 0,67 und die LL des 95%-KI für den SRR-Unterschied (Kostaive minus Vergleichspräparat) überschreitet -10 %. Der Überlegenheitstest für den ursprünglichen Stamm ist nicht vorab festgelegt worden. Die Analyse wurde im PPS-1 durchgeführt.

^c Die Analyse wurde im PPS-1-ic durchgeführt, einer modifizierten Version des PPS-1, in der Teilnehmer mit einem positiven Nukleocapsid-Antikörpertest von allen nachfolgenden Immunogenitätsanalysen ausgeschlossen wurden.

^d Die vorab festgelegten Kriterien für Nichtunterlegenheit und Überlegenheit waren erfüllt. Überlegenheitskriterien: Das LL des 95%-KI für das GMT-Verhältnis übersteigt 1,0 und das LL des 95%-KI für den SRR-Unterschied übersteigt 0 %. Die Analyse wurde im PPS-1 durchgeführt.

* Vergleichspräparat: Tozinameran (BNT162b2)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kostaive eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Prävention von COVID-19 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Allgemeine Toxizität

Es wurde eine allgemeine Toxizitätsstudie mit Kostaive an Kaninchen durchgeführt (intramuskuläre Verabreichung von insgesamt 3 Dosen, die jeweils die humantherapeutische Dosis überstiegen, einmal alle 2 Wochen).

Es wurden ein vorübergehender Anstieg der durchschnittlichen Körpertemperatur (Anstiege um bis zu ca. 1,7 °C), Veränderungen bei Laborwerten (erythroide Veränderungen in Übereinstimmung mit einer verminderten Erythropoese infolge einer Entzündung, minimal oder leicht erniedrigte

Thrombozytenzahl, minimal erhöhte Neutrophilen- und/oder Monozytenzahl, leicht oder mäßig erhöhtes Fibrinogen und minimal erhöhtes Globulin und/oder minimal erniedrigtes Serumalbumin sowie Anstieg der Serumzytokine) sowie entzündliche Befunde in der Milz und den Lymphknoten (erhöhte Lymphozytenzellzahl), die in Einklang mit einer Entzündungsreaktion stehen, beobachtet.

Genotoxizität/Karzinogenität

Es wurden weder Genotoxizitäts- noch Karzinogenitätsstudien durchgeführt. Es wird nicht erwartet, dass die Bestandteile des Impfstoffs (Lipide und mRNA) ein genotoxisches Potenzial haben.

Reproduktionstoxizität

Die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurde an Kaninchen in einer kombinierten Studie zur Fertilität und embryofötalem und postnatalen Entwicklung untersucht, in der weibliche Kaninchen vor der Paarung und während der Trächtigkeit intramuskulär geimpft wurden (jeweils 5 Dosen des Impfstoffs, die zwischen Tag 28 vor der Paarung und Tag 28 der Trächtigkeit verabreicht wurden und die jeweils die humantherapeutische Dosis überstiegen). Antikörperreaktionen gegen SARS-CoV-2 nach der Impfung waren bei Muttertieren von vor der Paarung bis zum Ende der Studie sowie bei den Föten und Nachkommen vorhanden, was auf eine Plazentaübertragung maternaler Antikörper hinweist.

Es wurden keine impfstoffbedingten Auswirkungen auf die weibliche Fertilität, die Entwicklung des **Embryos** und Fötus oder das Wachstum und die Entwicklung der Nachkommen festgestellt. Es gibt keine Informationen darüber, ob Kolostrum in die Milch übergeht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Di(pentadecan-8-yl)-4,4'-(((3-(dimethylamino)propyl)thio)carbonyl)azanediyl)dibutyrat (ATX-126)
Cholesterin
Colfoscerilstearat (DSPC)
1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylenglykol-2000 (PEG2000-DMG)
Saccharose
Kaliumsorbat
Natriumchlorid
Trometamol
Poloxamer 188 (enthält das Antioxidans Butylhydroxytoluol)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre bei -15 °C bis -25 °C.

Die Durchstechflaschen können vor der Rekonstitution bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden.

Rekonstituiertes Arzneimittel

Nach der Zubereitung muss die Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Impfstoff vor der Verabreichung gekühlt oder bei Raumtemperatur (2 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden und muss

innerhalb von 6 Stunden nach dem ersten Durchstechen des Stopfens der Durchstechflasche verabreicht werden.

Nach dem Auftauen oder der Rekonstitution darf der Impfstoff nicht erneut eingefroren werden.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 6 Stunden bei 2 °C bis 25 °C nachgewiesen und beinhaltet Transport während dieser Zeit. Aus mikrobiologischer Sicht kann das Produkt nach dem Durchstechen des Stopfens der Durchstechflasche zur Rekonstitution des Impfstoffs maximal 6 Stunden im Kühlschrank oder bei Raumtemperatur (2 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden. Der Anwender ist für abweichende Aufbewahrungsdauern und -bedingungen verantwortlich.

Der rekonstituierte Impfstoff soll nach 6 Stunden entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Gefrierschrank lagern bei -15 °C bis -25 °C. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Aufbewahrung nach dem Auftauen und der Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Bromobutyl-Gummi) und einer Flip-off-Kunststoffkappe mit Verschluss (Aluminiumbördel).

Jede Mehrdosen-Durchstechflasche enthält 16 Dosen zu je 0,5 ml; siehe Abschnitt 6.6.

Packungsgröße: 20 Mehrdosen-Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen zur Handhabung

Der Impfstoff soll vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

NUR 10 ml sterile Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder ein Äquivalent zur Rekonstitution verwenden.

Rekonstituierter Impfstoff ist eine weiße bis cremefarbene, opaleszierende Suspension (pH: 7,5–8,5); Osmolalität 300–400 mOsm/kg.

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 16 Dosen zu je 0,5 ml.

0,5 ml des Impfstoffs in Spritzen für die individuelle Anwendung entnehmen.

- Jede Dosis muss 0,5 ml rekonstituierte Injektionsdispersion enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge keine volle Dosis von 0,5 ml ergibt, den Rest nicht verabreichen. Entsorgen Sie stattdessen die Durchstechflasche und etwaiges Restvolumen.
- Überschüssiger Impfstoff aus mehreren Durchstechflaschen darf nicht vereint werden.
- Nach der Zubereitung müssen die gefüllten Spritzen vor der Verabreichung (einschließlich während des Transports in dieser Zeit) gekühlt oder bei Raumtemperatur (2 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden und müssen innerhalb von 6 Stunden nach dem ersten Durchstechen des Stopfens der Durchstechflasche verabreicht werden.
- Der rekonstituierte Impfstoff soll nach 6 Stunden entsorgt werden.

Zubereitung von Einzeldosen von Kostaive Pulver zur Herstellung einer Injektionsdispersion

SCHRITT A. Visuelle Überprüfung und Temperatúrausgleich von Durchstechflaschen

1. Lassen Sie die Durchstechflasche mindestens eine Stunde lang Raumtemperatur annehmen. Die Durchstechflaschen können vor der Rekonstitution bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden.
2. Visuelle Überprüfung auf Verfärbung und grobe Mängel/Beschädigungen am Verschluss des Behälters (z. B. Brüche, Glasscherben, lose Kappen, fehlende Stopfen, etc.).
 - Die Durchstechflasche sollte einen weißen/cremefarbenen Feststoff enthalten.

NICHT VERWENDEN, wenn der Behälter beschädigt ist oder andere Mängel aufweist.

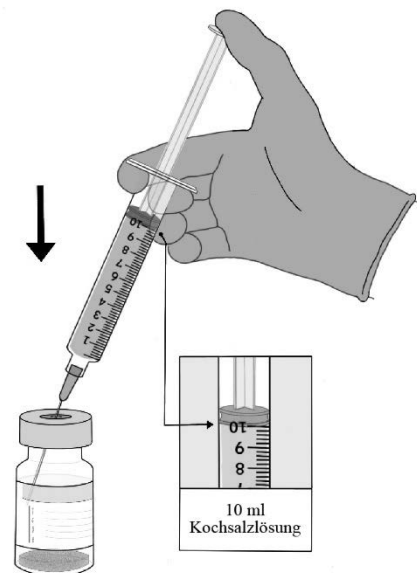
NICHT VERWENDEN, wenn die nicht durchstochene Durchstechflasche mehr als 4 Stunden bei Raumtemperatur war.

SCHRITT B. Zugabe von Kochsalzlösung zum Impfstoff

1. Die Rekonstitution sollte unmittelbar nach dem vollständigen Temperatúrausgleich erfolgen.
2. Nehmen Sie Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (Kochsalzlösung). Entnehmen Sie mit einer neuen sterilen 10-ml-Spritze und einer 23G-Nadel 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).
3. Entfernen Sie die Flip-off-Kappe der Durchstechflasche.
4. Wischen Sie mit einem Alkoholtupfer den Stopfen der Durchstechflasche ab.

Um sicherzustellen, dass 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) hinzugefügt werden, sollte die Spritze während der Schritte 5-8 nicht aus der Durchstechflasche entfernt werden.

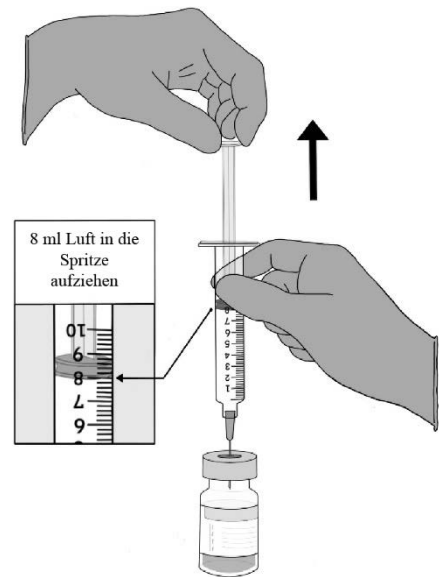
5. Durchstechen Sie den Stopfen der Durchstechflasche mit der Nadel der Kochsalzlösungsspritze.
 - Notieren Sie Datum und Uhrzeit des ersten Durchstechens des Stopfens und die Uhrzeit, zu der der Impfstoff entsorgt werden soll. (Beachten Sie, dass der Impfstoff innerhalb von 6 Stunden nach diesem Durchstechen des Stopfens verabreicht werden muss.)
6. Geben Sie langsam entlang der Seitenwand die Hälfte (5 ml) der 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in die Durchstechflasche.
7. Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, indem Sie etwa 3 ml Luft aus der Durchstechflasche in die Kochsalzlösungsspritze aufziehen, während Sie die Nadel über der Flüssigkeit halten.
8. Bei der zweiten und dritten Zugabe von Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) fügen Sie 2 bis 3 ml hinzu, wobei der Fluss der Lösung auf die Innenwand der Durchstechflasche des Produkts zu richten ist.
 - Gleichen Sie bei jeder Zugabe den Druck in der Durchstechflasche aus, indem Sie mit der Kochsalzlösungsspritze Luft aus der Durchstechflasche aufziehen. Wiederholen Sie die Schritte nach Bedarf, um die Zugabe der gesamten 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) abzuschließen. Geben Sie nicht mehr als 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) hinzu.



Zubereitung von Einzeldosen von Kostaive Pulver zur Herstellung einer Injektionsdispersion

SCHRITT C. Den Druck in der Durchstechflasche ausgleichen

1. Nachdem die Zugabe von Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) abgeschlossen ist, gleichen Sie den Druck aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche ziehen, indem Sie bis zur 8-ml-Linie der leeren Kochsalzlösungsspritze Luft aufziehen.
2. Achten Sie darauf, die Position der Nadel so anzupassen, dass sie sich oberhalb der Lösung befindet (um ein versehentliches Aufziehen des rekonstituierten Impfstoffs zu vermeiden).
3. Ziehen Sie die leere Kochsalzlösungsspritze und Nadel aus der Durchstechflasche und entsorgen Sie sie.



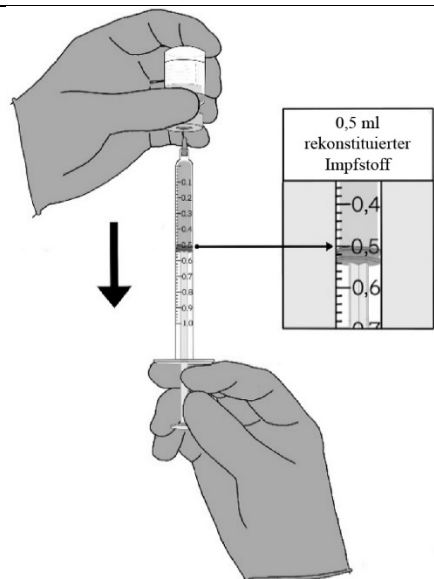
SCHRITT D. Den rekonstituierten Impfstoff mischen und visuell überprüfen

1. Die Durchstechflasche mindestens 1 Minute lang vorsichtig umdrehen, bis der Feststoff vollständig rekonstituiert ist.
 - Nicht schütteln oder vortexen.
 - Schaumbildung und Aufschäumen vermeiden.
2. Überprüfen Sie die Durchstechflasche mit dem Impfstoff visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen. Die Flüssigkeit sollte eine weiße bis cremefarbene, opaleszierende Suspension sein.
 - NICHT VERWENDEN, wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen erkennbar sind.
3. Die Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Impfstoff oder die gefüllten Spritzen müssen vor der Verabreichung gekühlt oder bei Raumtemperatur (2 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden und müssen innerhalb von 6 Stunden nach dem ersten Durchstechen des Stopfens verabreicht werden.



SCHRITT E. Vorbereitung der Spritze

1. Entnehmen Sie 0,5 ml des Impfstoffs mit einer sterilen 1-ml-Spritze, während Sie sicherstellen, dass keine Luftblasen vorhanden sind.
2. Notieren Sie Datum und Uhrzeit des ersten Durchstechens des Stopfens.
 - Jede gefüllte Spritze wird für eine Dosis verwendet.
 - Befüllte Spritzen vor der Verabreichung gekühlt oder bei Raumtemperatur (2 °C bis 25 °C) lagern.
 - Jede Spritze sollte so bald wie möglich verwendet werden, muss aber innerhalb von 6 Stunden nach dem ersten Durchstechen des Stopfens verwendet werden.



Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1873/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Februar 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kostaive Pulver zur Herstellung einer Injektionsdispersion
COVID-19-sa-mRNA-Impfstoff
Zapomeran

2. WIRKSTOFF(E)

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 16 Dosen zu je 0,5 ml.
Eine Dosis (0,5 ml) enthält 5 Mikrogramm Zapomeran.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lipid ATX-126, Cholesterin, Colfoscerilstearat (DSPC), 1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylenglykol-2000 (PEG2000-DMG), Saccharose, Kaliumsorbat, Natriumchlorid, Trometamol, Poloxamer 188.
Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionsdispersion
20 Mehrdosen-Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Ungeöffnete Durchstechflasche bei -15 °C bis -25 °C im Gefrierschrank in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nach Rekonstitution den Impfstoff bei 2 °C bis 25 °C aufbewahren und **innerhalb von 6 Stunden verwenden**.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1873/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT MEHRDOSEN-DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Kostaive Pulver zur Herstellung einer Injektionsdispersion
COVID-19-sa-mRNA-Impfstoff
Zapomeran

i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Intramuskuläre Injektion

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Nach der Rekonstitution 16 Dosen zu je 0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Entsorgungsdatum/-uhrzeit:

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Kostaive Pulver zur Herstellung einer Injektionsdispersion COVID-19-sa-mRNA-Impfstoff Zapomeran

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kostaive und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Kostaive beachten?
3. Wie wird Kostaive verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kostaive aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kostaive und wofür wird es angewendet?

Kostaive ist ein Impfstoff, der hilft, Erwachsene ab 18 Jahren vor COVID-19, das durch SARS-CoV-2 verursacht wird, zu schützen.

Kostaive wirkt, indem es den Körper darauf vorbereitet, COVID-19 abzuwehren. Es enthält ein Molekül namens sa-mRNA, das Anweisungen für die Herstellung von Kopien des Spike-Proteins enthält. Dies ist ein Protein auf der Oberfläche des SARS-CoV-2-Virus, das das Virus benötigt, um in die Zellen des Körpers einzudringen.

Wenn eine Person den Impfstoff erhält, verwenden einige ihrer Zellen die sa-mRNA-Anweisungen und produzieren vorübergehend das Spike-Protein. Das Abwehrsystem der Person erkennt dann das Protein als fremd und produziert Antikörper und aktiviert T-Zellen (weiße Blutkörperchen), um es anzugreifen.

Wenn die Person später mit SARS-CoV-2 in Kontakt kommt, wird es vom Abwehrsystem erkannt und dieses ist bereit, den Körper dagegen zu verteidigen.

Da Kostaive das Virus nicht enthält, um Immunität zu erzeugen, kann es kein COVID-19 auslösen.

Die Anwendung dieses Impfstoffs soll gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Kostaive beachten?

Der Impfstoff darf nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Impfstoffs sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie den Impfstoff erhalten, wenn:

- Sie jemals eine schwere allergische Reaktion oder Atemprobleme nach einer anderen Impfstoffinjektion hatten oder nachdem Sie in der Vergangenheit Kostaive erhalten hatten.
- die Impfung Sie nervös macht oder Sie jemals nach einer Injektion in Ohnmacht gefallen sind.
- Sie hohes Fieber oder eine schwere Infektion haben. Möglicherweise können Sie jedoch geimpft werden, wenn Sie leichtes Fieber oder eine Infektion der oberen Atemwege wie eine Erkältung haben.
- Sie ein Blutungsproblem haben, leicht Blutergüsse bekommen oder ein Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln verwenden.
- Sie ein geschwächtes Abwehrsystem haben, aufgrund einer Erkrankung, wie einer HIV-Infektion, oder der Anwendung eines Arzneimittels, wie eines Kortikosteroids, das Ihr Abwehrsystem beeinträchtigt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Ihnen Kostaive verabreicht wird, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Myokarditis (Entzündung des Herzmuskels) und Perikarditis (Entzündung des Herzbeutels) nach der Impfung mit anderen COVID-19-Impfstoffen. Diese Erkrankungen können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und traten hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen auf. Nach der Impfung sollten Sie auf Anzeichen einer Myokarditis oder Perikarditis wie Atemlosigkeit, Herzklopfen und Brustkorbschmerz achten und sofort einen Arzt aufsuchen, falls diese auftreten.

Kinder und Jugendliche

Kostaive wird für Kinder unter 18 Jahren nicht empfohlen. Derzeit liegen nicht genug Informationen zur Anwendung von Kostaive bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Anwendung von Kostaive zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden, oder kürzlich eine andere Impfung erhalten haben.

Kostaive kann gleichzeitig mit einem Grippeimpfstoff verabreicht werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie vor der Verabreichung dieses Impfstoffs Ihren Arzt oder Apotheker.

Es liegen bisher nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung dieses Impfstoffs bei Schwangeren vor.

Kostaive kann während der Stillzeit verabreicht werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige der in Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) aufgeführten Nebenwirkungen von Kostaive können vorübergehend Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von

Maschinen beeinträchtigen. Warten Sie, bis alle Wirkungen der Impfung abgeklungen sind, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Kostaive enthält Kalium und Natrium

Dieser Impfstoff enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „kaliumfrei“. Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Kostaive verabreicht?

Kostaive wird als Einzelinjektion von 0,5 ml in einen Muskel Ihres Oberarms verabreicht.

Wenn Sie bereits eine Impfung mit einem COVID-19-Impfstoff erhalten haben, sollten Sie frühestens 5 Monate nach Ihrer letzten vorangegangenen Dosis eine Dosis Kostaive erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Kostaive haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr seltene Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 10 000 Geimpften betreffen

- Anaphylaxie (plötzliche, schwere allergische Reaktion mit Symptomen wie Atembeschwerden, Schwellung, Schwindel, schnellem Herzschlag, Schwitzen und Verlust des Bewusstseins)

Nehmen Sie **dringend** ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn bei Ihnen eines der Symptome einer Anaphylaxie auftritt.

Wenn Sie andere Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dazu gehören z. B.:

Sehr häufige Nebenwirkungen: kann mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen

- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Druckschmerz an der Injektionsstelle
- Müdigkeitsgefühl (Ermüdung/Fatigue)
- Schüttelfrost
- Fieber
- Gelenkschmerz (Arthralgie)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl.

Häufige Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 10 Geimpften betreffen

- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Verhärtung der Haut an der Injektionsstelle
- Schwellung an der Injektionsstelle
- Rötung an der Injektionsstelle
- Juckreiz an der Injektionsstelle

Gelegentliche Nebenwirkungen: kann bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen

- allergische Reaktionen (Quaddeln und/oder Ausschlag).

Häufigkeit nicht bekannt

- geringere Zahl Neutrophiler (einer Art von weißen Blutkörperchen).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Impfstoffs zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kostaive aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Die folgenden Informationen zur Aufbewahrung, zum Verfall, zur Verwendung und Handhabung sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen im Gefrierschrank bei -15 °C bis -25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Durchstechflaschen können vor der Rekonstitution bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden.

Nach der Zubereitung müssen die Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Impfstoff oder die gefüllten Spritzen vor der Verabreichung (einschließlich während des Transports) gekühlt oder bei Raumtemperatur (2 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden und müssen innerhalb von 6 Stunden nach dem ersten Durchstechen des Produktstopfens verabreicht werden.

Auf Raumtemperatur gebrachte Durchstechflaschen können bei Raumlicht gehandhabt werden.

Nach dem Auftauen oder der Rekonstitution darf der Impfstoff nicht erneut eingefroren werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kostaive enthält

- Der Wirkstoff ist eine selbstamplifizierende Messenger-RNA (sa-mRNA) namens Zapomeran.
- Dies ist eine Mehrdosen-Durchstechflasche, die nach Rekonstitution 16 Dosen zu je 0,5 ml enthält.
- Eine Dosis (0,5 ml) enthält 5 Mikrogramm Zapomeran (verkapselt in Lipid-Nanopartikeln).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Di(pentadecan-8-yl)-4,4'-(((3-(dimethylamino)propyl)thio)carbonyl)azanediyl)dibutyrat (ATX-126), Cholesterin, Colfoscerilstearat (DSPC), 1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylenglykol-2000 (PEG2000-DMG), Saccharose, Kaliumsorbat, Natriumchlorid, Trometamol, Poloxamer 188 (enthält das Antioxidans Butylhydroxytoluol). Siehe Abschnitt 2 „Kostaive enthält Kalium und Natrium“.

Wie Kostaive aussieht und Inhalt der Packung

Kostaive ist ein weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver oder eine weiße bis cremefarbene lyophilisierte Substanz, bereitgestellt in einer Durchstechflasche aus Glas mit Gummistopfen und Aluminiumverschluss.

Nach Rekonstitution ist der Impfstoff eine weiße bis cremefarbene, opaleszierende Suspension (pH: 7,5–8,5). Jede Durchstechflasche enthält 16 Dosen zu je 0,5 ml.

Packungsgröße: 20 Mehrdosen-Durchstechflaschen

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Eine Einzeldosis von 0,5 ml.

Bei Personen, die bereits mit einem COVID-19-Impfstoff geimpft wurden, soll Kostaive frühestens 5 Monate nach der letzten vorangegangenen Dosis verabreicht werden.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Anweisungen zur Handhabung

Kostaive soll vom medizinischen Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken zubereitet werden, um die Sterilität der zubereiteten Dispersion sicherzustellen.

- Zur Rekonstitution NUR 10 ml sterile Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verwenden.

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 16 Dosen zu je 0,5 ml.

0,5 ml des Impfstoffs in Spritzen für die individuelle Anwendung entnehmen.

- Jede Dosis muss 0,5 ml rekonstituiertes Kostaive enthalten.
- Wenn die in der Durchstechflasche verbleibende Impfstoffmenge keine volle Dosis von 0,5 ml ergibt, den Rest nicht verabreichen. Entsorgen Sie stattdessen die Durchstechflasche und etwaiges Restvolumen.
- Überschüssigen Impfstoff aus mehreren Durchstechflaschen nicht vereinen.
- Nach der Zubereitung müssen die gefüllten Spritzen vor der Verabreichung (einschließlich während des Transports in dieser Zeit) gekühlt oder bei Raumtemperatur (2 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden und müssen innerhalb von 6 Stunden nach dem ersten Durchstechen des Stopfens der Durchstechflasche verabreicht werden.
- Der rekonstituierte Impfstoff soll nach 6 Stunden entsorgt werden.

Zubereitung von Einzeldosen von Kostaive Pulver zur Herstellung einer Injektionsdispersion

SCHRITT A. Visuelle Überprüfung und Temperatúrausgleich von Durchstechflaschen

1. Lassen Sie die Durchstechflasche mindestens eine Stunde lang Raumtemperatur annehmen. Die Durchstechflaschen können vor der Rekonstitution bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden.
2. Visuelle Überprüfung auf Verfärbung und grobe Mängel/Beschädigungen am Verschluss des Behälters (z. B. Brüche, Glasscherben, lose Kappen, fehlende Stopfen, etc.).
 - Die Durchstechflasche sollte einen weißen/cremefarbenen Feststoff enthalten.

NICHT VERWENDEN, wenn der Behälter beschädigt ist oder andere Mängel aufweist.

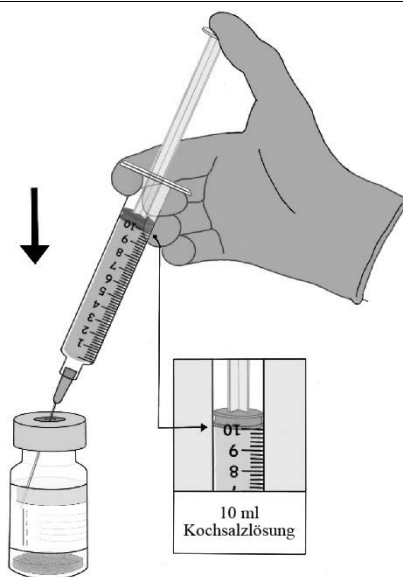
NICHT VERWENDEN, wenn die nicht durchstochene Durchstechflasche mehr als 4 Stunden bei Raumtemperatur war.

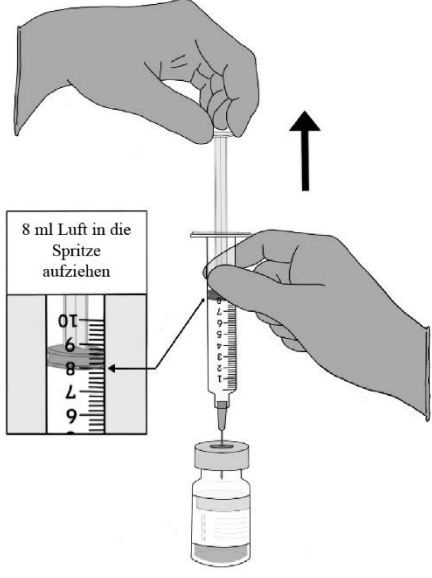
SCHRITT B. Zugabe von Kochsalzlösung zum Impfstoff

1. Die Rekonstitution sollte unmittelbar nach dem vollständigen Temperatúrausgleich erfolgen.
2. Nehmen Sie Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) (Kochsalzlösung). Entnehmen Sie mit einer neuen sterilen 10-ml-Spritze und einer 23G-Nadel 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).
3. Entfernen Sie die Flip-off-Kappe der Durchstechflasche.
4. Wischen Sie mit einem Alkoholtupfer den Stopfen der Durchstechflasche ab.

Um sicherzustellen, dass 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) hinzugefügt werden, sollte die Spritze während der Schritte 5-8 nicht aus der Durchstechflasche entfernt werden.

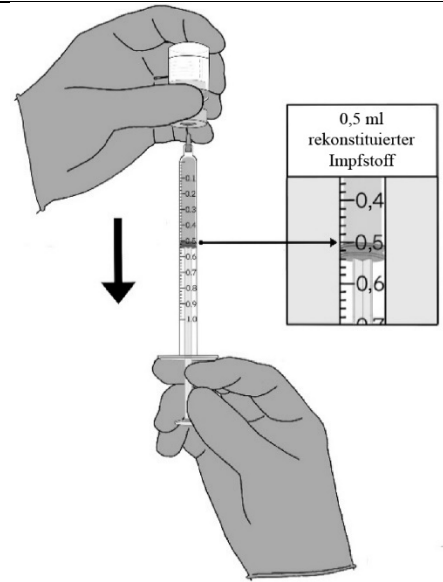
5. Durchstechen Sie den Stopfen der Durchstechflasche mit der Nadel der Kochsalzlösungsspritze.
 - Notieren Sie Datum und Uhrzeit des ersten Durchstechens des Stopfens und die Uhrzeit, zu der der Impfstoff entsorgt werden soll. (Beachten Sie, dass der Impfstoff innerhalb von 6 Stunden nach diesem Durchstechen des Stopfens verabreicht werden muss.)
6. Geben Sie langsam entlang der Seitenwand die Hälfte (5 ml) der 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in die Durchstechflasche.
7. Gleichen Sie den Druck in der Durchstechflasche aus, indem Sie etwa 3 ml Luft aus der Durchstechflasche in die Kochsalzlösungsspritze aufziehen, während Sie die Nadel über der Flüssigkeit halten.
8. Bei der zweiten und dritten Zugabe von Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) fügen Sie 2 bis 3 ml hinzu, wobei der Fluss der Lösung auf die Innenwand der Durchstechflasche des Produkts zu richten ist.



Gleichen Sie bei jeder Zugabe den Druck in der Durchstechflasche aus, indem Sie mit der Kochsalzlösungsspritze Luft aus der Durchstechflasche aufziehen. Wiederholen Sie die Schritte nach Bedarf, um die Zugabe der gesamten 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) abzuschließen. Geben Sie nicht mehr als 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) hinzu.	
Zubereitung von Einzeldosen von Kostaive 5 Mikrogramm/Dosis (0,5 ml) Pulver zur Herstellung einer Injektionsdispersion	
SCHRITT C. Den Druck in der Durchstechflasche ausgleichen - Nachdem die Zugabe von Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) abgeschlossen ist, gleichen Sie den Druck aus, bevor Sie die Nadel aus der Durchstechflasche ziehen, indem Sie bis zur 8-ml-Linie der leeren Kochsalzlösungsspritze Luft aufziehen. - Achten Sie darauf, die Position der Nadel so anzupassen, dass sie sich oberhalb der Lösung befindet (um ein versehentliches Aufziehen des rekonstituierten Impfstoffs zu vermeiden). - Ziehen Sie die leere Kochsalzlösungsspritze und Nadel aus der Durchstechflasche und entsorgen Sie sie.	
SCHRITT D. Den rekonstituierten Impfstoff mischen und visuell überprüfen - Die Durchstechflasche mindestens 1 Minute lang vorsichtig umdrehen, bis der Feststoff vollständig rekonstituiert ist. - Nicht schütteln oder vortexen. - Schaumbildung und Aufschäumen vermeiden. - Überprüfen Sie die Durchstechflasche mit dem Impfstoff visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen. Die Flüssigkeit sollte eine weiße bis cremefarbene, opaleszierende Suspension sein. - NICHT VERWENDEN, wenn Schwebstoffe oder Verfärbungen erkennbar sind. - Die Durchstechflasche mit dem rekonstituierten Impfstoff oder die gefüllten Spritzen müssen vor der Verabreichung gekühlt oder bei Raumtemperatur (2 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden und müssen innerhalb von 6 Stunden nach dem ersten Durchstechen des Stopfens verabreicht werden.	

SCHRITT E. Vorbereitung der Spritze

1. Entnehmen Sie 0,5 ml des Impfstoffs mit einer sterilen 1-ml-Spritze, während Sie sicherstellen, dass keine Luftblasen vorhanden sind.
2. Stellen Sie sicher, dass keine Luftblasen vorhanden sind.
3. Notieren Sie Datum und Uhrzeit des ersten Durchstechens des Stopfens.
 - Jede gefüllte Spritze wird für eine Dosis verwendet.
 - Befüllte Spritzen vor der Verabreichung gekühlt oder bei Raumtemperatur (2 °C bis 25 °C) lagern.
 - Jede Spritze sollte so bald wie möglich verwendet werden, muss aber innerhalb von 6 Stunden nach dem ersten Durchstechen des Stopfens verwendet werden.



Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.