

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kostaive süstedispersiooni pulber
COVID-19 sa-mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ravim on mitmeannuselises viaalis ja see tuleb enne kasutamist manustamiskõlblikuks muuta.

Üks viaal sisaldab 16 annust, iga annus 0,5 ml, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 10 ml steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega; vt lõigud 4.2 ja 6.6.

Üks annus (0,5 ml) sisaldab 5 mikrogrammi zapomeraani, COVID-19 isereplitseeruvat informatsiooni-RNA-d (sa-mRNA) (kapseldatud lipiidsetesse nanoosakestesse).

Zapomeraan on üheaheelaline, 5'-korgiga sa-mRNA-replikon, mis on toodetud replikaasi ja SARS-CoV-2 algse tüve D614G mutatsiooniga ogavalku kodeerivate matriits-DNA-de rakuvaba *in vitro* transkriptsiooni abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersiooni pulber

Valge kuni valkjass lüofiliseeritud pulber või paakunud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kostaive on näidustatud 18-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ühekordne annus 0,5 ml.

Isikutele, keda on varem vaktsineeritud COVID-19 vaktsiiniga, tuleb Kostaivet manustada vähemalt 5 kuud pärast viimast annust.

Raske immuunpuudulikkusega täiskasvanud

Täiendavaid annuseid võib manustada raske immuunpuudulikkusega isikutele kooskõlas ametlike juhenditega (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kostaive ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Annuse kohandamine ≥ 60 -aastastel eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Manustamisviis

Kostaivet tuleb pärast manustamiskõlblikuks muutmist manustada intramuskulaarselt (vt lõik 6.6).

Intramuskulaarse süstimise eelistatav koht on õlavarre deltalihas.

Soovitav on kasutada intramuskulaarseks süstimiseks sobivat nõela pikkust.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada ühegi teise vaktsiini või ravimiga samas süstlas.

Enne ja pärast vaktsiini manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid, vt lõik 4.4.

Vaktsiini manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Kostaivega on esinenud ülitundlikkuse juhtumeid, sealhulgas anafülaksiat (vt lõik 4.8). Pärast vaktsiini manustamist tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kättesaadav sobiv meditsiiniline ravi ja järelevalve.

Pärast vaktsineerimist on soovitatav hoolikas jälgimine vähemalt 15 minutit. Neile, kellel tekkis pärast Kostaive eelnevat annust, ei tohi vaktsiini edasisi annuseid manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Pärast vaktsineerimist teiste COVID-19 vaktsiinidega on täheldatud müokardiidi ja perikardiidi suurenenud riski. Need seisundid võivad areneda mõne päeva jooksul ja esinevad peamiselt 14 päeva jooksul. Neid on sagedamini täheldatud noorematel meestel.

Tervishoiutöötajad peaksid olema tähelepanelikud müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsiini saajaid (sh vanemaid või hooldajaid) tuleb juhendada viivitamata arsti poole pöörduma, kui neil tekivad müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Vaktsineerimisega seoses võivad psühhogeense reaktsioonina nõelatorkele tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sealhulgas vasovagaalreaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid. Minestamisest tingitud vigastuste vältimiseks tuleb tagada vajalikud ettevaatusabinõud.

Samaaegne haigus

Vaktsineerimine tuleb edasi lükata isikutel, kes põevad ägedat rasket palavikuga haigust või ägedat infektsiooni. Kerge infektsiooni ja/või väikese palaviku korral ei tohi vaktsineerimist edasi lükata.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Nagu teistegi intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega antikoagulantravi saavatele isikutele või neile, kellel on trombotsütopeenia või hüübimishäire (nt hemofiilia), sest pärast intramuskulaarset manustamist võib neil tekkida verejooks või verevalum.

Immuunpuudulikkusega isikud

Vaktsiini efektiivsust ja ohutust ei ole hinnatud immuunpuudulikkusega isikutel, sealhulgas inimestel, kellel on teadaolev inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) diagnoos või kes saavad immunosupressantravi (vt lõik 5.1). Immuunpuudulikkusega isikutel võib Kostaive olla vähem efektiivne.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu iga vaktsiiniga, ei pruugi ka Kostaivega vaktsineerimine kõiki vaktsiini saajaid kaitsta. Isikud ei pruugi olla täielikult kaitstud kuni 7 päeva pärast vaktsineerimist.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Kaalium

Vaktsiin sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) annuses, st põhiliselt kaaliumi-vaba.

Naatrium

Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kostaive samaaegset manustamist teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kostaive kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Kostaive manustamist raseduse ajal võib kaaluda ainult siis, kui võimalik kasu ületab võimalikke riske emale ja lootele.

Imetamine

Kuna Kostaive süsteemne ekspositsioon imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Kostaivet võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kostaive ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mõned lõigus 4.8 nimetatud kõrvaltoimed võivad siiski ajutiselt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Esmane vaksineerimiskuur

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) pärast 1. või 2. annust on valu süstekohal (49,1%), hellus süstekohal (49,0%), väsimus (42,3%), peavalu (35,4%), müalgia (30,1%), külmavärinad (28,5%), artralgia (27,2%), pearinglus (20,1%) ja pürektsia (10,8%). Enamik kõrvaltoimeid olid kerged ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaksineerimist. Seoses Kostaivega teatati ühest anafülaksia juhtumist (vt lõik 4.4).

Tõhustusannus

Üldine ohutusprofiil osalejatel, kes said Kostaive tõhustusannuse, oli sarnane 2 annuse järel täheldatud profiiliga (esmane vaksineerimiskuur).

Kõrvaltoimete tabel

Allpool esitatud ohutusprofiil põhineb 2 kliinilise uuringu andmetel:

- Uuring ARCT-154-01, mis viidi läbi Kostaive 2-annuselise vaksineerimisskeemi ohutuse, immunogeensuse ja efektiivsuse hindamiseks, hõlmas 18-aastaseid ja vanemaid osalejaid, kes said vähemalt ühe Kostaive annuse (N = 8807).
- Uuring ARCT-154-J01 viidi läbi, et hinnata tõhustusannusega vaksineerimise ohutust ja immunogeensust. Selles uuringus manustati üks Kostaive annus vähemalt 18-aastastele osalejatele (N = 420), kes olid varem saanud vähemalt 3 kuud enne uuringusse registreerimist 3 annust müügiloaga COVID-19 mRNA vaktsiini.

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on loetletud järgmiste sageduskategooriate järgi:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\,000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tabel 1 Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (nt lööve, urtikaaria, allergiline dermatiit, IV tüüpi ülitundlikkus) Anafülaksia	Aeg-ajalt Väga harv

Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus	Väga sage Väga sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Iiveldus Oksendamine	Sage Sage Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia Müalgia	Väga sage Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha valu Süstekoha hellus Väsimus/halb enesetunne Külmavärinad Pürektsia Süstekoha turse Süstekoha induratsioon Süstekoha erüteem Süstekoha sügelus	Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav elutähtsate funktsioonide jälgimine ja võimalik sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, COVID-19 vaktsiinid, RNA vaktsiin, ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Kostaive koosneb isereplitseeruvast mRNA-st, mis kodeerib SARS-CoV-2 ogavalku ja on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse. Isereplitseeruv mRNA on loodud mRNA lisakooptate saamiseks peremeesrakkudes pärast intramuskulaarset süstimist, et saavutada ogavalgu antigeeni kõrgem ekspressioon. See põhjustab neutraliseerivate antikehade tekke ja raku immuunvastuse ogavalgu antigeenile, mis aitab kaitsta COVID-19 eest. mRNA isereplitseerumise protsess on lühiajaline ega tekita nakkuslikke osakesi.

Kliiniline efektiivsus

Uuring ARCT-154-01 oli randomiseeritud, kontrolliga, vaatlejale pimendatud, mitmekeskuseline kliiniline uuring, mis viidi läbi 18-aastastel ja vanematel osalejatel Vietnamis ajal, mil domineeriv variant oli delta.

Efektiivsust hinnati mITT analüüsikogumis, mis hõlmas 15 458 osalejat, 7762 Kostaive (zapomeraan) ja 7696 platseeborühmas.

Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse (<60 või ≥60 aastat) järgi ja <60-aastastel osalejatel raske COVID-19 riski järgi (astma, vähi, tserebrovaskulaarse haiguse, kroonilise neeru-/maksa-/kopsuhaiguse, tsüstilise fibroosi, 1. või 2. tüüpi diabeedi, kardiovaskulaarsete seisundite, vaimse tervise seisundite, suitsetamise, kopsufibroosi, Downi sündroomi, rasvumise, sirprakulise haiguse või ainete kuritarvitamise häirega patsiendid). Kõikide ≥60-aastaste osalejate raske COVID-19 risk loeti kõrgeks. Kostaivet saanud osalejatest 5,5%-l (n = 485) olid olulised olemasolevad haigusseisundid, sealhulgas südame-veresoonkonna haigused, diabeet, rasvumine, maksahäired, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) ja astma. Uuringust jäeti välja osalejad, kes olid immuunpuudulikkusega, sealhulgas need, kellel oli teadaolev inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) diagnoos või kes võtsid immunosupressiivseid ravimeid, ja need, kellel oli varasem kliiniline või mikrobioloogiline COVID-19 diagnoos.

Kaasamiseks sobisid osalejad, kellel olid olemasolevad ägedad või kroonilised meditsiinilised seisundid, sealhulgas osalejad, kellel oli teadaolev C-hepatiidi viiruse (HCV) või B-hepatiidi viiruse (HBV) infektsioon. Demograafilised ja uuringueelsed näitajad olid kahe vanusekohordi ja riskirühmade vahel sarnased. Kostaivet saanud osalejate hulgas olid 49% mehed ja 51% naised, 99,6% asiadid ja 0,4% puhul kirjeldati rassi kui „muu“. Vaktsineerimise ajal oli populatsiooni keskmine vanus 46,4 aastat (vanuses 18...89 aastat).

Üldine esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli vaktsiini efektiivsus (VE), mida määratleti kui viroloogiliselt kinnitatud, uuringuplaanis määratletud COVID-19 esmakordse esinemisena 36. päeva (7 päeva pärast 2. annust) ja 92. päeva vahel, kaasa arvatud.

Osalejatel, kellel ei olnud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni kohta enne 7 päeva pärast 2. annust, oli vaktsiini efektiivsus kinnitatud COVID-19 vastu, mis tekkis vähemalt 7 päeva pärast 2. annust, 56,7% (95% usaldusvahemik: 48,8% kuni 63,4%). COVID-19 juhtude arv oli Kostaive ja platseebo rühmas vastavalt 200 ja 440. Esmase efektiivsuse analüüsi ajal jälgiti osalejaid sümptomaatilise COVID-19 suhtes Kostaive ravis kokku 1146 inimaastat ja platseeborühmas kokku 1120 inimaastat.

Vaktsiini üldise efektiivsuse hindamisega seotud teave on esitatud tabelis 2.

Tabel 2 Vaktsiini efektiivsus viroloogiliselt kinnitatud, uuringuplaanis määratletud COVID-19 suhtes 36. ja 92. päeva vahel – muudetud ravikavatsuslik (MITT) populatsioon

Alarühm	Kostaive	Platseebo	VE % (95% CI) ^a
Kõik osalejad			
N	7762	7696	56,7 (48,8...63,4)
Kinnitatud COVID-19 juhtude arv, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Jälgimise kestus ^b (inimaastad)	1146,2	1120,2	
Terved ≥18- kuni <60-aastased			
N	3882	3896	49,8 (37,8...59,5)
Kinnitatud COVID-19 juhtude arv, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Jälgimise kestus ^b (inimaastad)	572,1	566,1	
Riskirühmas ≥18- kuni <60-aastased			
N	2519	2471	69,7 (57,6...78,3)
Kinnitatud COVID-19 juhtude arv, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Jälgimise kestus ^b (inimaastad)	372,9	359,5	
≥60-aastased			
N	1361	1329	53,5 (26,8...70,5)
Kinnitatud COVID-19 juhtude arv, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Jälgimise kestus ^b (inimaastad)	201,2	194,5	

Lühendid: CI, usaldusvahemik [*confidence interval*]; COVID-19, koroonaviirushaigus 2019 [*coronavirus disease 2019*]; HR, riskitiheduste suhe [*hazard ratio*]; N, riskiga osalejate arv [*number of participants at risk*]; n, teatatud juhtumiga osalejate arv [*number of participants with case reported*]; RR, suhteline risk [*relative risk*]; SARS-CoV-2, raske ägeda respiratoorse sündroomi koroonaviirus 2 [*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*]; VE, vaktsiini efektiivsus.

mITT, muudetud ravikavatsuslik populatsioon (hõlmab kõiki osalejaid, kes said kõik uuringuplaanis nõutud uuringuvaktsiini annused (Kostaive või platseebo) kuni hindamise ajahetkeni ja kellel ei ole tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni kohta 1. päeval ega kuni 7 päeva pärast uuringu 2. vaktsineerimist).

„Riskirühma” kuuluvatena määratleti isikuid, kelle puhul loetakse raske COVID-19 tekke riski suuremaks.

^a VE arvutatakse 1-HR-i põhjal Coxi regressioonivõrrandi järgi, mis on kohandatud riskirühma ja uuringukeskuse piirkonnaga, või 1-RR-i põhjal, kui kinnitatud juhtude arv on Kostaive rühmas 0.

^b Jälgimise kestus viitab kogu riski kestusele inimaastates antud tulemusnäitaja puhul.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Hinnati Kostaive efektiivsust viroloogiliselt kinnitatud raske COVID-19, sealhulgas surma ennetamisel (tabel 3). Raskeks COVID-19-ks loeti mis tahes järgmise esinemist: hingamissagedus ≥ 30 minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatuse tase (SpO_2) $\leq 93\%$ toaõhus merepinna tasemel või arteriaalse vere (PO_2) ja sissehingatava õhu hapniku (FiO_2) osarõhkude suhe < 300 mm Hg, hingamispuudulikkus (määratletud suure vooluga hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või ekstrakorporaalne membraanoksügenisatsiooniga (ECMO) varustamise vajadusena); šokk (määratletud süstoolse vererõhuna < 90 mm Hg, diastoolse vererõhuna < 60 mm Hg või vasopressorite vajadusena); oluline äge neerukahjustus, maksakahjustus või neuroloogiline funktsioonihäire, intensiivravi osakonda võtmine, surm. Tulemusnäitajaks oli esmakordne kinnitatud, uuringuplaanis määratletud raske COVID-19 juhtum, mis tekkis 36. ja 92. päeva vahel, kaasa arvatud.

Tabel 3 Vaktsiini efektiivsus viroloogiliselt kinnitatud, uuringuplaanis määratletud raske COVID-19 suhtes 36. ja 92. päeva vahel – muudetud ravikavatsuslik (mITT) populatsioon

Alarühm	Kostaive	Platseebo	VE % (95% CI) ^a
Kõik osalejad			
N	7762	7696	95,3 (80,5...98,9)
Kinnitatud COVID-19 juhtude arv, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Jälgimise kestus ^b (inimaastad)	1162,9	1154,7	
Terved ≥18- kuni <60-aastased			
N	3882	3896	100,0 (NE)
Kinnitatud COVID-19 juhtude arv, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Jälgimise kestus ^b (isikuaastad)	582,7	585,8	
Riskirühmas ≥18- kuni <60-aastased			
N	2519	2471	89,5 (16,8...98,7)
Kinnitatud COVID-19 juhtude arv, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Jälgimise kestus ^b (inimaastad)	376,9	370,9	
≥60-aastased			
N	1361	1329	94,4 (58,2...99,3)
Kinnitatud COVID-19 juhtude arv, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Jälgimise kestus ^b (inimaastad)	203,4	197,9	

Lühendid: CI, usaldusvahemik; COVID-19, koroonaviirushaigus 2019; HR, riskitiheduste suhe; N, riskirühmas osalejate arv; n, teatatud juhtumiga osalejate arv; MH, mittehinnatav; RR, suhteline risk; SARS-CoV-2, raske ägeda respiratoorse sündroomi koroonaviirus 2; VE, vaktsiini efektiivsus.

mITT, muudetud ravikavatsuslik populatsioon [*modified intent-to-treat*] (sh kõik osalejad, kes said kõik uuringuplaanis nõutavad uuringuvaktsiini (Kostaive või platseebo) annused kuni hindamise ajahetkeni ja kellel ei ole tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni kohta 1. päeval ega kuni 7 päeva pärast uuringu 2. vaktsineerimist)

- ^a VE arvutatakse 1-HR-i põhjal Coxi regressioonivõrrandi järgi, mis on kohandatud riskirühma ja uuringukeskuse piirkonnaga, või 1-RR-i põhjal, kui kinnitatud juhtude arv on Kostaive rühmas 0.
- ^b Jälgimise kestus viitab kogu riski kestusele inimaastates antud tulemusnäitaja puhul.

Immunogeensus 18-aastastel ja vanematel osalejatel pärast tõhustusannuse manustamist

Jaapanis läbi viidud uuringu ARCT-154-J01 tulemuste põhjal hinnati tõhustusannuse immunogeensust, võrreldes immuunvastust pärast Kostaive (zapomeraan) tõhustusannust immuunvastusega pärast võrdlusvaktsiini tõhustusannust (tosinameraan, BNT162b2) täiskasvanud isikutel, kes olid saanud esmase vaktsineerimiskuuri ja 1 tõhustusannuse müügiloaga COVID-19 mRNA vaktsiinidega. Selles uuringus hinnati immunogeensust, kasutades viiruse neutraliseerimise analüüsi algse SARS-CoV-2 tüve ja omikroni BA.4/5 variandi suhtes.

Uuringu ARCT-154-J01 esmane eesmärk oli näidata Kostaive mittehalvemust võrreldes võrdlusvaktsiiniga geomeetriliste keskmiste antikehahätiitrite (*geometric mean antibody titres*, GMT) suhte ja serovastuse määrade (*seroresponse rate*, SRR) erinevuse osas algse SARS-CoV-2 tüve suhtes 29. päeval pärast vaktsineerimist. Kui algse tüve puhul näidati mittehalvemust, tuli omikron BA.4/5 variandi puhul teha sarnane testimine. Kui tõestati ka teist mittehalvemust, testiti Kostaive paremust võrreldes võrdlusvaktsiiniga omikron BA.4/5 variandi suhtes. Antikehavastuse kestuse hindamiseks viidi läbi kuni 6 kuu jooksul GMT-de täiendav testimine.

Uuringusse kaasati kokku 828 osalejat, kes randomiseeriti (1:1) Kostaive ja võrdlusvaktsiini rühma. Vaktsineerimise ajal oli keskmine vanus 48 aastat (vanus 18...77 aastat). 828 osalejast, kes randomiseeriti ja said uuringuvaktsiini, kaasati uuringuplaanile vastavasse 1. kogumisse (*Per Protocol Set 1*, PPS-1) 759 osalejat, mis oli esmase immunogeensuse tulemusnäitaja analüüsikogum.

Uuringu ARCT-154-J01 tulemused on esitatud tabelis 4. Üks kuu pärast vaktsineerimist näidati Kostaive mittehalvemust võrreldes võrdlusvaktsiiniga algse SARS-CoV-2 tüve vastu ja paremust omikron BA.4/5 variandi suhtes. Pikaajalisemad immunogeensuse andmed näitasid, et neutraliseerivad antikehad püsisid, mõlema tüve puhul olid 3. ja 6. kuul pärast vaktsineerimist GMT-d ligikaudu 2 korda kõrgemad Kostaive kasutamisel võrreldes võrdlusvaktsiiniga.

Tabel 4 Immuunvastuse kokkuvõtte SARS-CoV-2 algse tüve ja omikroni BA.4/5 variandi suhtes kuni 6 kuud pärast tõhustusannuse manustamist

Tüvi	Ajapunkt Tulemusnäitaja	GMT/SRR (95% CI)				GMT suhe/ SRR erinevus (95% CI)
		Na	Kostaive	Na	Võrdlusvaktsiin*	
Algne tüvi (Wuhan-Hu-1)	Vaktsineerimiseelne GMT	385	813 (716; 924)	374	866 (755; 993)	0,94 (0,78; 1,13)
	1 kuu GMT	385	5641 (4321; 7363)	374	3934 (2993; 5169)	1,43 ^b (1,26; 1,63)
	1 kuu SRR	385	65,2 (60,2; 69,9)	374	51,6 (46,4; 56,8)	13,6 ^b (6,8; 20,5)
	3 kuud GMT	369	5928 (5414; 6491)	356	2899 (2648; 3175)	2,04 ^c (1,80; 2,32)
	6 kuud GMT	332	4119 (3723; 4557)	313	1861 (1667; 2078)	2,21 ^c (1,91; 2,57)
Omikron BA.4/5	Vaktsineerimiseelne GMT	385	275 (227; 335)	374	292 (236; 360)	0,94 (0,71; 1,26)
	1 kuu GMT	385	2551 (1687; 3859)	374	1958 (1281; 2993)	1,30 ^d (1,07; 1,58)
	1 kuu SRR	385	69,9 (65,0; 74,4)	374	58,0 (52,8; 63,1)	11,6 ^d (4,9; 18,3)
	3 kuud GMT	369	1892 (1646; 2175)	356	888 (764; 1031)	2,13 ^c (1,74; 2,61)
	6 kuud GMT	332	1119 (960; 1305)	313	495 (413; 595)	2,26 ^c (1,78; 2,86)

Lühendid: CI, usaldusvahemik; GMT, geomeetriline keskmine tiiter; SARS-CoV-2, raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus; SRR, serovastuse määr.

Logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate antikehade tiitri väärtust 29. päeva (1 kuu) kohta analüüsiti, kasutades kovariatsioonanalüüsi (*Analysis of Covariance*, ANCOVA) mudelit. Sugu ja perioodi alates viimasest (3.) vaksineerimisest (<5 kuud, ≥5 kuud) kasutati faktoritena, mis olid uuringuplaanis eelnevalt määratletud. GMT-d algtasemel, 3. ja 6. kuul ei ole korrigeeritud.

Kui mõõdetud antikeha tiiter on alla alumise kvantifitseerimispiiri, imputeeriti väärtus kui 1/2 kvantifitseerimispiirist.

Serovastus on määratletud kui vähemalt 4-kordne tõhustusannuse järgne neutraliseerivate antikehade tiitrite suurenemine algtaseme tiitrist või poolest alumisest kvantifitseerimispiirist, kui seda algtasemel ei ole võimalik tuvastada.

^a N = osalejate arv, kellel on antud proovivõtu ajahetkel konkreetseks analüüsiks kehtivad analüüsitulemused.

^b Etteantud kriteeriumid olid mittehalvemuse suhtes täidetud: GMT-de suhte (Kostaive/võrdlusvaktsiin) 95% usaldusvahemiku (CI) alumine piir (*lower limit*, LL) ületab 0,67 ja SRR-ide (Kostaive miinus võrdlusvaktsiin) erinevuse 95% CI LL ületab -10%. Algse tüve paremustesti ei olnud eelnevalt kindlaks määratud. Analüüs viidi läbi PPS-1-s.

^c Analüüs viidi läbi PPS-1-ic-s, mis on PPS-1 muudetud versioon, milles positiivse nukleokapsiidi antikeha testiga osalejad jäeti kõigist järgnevatest immunogeensuse analüüsides välja.

^d Etteantud kriteeriumid olid täidetud nii mittehalvemuse kui ka paremuse osas. Paremus kriteeriumid: GMT suhte 95% CI LL ületab 1,0 ja SRR erinevuse 95% CI LL ületab 0%. Analüüs viidi läbi PPS-1-s.

* Võrdlusvaktsiin: tosinameraan (BNT162b2)

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Kostaivega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamiseks (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Kostaivega viidi läbi üldise toksilisuse uuring küülikutel (intramuskulaarselt, manustades kokku 3 annust, millest igaüks ületas inimese annuse, üks kord iga 2 nädala järel).

Täheldati keskmise kehatemperatuuri ajutist tõusu (tõus kuni ~1,7 °C), muutusi laboratoorsetes analüüsides (erütroidsed muutused, mis on kooskõlas põletikule sekundaarse erütropoeesi vähenemisega; minimaalselt või kergelt vähenenud trombotsüütide arv; minimaalselt suurenenud neutrofiilide ja/või monotsüütide arv; kergelt või mõõdukalt suurenenud fibrinogeenisisaldus; ja minimaalselt suurenenud globuliinisisaldus ja/või minimaalselt vähenenud seerumi albumiini ja seerumi tsütokiinide sisaldus); samuti täheldati põletikulisi leide põrnas, lümfisõlmedes (suurenenud lümfotsüütide tsellulaarsus), kooskõlas põletikulise reaktsiooniga.

Genotoksilisus/kantserogeensus

Genotoksilisuse ega kantserogeensuse uuringuid ei tehtud. Vaktsiini komponentidel (lipiididel ja mRNA-l) ei ole eeldatavalt genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti küülikutel kombineeritud fertiilsuse, embrüo-loote ja sünnijärgse arengu uuringus, kus emaseid küülikuid vaktsineeriti intramuskulaarselt enne paaritumist ja tiinuse ajal (5 vaktsiiniannust, millest igaüks ületas inimese annust, paaritumiseelse 28. päeva ja tiinuse 28. päeva vahel). SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade vastused esinesid emaloomadel enne paaritumist kuni uuringu lõpuni tiinuse 28. päeval, samuti lootel ja järglastel, näidates ema antikehade platsentaga ülekandumist.

Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade fertiilsusele, embrüo ja loote arengule või sünnijärgsele kasvule ja arengule ei täheldatud. Kostaive eritumise kohta piima ei ole andmeid saadaval.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Di(pentadekaan-8-üül)-4,4'-((((3-(dimetüülamino)propüül)tio)karbonüül)asaandiüül)dibutüraat (ATX-126)

Kolesterool

1,2-Distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

1,2-dimüristoüül-rac-glütsero-3-metoksüpolüetüleenglükool-2000 (PEG2000-DMG)

Sahharoos

Kaaliumsorbaat

Natriumkloriid

Trometamool

Poloksameer 188 (sisaldab antioksidantset butüülhüdroksütolueeni)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda vaktsiini teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

2 aastat temperatuuril -15 °C kuni -25 °C.

Viaale võib enne manustamiskõlblikuks muutmist hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 4 tundi.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab vaktsiini viaali enne manustamist säilitama külmkapis või toatemperatuuril (2 °C kuni 25 °C) ja vaktsiin tuleb manustada 6 tunni jooksul pärast viaali punnkorgi algset läbitorkamist.

Pärast sulatamist või manustamiskõlblikuks muutmist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 25 °C ning hõlmab selle aja jooksul transportimist. Kui vaktsiini manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim pärast korgi läbitorkamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiin tuleb hävitada pärast 6 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida sügavkülmas temperatuuril -15 °C kuni -25 °C. Hoida originaalkarbis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist ja manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber on viaalis (I tüüpi klaas), millel on punnkork (bromobutüülkummist) ja eemaldatav alumiiniumkattega plastkork.

Üks mitmeannuseline viaal sisaldab 16 annust, iga annus 0,5 ml; vt lõik 6.6.

Pakendi suurus: 20 mitmeannuselist viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käitlemisjuhised

Vaktsiini peab ette valmistama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilisi võtteid valmistatava dispersiooni steriilsuse tagamiseks.

Kasutage manustamiskõlblikuks muutmiseks AINULT 10 ml steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või samaväärset lahust.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on vaktsiin valge kuni valkjas pärlendav suspensioon (pH: 7,5...8,5); osmolaalsus: 300...400 mOsm/kg.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 16 annust, iga annus 0,5 ml.

Võtke 0,5 ml vaktsiini eraldi kasutatavatesse süstaldesse.

- Üks annus peab sisaldama 0,5 ml manustamiskõlblikuks muudetud süstedispersiooni.
- Kui viaali jäänud vaktsiini kogusest ei piisa 0,5 ml täisannuseks, ärge ülejäänud vaktsiini manustage. Selle asemel hävitage viaal ja ülejäänud kogus.
- Vaktsiini jääke mitmest viaalist ei tohi kokku koondada.
- Pärast valmistamist tuleb täidetud süstlaid enne manustamist (sh selle aja jooksul toimuv transport) säilitada külmkapis või toatemperatuuril (2 °C kuni 25 °C) ja manustada 6 tunni jooksul pärast viaali punnkorgi algset läbitorkamist.
- Manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiin tuleb hävitada 6 tunni pärast.

Kostaive süstedispersiooni pulbri üksikannuste ettevalmistamine	
A. Viaalide visuaalne kontroll ja temperatuuri ühtlustamine 1. Tooge viaal vähemalt üheks tunniks toatemperatuurile. Viaale võib enne manustamiskõlblikuks muutmist hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 4 tundi. 2. Kontrollige visuaalselt värvimuutuste ja mahuti suletuse raskete defektide/kahjustuste suhtes (nt purunemised, klaasikillud, lahtised korgid, puuduvad punnkorgid jne). • Viaal peab sisaldama valget/valkjat tahket ainet. ÄRGE KASUTAGE, kui mahutil on kahjustusi või muid defekte. ÄRGE KASUTAGE, kui läbitorkamata viaal on toatemperatuuril olnud üle 4 tunni.	

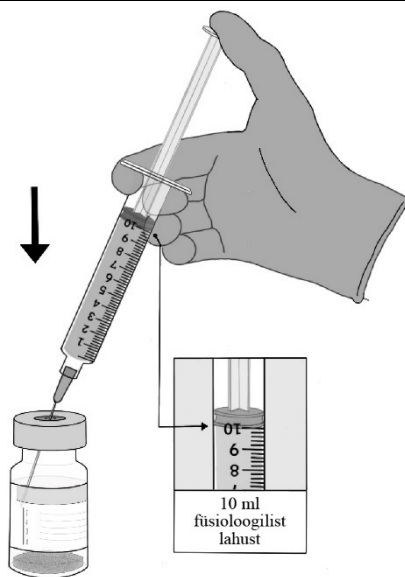
Kostaive süstedispersiooni pulbri üksikannuste ettevalmistamine

ETAPP B. Füsioloogilise lahuse lisamine vaktsiinile

1. Manustamiskõlblikuks muutmine tuleb teha kohe pärast temperatuuri täielikku ühtlustumist.
2. Võtke naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (füsioloogiline lahus). Tõmmake uue steriilse 10 ml süstla ja 23G nõela abil välja 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
3. Eemaldage viaali äratõmmatav kork.
4. Kasutage viaal punnkorgi puhastamiseks alkoholiga immutatud lappi.

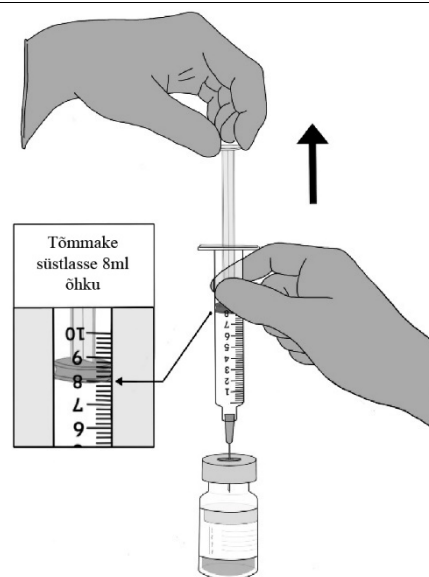
Tagamaks, et lisatakse 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, ei tohi süstalt viaalist etappide 5...8 ajal eemaldada.

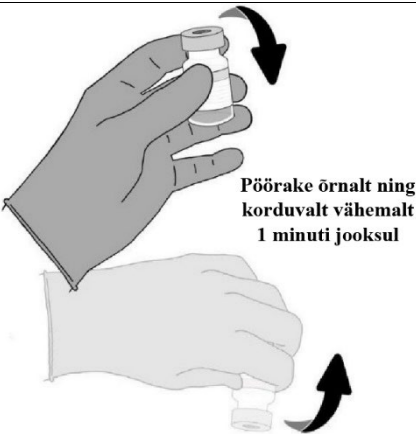
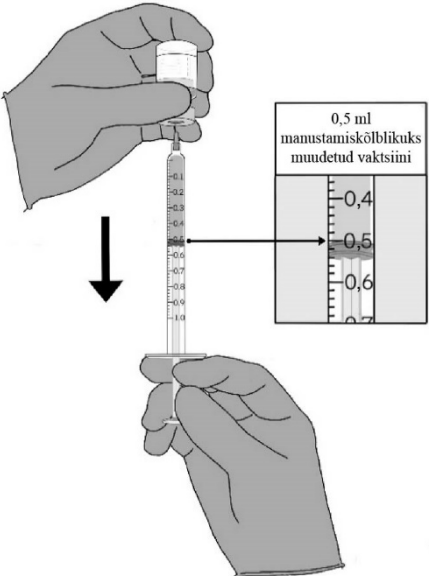
5. Torgake punnkork läbi füsioloogilise lahuse süstla nõelaga.
 - Märkige üles korgi algse läbitorkamise kuupäev ja kellaaeg ning kellaaeg, millal vaktsiin tuleb ära visata. (Pange tähele, et vaktsiin tuleb manustada 6 tunni jooksul pärast selle punnkorgi läbitorkamist.)
6. Lisage aeglaselt pool (5 ml) 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusest piki viaali külgeina.
7. Ühtlustage viaali rõhku, tõmmates viaalist ligikaudu 3 ml õhku füsioloogilise lahuse süstlasse, hoides nõela vedeliku kohal.
8. Teisel ja kolmandal korral naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse lisamise puhul lisage 2 kuni 3 ml, suunates lahuse vool preparaadi viaali siseseinale.
 - Iga lisamise järel tõmmake viaalist välja õhku, kasutades selleks füsioloogilise lahuse süstalt, et viaalis rõhku võrdsustada. Korrake etappe vastavalt vajadusele, et viia lõpule kogu 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse lisamine. Ärge lisage rohkem kui 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.



ETAPP C. Viaalis rõhu ühtlustamine

1. Pärast naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse lisamist ühtlustage rõhk enne nõela eemaldamist viaalist, tõmmates õhku tühja füsioloogilise lahuse süstla 8 ml jooneni.
2. Reguleerige hoolikalt nõela asendit lahuse kohal (et vältida manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiini tahtmatut tagasitõmbamist).
3. Eemaldage tühi füsioloogilise lahuse süstal ja nõel viaalist ja hävitage need.



Kostaive süstedispersiooni pulbri üksikannuste ettevalmistamine	
ETAPP D. Segage ja kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiini visuaalselt 1. Pöörake viaali õrnalt korduvalt vähemalt 1 minuti jooksul alaspidi, kuni tahke aine on täielikult manustamiskõlblikuks muudetud. • Ärge loksutage ega keerutage. • Vältige vahutamist. 2. Kontrollige vaktsiini viaali visuaalselt tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuste suhtes. Vedelik peab olema valge kuni valkjas pärlelv suspension. 3. Manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiini viaali või täidetud süstlaid tuleb enne manustamist hoida külmkapis või toatemperatuuril (2 °C kuni 25 °C) ja kasutada 6 tunni jooksul pärast esmast korgi läbitorkamist.	
ETAPP E. Süstla ettevalmistamine 1. Õhumullide puudumise tagamiseks tõmmake 0,5 ml vaktsiini välja steriilse 1 ml süstlaga. 2. Märkige üles algse punnkorgi läbitorkamise kuupäev ja kellaaeg. • Iga täidetud süstalt kasutatakse üheks annuseks. • Hoidke täidetud süstlaid enne manustamist külmkapis või toatemperatuuril (2 °C kuni 25 °C). • Iga süstalt tuleb kasutada niipea kui võimalik, kuid see tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul pärast algset punnkorgi läbitorkamist.	

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Arcturus Therapeutics Europe B.V.
Claude Debussylaan 10
1082 MD Amsterdam
Madalmaad

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1873/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügi loa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 vabastab ravimipartii ametlikuks kasutamiseks riiklik laboratoorium või selleks eesmärgiks määratud laboratoorium.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kostaive süstedispersiooni pulber
COVID-19 sa-mRNA vaktsiin
zapomeraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal $16 \times 0,5$ ml annust.
Üks annus (0,5 ml) sisaldab 5 mikrogrammi zapomeraani.

3. ABIAINED

Abiained: lipiid ATX-126, kolesterool, 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC), 1,2-dimüristoüül-rac-glütsero-3-metoksüpolüetüleenglükool-2000 (PEG2000-DMG), sahharoos, kaaliumsorbaat, naatriumkloriid, trometamool, poloksameer 188.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersiooni pulber
20 mitmeannuselise viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida avamata viaal sügavkülmas temperatuuril –15 °C kuni –25 °C originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist hoida vaktsiin temperatuuril 2 °C kuni 25 °C ja **kasutada ära 6 tunni jooksul**.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Arcturus Therapeutics Europe B.V.
Claude Debussylaan 10
1082 MD Amsterdam
Madalmaad

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1873/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

MITMEANNUSELISE VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kostaive süstedispersiooni pulber
COVID-19 sa-mRNA vaktsiin
zapomeraan

i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Intramuskulaarne

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist $16 \times 0,5$ ml annust

6. MUU

Hävitamise kuupäev/kellaaeg:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kostaive süstedispersiooni pulber

COVID-19 sa-mRNA vaktsiin
zapomeraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne vaktsiini saamist lugege hoolikalt infolehte, sest see sisaldab teile olulist teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kostaive ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kostaive saamist
3. Kuidas Kostaivet manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kostaivet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kostaive ja milleks seda kasutatakse

Kostaive on vaktsiin, mis aitab kaitsta 18-aastaseid ja vanemaid täiskasvanuid SARS-CoV-2 põhjustatud COVID-19 eest.

Kostaive valmistab keha ette kaitsma end COVID-19 eest. See sisaldab molekuli nimetusega sa-mRNA, millel on juhised ogavalgu koopiategemiseks. Ogavalk on SARS-CoV-2 viiruse pinnal olev valk, mida viirus vajab keharakkudesse sisenemiseks.

Kui inimesele manustatakse vaktsiini, loevad mõned tema rakud sa-mRNA juhiseid ja toodavad ajutiselt ogavalku. Seejärel tuvastab inimese immuunsüsteem valgu võõrana ja toodab antikehi ning aktiveerib selle ründamiseks T-rakke (valgeid vereliblesid).

Kui hiljem puutub inimene kokku SARS-CoV-2-ga, tunneb immuunsüsteem selle ära ja on valmis keha selle eest kaitsma.

Kuna Kostaive ei sisalda immuunsuse tekitamiseks viirust, ei saa see teile COVID-19 põhjustada.

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

2. Mida on vaja teada enne Kostaive saamist

Vaktsiini ei tohi manustada

- kui olete toimeaine või selle vaktsiini mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsiini saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud raske allergiline reaktsioon või hingamisprobleemid pärast mis tahes muud vaktsiinisüsti või pärast seda, kui teile on varem Kostaivet manustatud;
- kui tunnete end vaktsineerimisprotsessi pärast närvilisena või olete kunagi pärast nõelatorget minestanud;
- kui teil on kõrge palavik või raske infektsioon; kuid siiski võib teid vaktsineerida, kui teil on kerge palavik või ülemiste hingamisteede infektsioon nagu külmetus;
- kui teil on verehüübimishäire, kergesti tekivad verevalumid või te kasutate ravimit, et vältida vereklompe;
- kui teil on nõrgenenud immuunsüsteem sellise haiguse tõttu nagu HIV-infektsioon või teie immuunsüsteemi mõjutava ravimi, näiteks kortikosteroidi, kasutamise tõttu.

Kui mõni ülaltoodust kehtib teie kohta (või kui te pole selles kindel), pidage enne Kostaive saamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Pärast vaktsineerimist teiste COVID-19 vaktsiinidega esineb suurenenud müokardiidi (südamelihase põletik) ja perikardiidi (süda ümbritseva pauna põletik) tekkimise risk. Need seisundid võivad areneda vaid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on tekkinud peamiselt 14 päeva jooksul. Pärast vaktsineerimist peate olema tähelepanelik müokardiidi ja perikardiidi nähtude suhtes, nagu hingeldus, südamepekslemine ja valu rinnus, ning pöörduma nende ilmnemisel kohe arsti poole.

Lapsed ja noorukid

Kostaivet ei soovitata alla 18-aastastele lastele. Praegu ei ole piisavalt teavet Kostaive kasutamise kohta lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Kostaive

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid või kui te olete hiljuti saanud mis tahes muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arsti või apteekriga.

Selle vaktsiini kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.

Kostaivet võib manustada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned Kostaive kõrvaltoimed, mis on loetletud lõigus 4 („Võimalikud kõrvaltoimed“), võivad teil ajutiselt vähendada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Enne autojuhtimist või masinate kasutamist oodake, kuni vaktsiini mõju on kadunud.

Kostaive sisaldab kaaliumi ja naatriumi

Vaktsiin sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) annuses, st põhiliselt kaaliumi-vaba. Vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Kostaivet manustatakse

Kostaivet manustatakse ühe 0,5 ml süstina teie õlavarre lihasesse.

Kui teid on varem COVID-19 vaktsiiniga vaktsineeritud, peate saama Kostaive annuse vähemalt 5 kuud pärast viimast annust.

Kui teil on lisaküsimusi Kostaive kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga harvad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- anafülaksia (äkiline, raske allergiline reaktsioon sümptomitega nagu hingamisraskused, turse, uimasus, kiire südametegevus, higistamine ja teadvusekaotus)

Kui teil tekib mõni anafülaksia sümptom, otsige **kiiresti** arstiabi.

Kui teil tekib mõni muu kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Nende hulka võivad kuuluda:

Väga sagedad kõrvaltoimed: võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st

- valu süstekohas;
- süstekoha hellus;
- väsimustunne (kurnatus);
- külmavärinad;
- palavik;
- liigesevalu (artralgia);
- lihasvalu (müalgia);
- peavalu;
- pearinglus.

Sagedad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- naha kõvenemine süstekohas;
- turse süstekohas;
- punetus süstekohas;
- nahasügelus süstekohas.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- allergilised reaktsioonid (nõgestõbi ja/või lööve).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kostaivet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Järgmine teave säilitamise, aegumise, kasutamise ja käitlemise kohta on mõeldud tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke avamata viaale sügavkülmas temperatuuril –15 °C kuni –25 °C. Hoida originaalkarbis valguse eest kaitstult. Viaale võib enne manustamiskõlblikuks muutmist hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 4 tundi.

Pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist peab vaktsiini viaali või täidetud süstlaid enne manustamist (sealhulgas transportimise ajal) säilitama külmkapis või toatemperatuuril (2 °C kuni 25 °C) ja vaktsiin tuleb manustada 6 tunni jooksul pärast vaktsiini punnkorgi algset läbitorkamist.

Ühtlustatud temperatuuriga viaale võib käsitseda toavalguses.

Pärast sulatamist või manustamiskõlblikuks muutmist ei tohi vaktsiini uuesti külmutada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kostaive sisaldab

- Toimeaine on isereplitseeruv mRNA (sa-mRNA), mida nimetatakse zapomeraaniks.
 - See on mitmeannuseline viaal, mis sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist 16 annust, igaüks 0,5 ml.
 - Üks annus (0,5 ml) sisaldab 5 mikrogrammi zapomeraani (kapseldatud lipiidsetesse nanoosakestesse).
 - Teised koostisosad on: di(pentadekaan-8-üül)-4,4'(((3(dimetüülamino)propüül)tio)karbonüül)aseendiüül)dibutüraat (ATX-126), kolesterool, 1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC), 1,2-dimüristoüül-rac-glütsero-3-metoksüpolüetüleenglükool-2000 (PEG2000-DMG), sahharoos, kaaliumsorbaat, naatriumkloriid, trometamool ja poloksameer 188 (sisaldab antioksidanti butüülhüdroksütolueeni).
- Vt lõik 2 „Kostaive sisaldab kaaliumi ja naatriumi“.

Kuidas Kostaive välja näeb ja pakendi sisu

Kostaive on valge või valkjalt lüofiliseeritud pulber/paakunud pulber, mis on saadaval kummist punnkorgi ja alumiiniumkattega klaasviaalis.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on vaktsiin valge kuni valkjalt pärlendav suspensioon (pH: 7,5...8,5). Üks viaal sisaldab 16 annust, iga annus 0,5 ml.

Pakendi suurus: 20 mitmeannuselist viaali

Müügiloo hoidja ja tootja

Arcturus Therapeutics Europe B.V.
Claude Debussylaan 10
1082 MD, Amsterdam
Madalmaad

Tootja

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

Infolehte on viimati uuendatud.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Üks annus 0,5 ml.

Isikutele, keda on varem vaktsineeritud COVID-19 vaktsiiniga, tuleb Kostaivet manustada vähemalt 5 kuud pärast viimast annust.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Käitlemisjuhised

Kostaive peab ette valmistama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilisi võtteid valmistatava dispersiooni steriilsuse tagamiseks.

- Kasutage manustamiskõlblikuks muutmiseks AINULT 10 ml steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 16 annust, iga annus 0,5 ml.

Võtke 0,5 ml vaktsiini eraldi kasutatavatesse süstaldesse.

- Üks annus peab sisaldama 0,5 ml manustamiskõlblikuks muudetud Kostaivet.
- Kui viaali jäänud vaktsiini kogusest ei piisa 0,5 ml täisannuseks, ärge ülejäänud vaktsiini manustage. Selle asemel hävitage viaal ja ülejäänud kogus.
- Vaktsiini jääke mitmest viaalist ei tohi kokku koondada.
- Pärast valmistamist tuleb täidetud süslaid säilitada enne manustamist (sealhulgas selle aja jooksul toimuv transport) külmkapis või toatemperatuuril (2 °C kuni 25 °C) ja manustada 6 tunni jooksul pärast viaali punnkorgi algset läbitorkamist.
- Manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiin tuleb hävitada 6 tunni pärast.

Kostaive süstedispersiooni pulbri üksikannuste ettevalmistamine

ETAPP A. Viaalide visuaalne kontroll ja temperatuuri ühtlustamine

1. Tooge viaal vähemalt üheks tunniks toatemperatuurile. Viaale võib enne manustamiskõlblikuks muutmist hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 4 tundi.
2. Kontrollige visuaalselt värvimuutuste ja mahuti suletuse raskete defektide/kahjustuste suhtes (nt purunemised, klaasikillud, lahtised korgid, puuduvad punnkorgid jne).
 - Viaal peab sisaldama valget/valkjat tahket ainet.

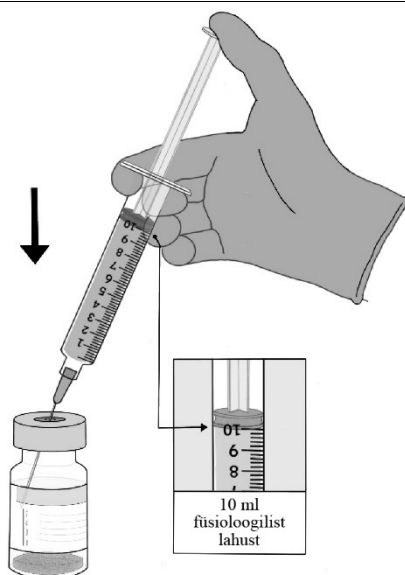
ÄRGE KASUTAGE, kui mahutil on kahjustusi või muid defekte.
ÄRGE KASUTAGE, kui läbitorkamata viaal on toatemperatuuril olnud üle 4 tunni.

ETAPP B. Füsioloogilise lahuse lisamine vaktsiinile

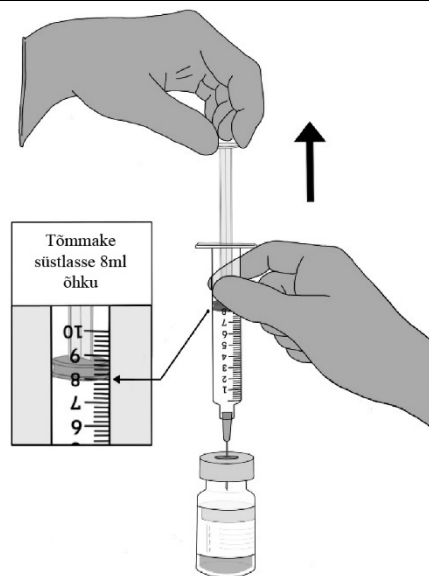
1. Manustamiskõlblikuks muutmise tuleb teha kohe pärast temperatuuri täielikku ühtlustamist.
2. Võtke naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (füsioloogiline lahus). Tõmmake uue steriilse 10 ml süstla ja 23G nõela abil välja 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
3. Eemaldage viaali äratõmmatav kork.
4. Kasutage viaali punnkorgi puhastamiseks alkoholiga immutatud lappi.

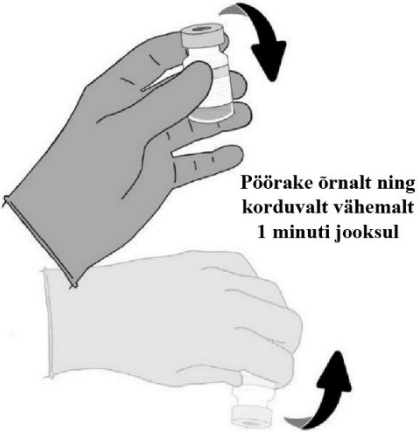
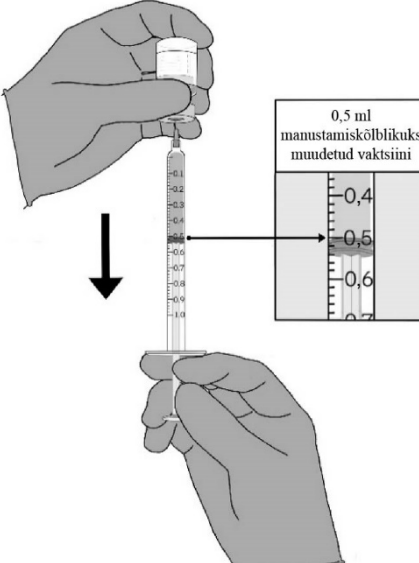
Tagamaks, et lisatakse 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, ei tohi süstalt viaalist etappide 5...8 ajal eemaldada.

5. Torgake punnkork läbi füsioloogilise lahuse süstla nõelaga.
 - Märkige üles korgi algse läbitorkamise kuupäev ja kellaaeg ning kellaaeg, millal vaktsiin tuleb ära visata. (Pange tähele, et vaktsiin tuleb manustada 6 tunni jooksul pärast selle korgi läbitorkamist.)
6. Lisage aeglaselt pool (5 ml) 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusest piki viaali külge.
7. Ühtlustage viaali rõhku, tõmmates viaalist ligikaudu 3 ml õhku füsioloogilise lahuse süstlasse, hoides nõela vedeliku kohal.
8. Teisel ja kolmandal korral naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse lisamise puhul lisage 2 kuni 3 ml, suunates lahuse vool preparaadi viaali siseseinale.
 - Iga lisamise järel tõmmake viaalist välja õhku, kasutades selleks füsioloogilise lahuse süstalt, et viaalis rõhku võrdsustada. Korrake etappe vastavalt vajadusele, et viia lõpule kogu 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse lisamine. Ärge lisage rohkem kui 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

**Kostaive 5 mikrogrammi/annuses (0,5 ml) süstedispersiooni pulbri üksikannuste ettevalmistamine****ETAPP C. Viaalis rõhu ühtlustamine**

1. Pärast naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse lisamist ühtlustage rõhk enne nõela eemaldamist viaalist, tõmmates õhku tühja füsioloogilise lahuse süstla 8 ml jooneni.
2. Reguleerige hoolikalt nõela asendit lahuse kohal (et vältida manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiini tahtmatut tagasitõmbamist).
3. Eemaldage tühi füsioloogilise lahuse süstal ja nõel viaalist ja hävitage need.



ETAPP D. Segage ja kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiini visuaalselt 1. Pöörake viaali õrnalt korduvalt vähemalt 1 minuti jooksul alaspidi, kuni tahke aine on täielikult manustamiskõlblikuks muudetud. • Ärge loksutage ega keerutage. • Vältige vahutamist. 2. Kontrollige vaktsiini viaali visuaalselt tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuste suhtes. Vedelik peab olema valge kuni valkjas pärlendav suspensioon. • ÄRGE KASUTAGE, kui täheldate tahkeid osakesi või värvimuutusi. 3. Manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiini viaali või täidetud süstlaid tuleb enne manustamist hoida külmkapis või toatemperatuuril (2 °C kuni 25 °C) ja kasutada 6 tunni jooksul pärast esmast korgi läbitorkamist.	 Pöörake õrnalt ning korduvalt vähemalt 1 minuti jooksul
ETAPP E. Süstla ettevalmistamine 1. Õhumullide puudumise tagamiseks tõmmake 0,5 ml vaktsiini välja steriilse 1 ml süstlaga. 2. Veenduge, et poleks õhumulle. 3. Märkige üles algse punnkorgi läbitorkamise kuupäev ja kellaaeg. • Iga täidetud süstalt kasutatakse üheks annuseks. • Hoidke täidetud süstlaid enne manustamist külmkapis või toatemperatuuril (2 °C kuni 25 °C). • Igat süstalt tuleb kasutada nii kiiresti kui võimalik, kuid see tuleb ära kasutada 6 tunni jooksul pärast algset punnkorgi läbitorkamist.	 0,5 ml manustamiskõlblikuks muudetud vaktsiini

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.