

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kostaive, poudre pour dispersion injectable
Vaccin à ARNm auto-amplifiant contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni en flacon multidose et doit être reconstitué avant utilisation.

Un flacon contient 16 doses de 0,5 ml après reconstitution avec 10 ml de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ; voir rubriques 4.2 et 6.6.

Une dose (0,5 ml) contient 5 microgrammes de zapoméran, un ARN messenger auto-amplifiant (ARNm-aa) de la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le zapoméran est un réplicon de l'ARNm-aa à un seul brin, à coiffe 5', produit par transcription *in vitro* acellulaire à partir des modèles d'ADN correspondants codant une réplicase et la glycoprotéine Spike de la souche ancestrale du SARS-CoV-2 avec la mutation D614G.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour dispersion injectable

Poudre ou agglomérat lyophilisé(e) de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kostaive est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez des personnes âgées de 18 ans et plus.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Une dose unique de 0,5 ml.

Chez les personnes ayant déjà été vaccinées avec un vaccin contre la COVID-19, Kostaive doit être administré au moins 5 mois après la dose la plus récente.

Sujets adultes sévèrement immunodéprimés

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées, conformément aux recommandations officielles (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kostaive chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de ≥ 60 ans.

Mode d'administration

Kostaive doit être administré par voie intramusculaire après reconstitution (voir rubrique 6.6).

Le vaccin doit être administré de préférence par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Il est recommandé d'utiliser une aiguille d'une longueur appropriée pour l'injection intramusculaire.

Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.

Pour les précautions à prendre avant et après l'administration du vaccin, voir rubrique 4.4.

Pour des instructions sur la reconstitution du vaccin avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie, ont été rapportés avec Kostaive (voir rubrique 4.8). Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller la personne vaccinée en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Une surveillance étroite pendant au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination.. Une dose supplémentaire du vaccin ne doit pas être administrée à ceux ayant présenté une réaction anaphylactique après une dose antérieure de Kostaive.

Myocardite et péricardite

Un risque accru de myocardite et de péricardite a été observé après la vaccination avec d'autres vaccins contre la COVID-19. Ces affections peuvent se développer en quelques jours et surviennent principalement en 14 jours. Elles ont été observées plus souvent chez les hommes jeunes.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les personnes vaccinées (y compris les parents ou les soignants) doivent être informées de la nécessité de consulter immédiatement un médecin si elles développent des symptômes indiquant une myocardite ou une péricardite.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir lors de la vaccination comme réponse psychogène à l'injection à l'aiguille. Des procédures doivent être en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile aiguë sévère ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombocytopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections intramusculaires, le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation (hémophilie, par exemple), car un saignement ou une ecchymose peut survenir après une administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les personnes immunodéprimées, y compris celles ayant un diagnostic connu d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou celles recevant un traitement immunosuppresseur (voir rubrique 5.1). L'efficacité de Kostaive peut être diminuée chez les personnes immunodéprimées.

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Kostaive ne soient pas toutes protégées. Les personnes pourraient ne pas être entièrement protégées jusqu'à 7 jours après l'administration de leur dose de vaccin

Excipients à effet notoire

Potassium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Kostaive peut être administré en même temps que le vaccin contre la grippe saisonnière.

Les différents vaccins injectables doivent être administrés à des sites d'injection différents.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de Kostaive chez la femme enceinte sont limitées.

Les études effectuées chez l'animal n'ont indiqué aucun effet délétère direct ou indirect sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration de Kostaive pendant la grossesse ne doit être envisagée que lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu, car l'exposition systémique à Kostaive chez la femme allaitante est négligeable. Kostaive peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kostaive n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Série de primovaccination

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) après la première ou la deuxième dose sont les suivants : douleur au site d'injection (49,1%), sensibilité au site d'injection (49,0%), fatigue (42,3%), céphalées (35,4%), myalgie (30,1%), frissons (28,5%), arthralgie (27,2%), étourdissements (20,1%) et pyrexie (10,8%). La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère et se sont résolus dans les quelques jours suivant la vaccination. Un cas d'anaphylaxie a été rapporté comme étant lié à Kostaive (voir rubrique 4.4).

Dose de rappel

Le profil de sécurité global des participants ayant reçu une dose de rappel de Kostaive était similaire à celui observé après 2 doses (série de primovaccination).

Tableau des effets indésirables

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur les données de 2 études cliniques :

- Étude ARCT-154-01, menée pour évaluer la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité d'un schéma posologique à 2 doses de Kostaive, incluant des participants âgés de 18 ans et plus ayant reçu au moins une dose de Kostaive (N = 8 807).
- Étude ARCT-154-J01, menée pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité de la vaccination de rappel. Dans cette étude, une dose unique de Kostaive a été administrée à des participants âgés de 18 ans ou plus (N = 420) qui avaient précédemment reçu 3 doses de vaccins autorisés à ARNm contre la COVID-19 au moins 3 mois avant l'inclusion.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont énumérés selon les catégories de fréquence suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 1 Effets indésirables

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité immédiate et retardée (par exemple, éruption cutanée, urticaire, dermatite allergique) Anaphylaxie	Peu fréquent Très rare
Affections du système nerveux	Céphalées Sensation vertigineuse	Très fréquent Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées Vomissements	Fréquent Fréquent Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie Myalgie	Très fréquent Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Sensibilité au site d'injection Fatigue/malaise Frissons Fièvre Gonflement au site d'injection Induration au site d'injection Érythème au site d'injection Prurit au site d'injection	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Investigations	Diminution du nombre des neutrophiles ^a	Fréquence indéterminée

^a Les diminutions du nombre des neutrophiles observées chez les patients dans les études cliniques étaient transitoires et asymptomatiques sur le plan clinique.

Administration concomitante avec le vaccin contre la grippe saisonnière

L'étude ARCT-2303-01 a été menée pour évaluer la sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel unique de Kostaive administré en concomitance avec le vaccin contre la grippe saisonnière chez des participants âgés de 18 à < 65 ans ($N = 403$) et de 65 ans et plus ($N = 99$). Des événements de réactogénicité ont été rapportés à une fréquence similaire par les participants ayant reçu Kostaive en co-administration avec le vaccin contre la grippe ou Kostaive seul, sans augmentation de l'intensité des effets indésirables locaux ou systémiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration, voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un éventuel traitement symptomatique sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, vaccins contre la COVID-19, vaccin à ARN, code ATC : J07BN01

Mécanisme d'action

Kostaive est composé d'un ARNm auto-amplifiant codant la protéine Spike du SARS-CoV-2, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'ARNm auto-amplifiant est conçu pour produire des copies supplémentaires de l'ARNm dans les cellules hôtes après une injection intramusculaire, afin d'obtenir une expression accrue de l'antigène de la protéine Spike. Des anticorps neutralisants et des réponses cellulaires sont ainsi générés contre l'antigène Spike, contribuant à la protection contre la COVID-19. Le processus d'auto-amplification de l'ARNm est transitoire et ne génère pas de particules infectieuses.

Efficacité clinique

L'étude ARCT-154-01 est une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée, en aveugle pour l'observateur, menée chez des participants âgés de 18 ans et plus au Vietnam, au moment où le variant dominant était le variant delta.

L'efficacité a été évaluée dans la population d'analyse ITTm, comprenant 15 458 participants, 7 762 dans le groupe Kostaive (zapoméran) et 7 696 dans le groupe placebo.

La randomisation a été stratifiée par âge (< 60 ans ou ≥ 60 ans) et, pour les participants < 60 ans, par risque de COVID-19 sévère (participants atteints d'asthme, de cancer, de maladie vasculaire cérébrale, de maladie rénale/hépatique/pulmonaire chronique, de mucoviscidose, de diabète de type 1 ou 2, de maladie cardiovasculaire, de troubles mentaux, de tabagisme, de fibrose pulmonaire, de syndrome de Down, d'obésité, de drépanocytose ou de toxicomanie). Tous les participants âgés de ≥ 60 ans ont été considérés comme présentant un risque élevé de COVID-19 sévère. Parmi les participants qui ont reçu Kostaive, 5,5 % (n = 485) présentaient des affections médicales sous-jacentes significatives, notamment maladies cardiovasculaires, diabète, obésité, troubles hépatiques, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et asthme. L'étude a exclu les participants immunodéprimés, y compris ceux ayant un diagnostic connu d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou prenant des médicaments immunosuppresseurs, et ceux ayant un antécédent de COVID-19 cliniquement ou biologiquement confirmé.

Les participants présentant des affections médicales aiguës ou chroniques préexistantes, y compris ceux atteints d'une infection connue par le virus de l'hépatite C (VHC) ou de l'hépatite B (VHB), étaient éligibles à l'inclusion.

Les données démographiques et les caractéristiques des participants à l'inclusion étaient similaires entre les 2 cohortes d'âges et entre les groupes à risque. Parmi l'ensemble des participants ayant reçu Kostaive, 49% étaient des hommes et 51% des femmes, 99,6% étaient asiatiques et 0,4% ont été décrits comme « autre » concernant l'appartenance ethnique, respectivement. Au moment de la vaccination, la moyenne d'âge de la population était de 46,4 ans (tranche d'âge : 18-89 ans).

Le critère d'évaluation principal global de l'efficacité était l'efficacité vaccinale (EV), définie comme la première survenue d'une COVID-19 confirmée virologiquement et définie au protocole, apparue entre le jour 36 (7 jours après la dose 2) et le jour 92 inclus.

Pour les participants sans preuve d'infection par le SARS-CoV-2 avant les 7 jours suivant la dose 2, l'efficacité vaccinale contre la COVID-19 confirmée survenant au moins 7 jours après la dose 2 était de 56,7% (intervalle de confiance à 95% : 48,8% à 63,4%). Le nombre de cas de COVID-19 était respectivement de 200 et 440 dans les groupes Kostaive et placebo. Au moment de l'analyse

principale de l'efficacité, les participants avaient été suivis pour la COVID-19 symptomatique pendant un total de 1 146 personnes-années pour Kostaive et un total de 1 120 personnes-années dans le groupe placebo.

Les informations relatives à l'évaluation de l'efficacité vaccinale globale sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 Efficacité vaccinale contre la COVID-19 définie au protocole, confirmée virologiquement, entre le jour 36 et le jour 92 – population en intention de traiter modifiée (ITTm)

Sous-groupe	Kostaive	Placebo	EV % (IC à 95 %) ^a
Tous les participants			
N	7 762	7 696	56,7 (48,8 – 63,4)
Nombre de cas confirmés de COVID-19, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Durée de surveillance ^b (personnes-années)	1 146,2	1 120,2	
En bonne santé ≥ 18 à < 60 ans			
N	3 882	3 896	49,8 (37,8 – 59,5)
Nombre de cas confirmés de COVID-19, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Durée de surveillance ^b (personnes-années)	572,1	566,1	
À risque ≥ 18 à < 60 ans			
N	2 519	2 471	69,7 (57,6 – 78,3)
Nombre de cas confirmés de COVID-19, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Durée de surveillance ^b (personnes-années)	372,9	359,5	
≥ 60 ans			
N	1 361	1 329	53,5 (26,8 – 70,5)
Nombre de cas confirmés de COVID-19, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Durée de surveillance ^b (personnes-années)	201,2	194,5	

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; COVID-19, maladie à coronavirus 2019 ; HR, hazard ratio (risque relatif) ; N, nombre de participants à risque ; n, nombre de participants avec cas rapportés ; RR, risque relatif ; SARS-CoV-2, syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus 2 ; EV, efficacité vaccinale.

ITTm, intention de traiter modifiée (comprend tous les participants ayant reçu toutes les doses de vaccin à l'étude requises par le protocole [Kostaive ou placebo] jusqu'au moment de l'évaluation, et qui ne présentent pas d'infection par le SARS-CoV-2 au jour 1 ou jusqu'à 7 jours après la 2e vaccination de l'étude).

Le terme « à risque » était défini comme les personnes considérées comme présentant un risque plus élevé de développer une forme sévère de COVID-19.

^a L'EV est calculée par 1-HR à partir d'une régression de Cox ajustée pour le groupe de risque et la région du centre de l'étude.

^b La durée de surveillance correspond à la durée totale personne-temps à risque en années pour le critère d'évaluation donné.

Efficacité contre la COVID-19 sévère

L'efficacité de Kostaive pour la prévention de la COVID-19 sévère confirmée virologiquement, y compris le décès, a été évaluée (Tableau 3). La COVID-19 sévère comprenait l'un des éléments suivants : fréquence respiratoire ≥ 30 par minute, fréquence cardiaque ≥ 125 par minute, niveau de saturation en oxygène (SpO_2) $\leq 93\%$ à l'air ambiant au niveau de la mer ou pression partielle d'oxygène dans le sang (PO_2)/oxygène inspiré fractionnel (FiO_2) < 300 mmHg, insuffisance respiratoire (définie par la nécessité d'oxygène à haut débit, d'une ventilation non invasive, d'une ventilation mécanique ou d'une oxygénation par membrane extracorporelle [ECMO]), choc (défini par une tension artérielle systolique < 90 mmHg, une tension artérielle diastolique < 60 mmHg, ou la nécessité de vasopresseurs), dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu significatif, admission dans une unité de soins intensifs, décès. Le critère d'évaluation était la première survenue

d'une forme sévère de COVID-19, confirmée et définie au protocole, apparaissant entre les jours 36 et 92 inclus.

Tableau 3 Efficacité vaccinale contre la COVID-19 sévère confirmée virologiquement, définie au protocole, entre le jour 36 et le jour 92 – population en intention de traiter modifiée (ITTm)

Sous-groupe	Kostaive	Placebo	EV % (IC à 95 %) ^a
Tous les participants			
N	7 762	7 696	95,3 (80,5-98,9)
Nombre de cas confirmés de COVID-19, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Durée de surveillance ^b (personnes-années)	1 162,9	1 154,7	
En bonne santé ≥ 18 à < 60 ans			
N	3 882	3 896	100,0 (NE)
Nombre de cas confirmés de COVID-19, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Durée de surveillance ^b (personnes-années)	582,7	585,8	
À risque ≥ 18 à < 60 ans			
N	2 519	2 471	89,5 (16,8-98,7)
Nombre de cas confirmés de COVID-19, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Durée de surveillance ^b (personnes-années)	376,9	370,9	
≥ 60 ans			
N	1 361	1 329	94,4 (58,2-99,3)
Nombre de cas confirmés de COVID-19, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Durée de surveillance ^b (personnes-années)	203,4	197,9	

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; COVID-19, maladie à coronavirus 2019 ; HR, risque relatif ; N, nombre de participants à risque ; n, nombre de participants avec cas rapportés ; NE, non estimable ; SARS-CoV-2, syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus 2 ; EV, efficacité vaccinale.

ITTm, intention de traiter modifiée (comprend tous les participants ayant reçu toutes les doses requises du vaccin à l'étude [Kostaive ou placebo] jusqu'au moment de l'évaluation, et ne présentant aucun signe d'infection par le SARS-CoV-2 au jour 1 ou jusqu'à 7 jours après la 2e vaccination de l'étude)

^a L'EV est calculée par 1-HR à partir d'une régression de Cox ajustée pour le groupe de risque et la région du centre de l'étude, ou 1-RR lorsque le nombre de cas confirmés est de 0 dans le groupe Kostaive.

^b La durée de surveillance correspond à la durée totale personne-temps à risque en années pour le critère d'évaluation donné.

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus après la dose de rappel

L'évaluation de l'immunogénicité d'une dose de rappel est basée sur les résultats de l'étude ARCT-154-J01 menée au Japon, qui a comparé la réponse immunitaire ayant suivi une dose de rappel de Kostaive (zapoméran) à celle du comparateur (tozinaméran, BNT162b2) chez des personnes adultes ayant précédemment reçu le schéma vaccinal de primovaccination et 1 dose de rappel avec des vaccins à ARNm contre la COVID-19 autorisés. Dans cette étude, l'immunogénicité a été évaluée à l'aide d'un test de neutralisation virale contre la souche ancestrale du SARS-CoV-2 et le variant Omicron BA.4/5.

L'objectif principal de l'étude ARCT-154-J01 était de démontrer la non-infériorité de Kostaive par rapport au vaccin comparateur en termes de ratio des moyennes géométriques des titres d'anticorps (MGT) et de la différence de taux de séroréponse (TSR) contre la souche ancestrale SARS-CoV-2 au jour 29 après la vaccination. En cas de non-infériorité démontrée contre la souche ancestrale, des tests similaires seraient effectués contre le variant Omicron BA.4/5. Si la deuxième non-infériorité était démontrée, la supériorité de Kostaive par rapport au comparateur pour le variant Omicron BA.4/5 serait testée. Des tests supplémentaires des MGT jusqu'à 12 mois ont été réalisés pour évaluer la durée de la réponse des anticorps.

Au total, 828 participants ont été inclus dans l'étude et randomisés (1:1) dans le groupe Kostaive et le groupe du vaccin comparateur. Au moment de la vaccination, la moyenne d'âge était de 45,7 ans (tranche d'âge : 18-77 ans). Sur les 828 participants randomisés et ayant reçu un vaccin à l'étude, 759 ont été inclus dans la population per protocole 1 (Per Protocol Set 1, PPS-1), la population d'analyse pour le critère d'évaluation principal de l'immunogénicité.

Les résultats de l'étude ARCT-154-J01 sont présentés dans le Tableau 4. Un mois après la vaccination, Kostaive a démontré une non-infériorité par rapport au vaccin comparateur contre la souche ancestrale du SARS-CoV-2 et une supériorité contre le variant Omicron BA.4/5. Les données d'immunogénicité à long terme ont montré que les anticorps neutralisants persistaient, avec des MGT environ 2 fois plus élevées pour Kostaive par rapport au vaccin comparateur contre les deux souches, 3, 6 et 12 mois après la vaccination.

Tableau 4 Résumé de la réponse immunitaire contre la souche ancestrale du SARS-CoV-2 et le variant Omicron BA.4/5 jusqu'à 12 mois après l'administration de la dose de rappel

Souche	Point temporel Critère d'évaluation	MGT/TSR (IC à 95 %)				Ration des MGT et Différence des TSR (IC à 95 %)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Comparateur*	
Souche ancestrale (Wuhan-Hu-1)	Pré-vaccination MGT	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78, 1,13)
	1 mois MGT	385	5 641 (4 321, 7 363)	374	3 934 (2 993, 5 169)	1,43 ^b (1,26, 1,63)
	1 mois TSR	385	65,2 (60,2, 69,9)	374	51,6 (46,4, 56,8)	13,6 ^b (6,8, 20,5)
	3 mois MGT	369	5 928 (5 414, 6 491)	356	2 899 (2 648, 3 175)	2,04 ^c (1,80, 2,32)
	6 mois MGT	332	4 119 (3 723, 4 557)	313	1 861 (1 667, 2 078)	2,21 ^c (1,91, 2,57)
	12 mois MGT	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	Pré-vaccination MGT	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71, 1,26)
	1 mois MGT	385	2 551 (1 687, 3 859)	374	1 958 (1 281, 2 993)	1,30 ^d (1,07, 1,58)
	1 mois TSR	385	69,9 (65,0, 74,4)	374	58,0 (52,8, 63,1)	11,6 ^d (4,9, 18,3)
	3 mois MGT	369	1 892 (1 646, 2 175)	356	888 (764, 1 31)	2,13 ^c (1,74, 2,61)
	6 mois MGT	332	1 119 (960, 1 305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78, 2,86)
	12 mois MGT	272	881 (735, 1 057)	266	467 (376, 580)	1,89 ^c (1,42, 2,50)

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; MGT, moyenne géométrique des titres ; SARS-CoV-2, syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus 2 ; TSR, taux de séroréponse.

La valeur log-transformée du titre d'anticorps neutralisants transformés le jour 29 (1 mois) a été analysée à l'aide du modèle d'analyse de covariance (ANCOVA). Le sexe et la période depuis la dernière (3e) vaccination (< 5 mois, ≥ 5 mois) ont été utilisés comme facteurs préspecifiés dans le protocole. Les MGT à l'entrée dans l'étude, à 3, 6 et 12 mois ne sont pas ajustées.

Si un titre d'anticorps mesuré était inférieur à la limite inférieure de quantification, la valeur a été imputée comme étant la moitié de la limite de quantification.

La séroréponse est définie comme une augmentation d'au moins 4 fois des titres d'anticorps neutralisants post-rappel par rapport au titre de référence, ou par rapport à la moitié de la limite inférieure de quantification s'ils étaient indétectables à la référence.

^a N = nombre de participants avec des résultats de dosage valides pour le dosage spécifique au point temporel de prélèvement donné.

^b Les critères préspecifiés ont été remplis pour la non-infériorité : la limite inférieure (LI) de l'intervalle de confiance (IC) à 95% pour le rapport des MGT (Kostaive/comparateur) dépasse 0,67, et la LI de l'IC à

- 95% pour la différence dans les TSR (Kostaive moins comparateur) dépasse -10%. Le test de supériorité pour la souche ancestrale n'était pas préspecifié. L'analyse a été effectuée dans l'ensemble PPS-1.
- ^c L'analyse a été réalisée dans l'ensemble PPS-1-ic, une version modifiée de PPS-1 dans laquelle les participants présentant un test positif pour les anticorps anti-nucléocapside ont été exclus de toutes les analyses d'immunogénicité ultérieures.
- ^d Les critères prédéfinis ont été remplis pour la non-infériorité et la supériorité. Critères de supériorité : la LI de l'IC à 95% pour le rapport de MGT dépasse 1,0, et la LI de l'IC à 95% pour la différence de TSR dépasse 0%. L'analyse a été effectuée dans l'ensemble PPS-1.
- ^{*} Comparateur : tozinaméran (BNT162b2)

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kostaive dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Toxicité générale

Une étude de toxicité générale a été menée avec Kostaive chez le lapin (administration intramusculaire d'un total de 3 doses, chacune dépassant la dose humaine, une fois toutes les 2 semaines).

Les résultats suivants, compatibles avec une réponse inflammatoire, ont été observés : des augmentations transitoires de la température corporelle moyenne (augmentations allant jusqu'à ~1,7 °C), des changements dans les analyses de laboratoire (changements érythroïdes correspondant à une diminution de l'érythropoïèse secondaire à une inflammation, diminution minimale ou légère de la numération plaquettaire, augmentation minimale du nombre de neutrophiles et/ou de monocytes, augmentation légère ou modérée du taux de fibrinogène, augmentation minimale des globulines et/ou diminution minimale de l'albumine sérique et augmentation des cytokines sériques), ainsi que des résultats inflammatoires dans la rate et les ganglions lymphatiques (augmentation de la cellularité lymphocytaire).

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ni de cancérogénicité n'a été réalisée. Les composants du vaccin (lipides et ARNm) ne devraient pas avoir de potentiel génotoxique.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement a été étudiée chez le lapin dans une étude combinée sur la fertilité, le développement embryo-fœtal et le développement postnatal, dans laquelle des lapines ont été vaccinées par voie intramusculaire avant l'accouplement, et pendant la gestation (administration de 5 doses de vaccin dépassant chacune la dose humaine entre le jour 28 précédant l'accouplement et le jour 28 de la gestation). Des réponses en anticorps anti-SARS-CoV-2 étaient présentes post-vaccination chez les femelles avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'étude, ainsi que chez le fœtus et la progéniture, indiquant un transfert placentaire des anticorps maternels.

Aucun effet lié au vaccin n'a été observé sur la fertilité des femelles, le développement de l'embryon et du fœtus ou la croissance et le développement postnatal. Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion de Kostaive dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Di(pentadécan-8-yl)-4,4'-((((3-(diméthylamino)propyl)thio)carbonyl)azanediyl)dibutyrate (ATX-126)
Cholestérol
1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
1,2-Dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG2000-DMG)
Saccharose
Sorbate de potassium
Chlorure de sodium
Trométamol
Poloxamère 188 (contient l'antioxydant hydroxytoluène butylé)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans entre -15 °C et -25 °C.

Les flacons peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 4 heures maximum avant la reconstitution.

Médicament reconstitué

Après la préparation, le flacon de vaccin reconstitué doit être conservé au réfrigérateur ou à température ambiante (2 °C à 25 °C) avant l'administration et doit être administré dans les 6 heures suivant la ponction initiale du bouchon du flacon.

Une fois décongelé ou reconstitué, le vaccin ne doit pas être recongelé.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures entre 2 °C et 25 °C et inclut le transport pendant cette période. D'un point de vue microbiologique, une fois que le bouchon du flacon a été percé pour la reconstitution du vaccin, le produit peut être conservé pendant un maximum de 6 heures dans des conditions réfrigérées ou à température ambiante (2 °C à 25 °C). Les autres durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Le vaccin reconstitué doit être éliminé après 6 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur entre -15 °C et -25 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et reconstitution du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre contenue dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle) et d'un capuchon amovible en plastique avec opercule (sertissage en aluminium).

Chaque flacon multidose contient 16 doses de 0,5 ml ; voir rubrique 6.6.

Présentation : 20 flacons multidoses.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions de manipulation

Le vaccin doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant des techniques aseptiques pour assurer la stérilité de la dispersion préparée.

Utiliser UNIQUEMENT 10 ml de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou équivalent pour la reconstitution.

Après reconstitution, le vaccin est une suspension opalescente de couleur blanche à blanc cassé (pH : 7,5-8,5) ; osmolalité : 300-400 mOsm/kg.

Après reconstitution, chaque flacon contient 16 doses de 0,5 ml.

Prélever 0,5 ml de vaccin dans des seringues à usage individuel.

- Chaque dose doit contenir 0,5 ml de dispersion reconstituée pour injection.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne peut pas fournir une dose complète de 0,5 ml, ne pas administrer le reste de vaccin. Jeter plutôt le flacon et tout volume restant.
- L'excès de vaccin provenant de plusieurs flacons ne doit pas être regroupé.
- Après la préparation, les seringues remplies doivent être conservées au réfrigérateur ou à température ambiante (2 °C à 25 °C) avant l'administration (y compris pendant le transport) et doivent être administrées dans les 6 heures suivant la ponction initiale du bouchon du flacon.
- Le vaccin reconstitué doit être éliminé après 6 heures.

Préparation de doses individuelles de Kostaive, poudre pour dispersion injectable

ÉTAPE A. Contrôle visuel et équilibrage de la température des flacons

1. Amener le flacon à température ambiante pendant au moins une heure. Les flacons peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 4 heures maximum avant la reconstitution.
2. Inspecter visuellement pour détecter toute décoloration et tout défaut ou dommage important au niveau de la fermeture du récipient (p. ex., cassures, éclats de verre, bouchons desserrés, bouchons manquants, etc.).
 - Le flacon doit contenir un solide blanc/blanc cassé.

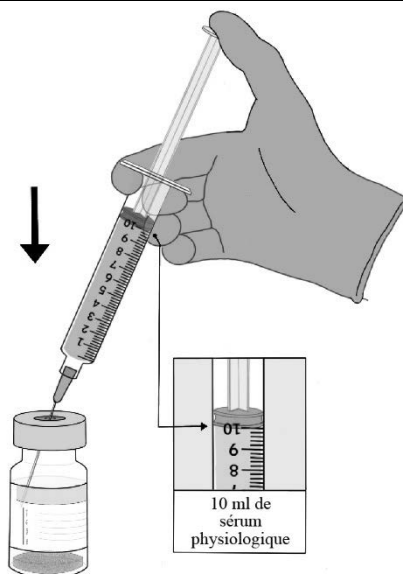
NE PAS UTILISER si le conteneur est endommagé ou s'il présente d'autres défauts.

NE PAS UTILISER si le flacon non perforé est à température ambiante pendant plus de 4 heures.

Préparation de doses individuelles de Kostaive, poudre pour dispersion injectable

ÉTAPE B. Ajout de solution saline au vaccin

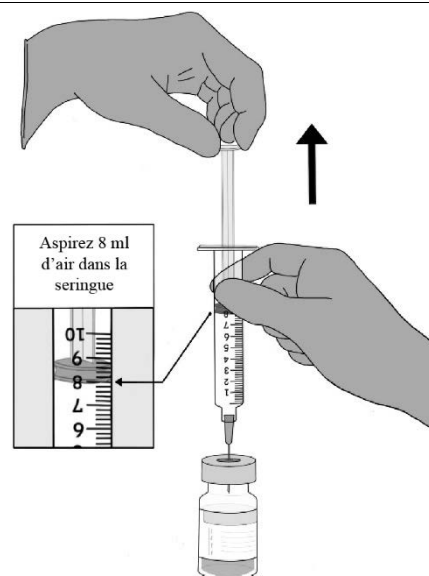
1. La reconstitution doit être effectuée immédiatement après l'équilibrage complet de la température.
2. Obtenir une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (solution saline). À l'aide d'une nouvelle seringue stérile de 10 ml et d'une aiguille 23G, prélever 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
3. Retirer le capuchon amovible du flacon.
4. Utiliser un tampon d'alcool sur le bouchon du flacon.
Pour s'assurer que 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) sont ajoutés, la seringue ne doit pas être retirée du flacon pendant les étapes 5 à 8.
5. Perforer le bouchon avec l'aiguille de la seringue de sérum physiologique.
 - Noter la date et l'heure de la première ponction du bouchon et l'heure à laquelle le vaccin doit être jeté. (Noter que le vaccin doit être administré dans les 6 heures suivant cette ponction du bouchon.)
6. Ajouter lentement la moitié (5 ml) des 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) dans le flacon le long de la paroi latérale.
7. Équilibrer la pression du flacon en aspirant environ 3 ml d'air du flacon dans la seringue de solution saline tout en maintenant l'aiguille au-dessus du liquide.
8. Pour les deuxième et troisième ajouts de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), ajouter 2 à 3 ml, en dirigeant le flux de solution sur la paroi intérieure du flacon de produit.
 - Après chaque ajout, aspirer l'air du flacon à l'aide de la seringue de solution saline pour équilibrer la pression du flacon. Répéter les étapes si nécessaire pour terminer l'ajout de 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Ne pas ajouter plus de 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).



Préparation de doses individuelles de Kostaive, poudre pour dispersion injectable

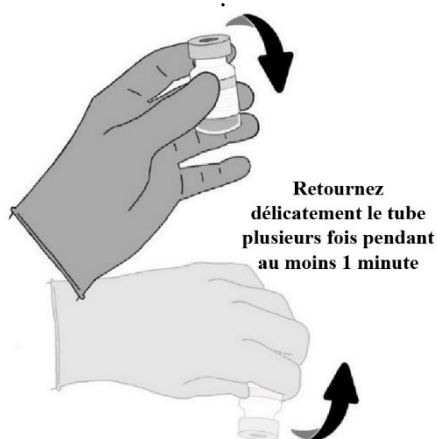
ÉTAPE C. Équilibrer la pression du flacon

1. Après l'ajout de la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), équilibrer la pression avant de retirer l'aiguille du flacon en aspirant de l'air dans la ligne de 8 ml de la seringue de sérum physiologique vide.
2. Veiller à ajuster la position de l'aiguille pour qu'elle se trouve au-dessus de la surface de la solution (afin d'éviter de prélever accidentellement le vaccin reconstitué).
3. Retirer la seringue de sérum physiologique vide et l'aiguille du flacon et les jeter.



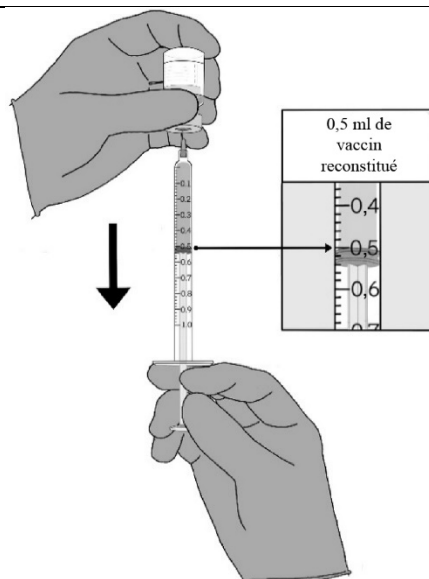
ÉTAPE D. Mélanger et inspecter visuellement le vaccin reconstitué

1. Retourner délicatement le flacon à plusieurs reprises pendant au moins 1 minute jusqu'à reconstitution complète du solide.
 - Ne pas secouer ou vortexer.
 - Éviter la formation de mousse.
2. Inspecter visuellement le flacon de vaccin pour détecter la présence éventuelle de particules et d'une décoloration. Le liquide doit être une suspension opalescente blanche à blanc cassé.
 - NE PAS UTILISER si des particules ou une décoloration sont observées.
3. Le flacon de vaccin reconstitué ou les seringues remplies doivent être conservés au réfrigérateur ou à température ambiante (2 °C à 25 °C) avant l'administration et doivent être utilisés dans les 6 heures suivant la ponction initiale du bouchon.



ÉTAPE E. Préparation de la seringue

1. S'assurer de l'absence de bulles d'air, prélever 0,5 ml du vaccin à l'aide d'une seringue stérile de 1 ml.
2. Noter la date et l'heure de la ponction initiale du bouchon.
 - Chaque seringue remplie sera utilisée pour une dose.
 - Conserver les seringues remplies au réfrigérateur ou à température ambiante (2 °C à 25 °C) avant l'administration.
 - Chaque seringue doit être utilisée dès que possible, mais doit être utilisée dans les 6 heures suivant la première ponction du bouchon.



Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Pays Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1873/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 12 février 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA OU DES SUBSTANCES ACTIVES
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA OU DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Catalent Pharma Solutions, LLC
726 Heartland Trail
Madison, WI 53717 États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cette fin.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c(7) de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kostaive, poudre pour dispersion injectable
Vaccin à ARNm auto-amplifiant contre la COVID-19
zapoméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, chaque flacon contient 16 doses de 0,5 ml.
Une dose (0,5 ml) contient 5 microgrammes de zapoméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Lipide ATX-126, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG2000-DMG), saccharose, sorbate de potassium, chlorure de sodium, trométamol, poloxamère 188.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour dispersion injectable
20 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon non ouvert au congélateur entre -15 °C et -25 °C dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, conserver le vaccin entre 2 °C et 25 °C et l'**utiliser dans les 6 heures**.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Pays Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1873/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON MULTIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kostaive, poudre pour dispersion injectable
Vaccin à ARNm auto-amplifiant contre la COVID-19
zapoméran

IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Injection intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Après reconstitution, 16 doses de 0,5 ml

6. AUTRE

Date/heure de mise au rebut :

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Kostaive, poudre pour dispersion injectable Vaccin à ARNm auto-amplifiant contre la COVID-19 zapoméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kostaive et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Kostaive ?
3. Comment Kostaive est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kostaive ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kostaive et dans quels cas est-il utilisé ?

Kostaive est un vaccin qui aide à protéger les adultes âgés de 18 ans et plus contre la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2.

Kostaive agit en préparant l'organisme à se défendre contre la COVID-19. Il contient une molécule appelée « ARNm auto-amplifiant » qui contient des instructions pour la fabrication de copies de la protéine Spike. Il s'agit d'une protéine située à la surface du virus SARS-CoV-2, dont le virus a besoin pour pénétrer dans les cellules de l'organisme.

Lorsqu'une personne reçoit le vaccin, certaines de ses cellules lisent les instructions de l'ARNm auto-amplifiant et produisent temporairement la protéine Spike. Le système immunitaire de la personne reconnaît alors la protéine comme étrangère, produira des anticorps et activera les lymphocytes T (globules blancs) pour l'attaquer.

Si, plus tard, la personne entre en contact avec le SARS-CoV-2, son système immunitaire le reconnaît et sera prêt à défendre l'organisme contre lui.

Kostaive ne contient pas le virus pour induire une immunité et ne peut donc pas vous transmettre la COVID-19.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Kostaive ?

Le vaccin ne doit pas être administré

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir le vaccin si :

- vous avez déjà présenté une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou après avoir reçu Kostaive par le passé.
- vous vous sentez inquiet/-ète au sujet du processus de vaccination ou vous vous êtes déjà évanoui(e) après une injection.
- vous avez une fièvre élevée ou une infection sévère ; en revanche, vous pourriez recevoir le vaccin si vous avez une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume.
- vous avez un problème de saignement, vous avez facilement des ecchymoses (bleus) ou vous utilisez un médicament pour prévenir la formation de caillots sanguins.
- votre système immunitaire est affaibli, en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte votre système immunitaire.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Kostaive.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse à l'extérieur du cœur) après la vaccination avec d'autres vaccins contre la COVID-19. Ces affections peuvent apparaître quelques jours seulement après la vaccination et se sont surtout manifestées dans les 14 jours. Après la vaccination, vous devez être attentif/-ive aux signes de myocardite et de péricardite, tels qu'un essoufflement, des palpitations et des douleurs thoraciques, et vous devez consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de ces signes.

Enfants et adolescents

Kostaive n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Actuellement, il n'y a pas suffisamment d'informations disponibles sur l'utilisation de Kostaive chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Kostaive

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, ou si vous avez récemment reçu un autre vaccin.

Kostaive peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la grippe.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, ou si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin.

Les données sur l'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte sont limitées.

Kostaive peut être administré pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets indésirables de Kostaive énumérés dans la rubrique 4 (Effets indésirables possibles) peuvent temporairement réduire votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Attendez que les effets du vaccin aient disparu avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Kostaive contient du potassium et du sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ». Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Kostaive est-il administré ?

Kostaive est administré par injection unique de 0,5 ml dans un muscle de la partie supérieure du bras.

Si vous avez déjà été vacciné(e) avec un vaccin contre la COVID-19, vous devez recevoir une dose de Kostaive au moins 5 mois après la dose la plus récente.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Kostaive, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très rares : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- anaphylaxie (réaction allergique soudaine et sévère accompagnée de symptômes comprenant difficultés respiratoires, gonflement, étourdissements, battements cardiaques rapides, transpiration et perte de conscience)

Consultez un médecin en **urgence** si vous présentez l'un des symptômes de l'anaphylaxie.

Adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère si vous développez tout autre effet indésirable. Ceux-ci peuvent inclure :

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- douleur à l'endroit où l'injection a été administrée
- sensibilité à l'endroit où l'injection a été administrée
- sensation de fatigue (épuisement)
- frissons
- fièvre
- douleurs articulaires (arthralgie)
- douleurs musculaires (myalgie)
- maux de tête
- sensation de vertige.

Effets indésirables fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- diarrhée
- sensation de malaise (nausées)
- vomissements
- durcissement de la peau à l'endroit où l'injection a été administrée
- gonflement à l'endroit où l'injection a été administrée
- rougeur à l'endroit où l'injection a été administrée
- démangeaison cutanée à l'endroit où l'injection a été administrée.

Effets indésirables peu fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- réactions allergiques (urticaire et/ou éruption cutanée).

Fréquence indéterminée

- Faibles taux de neutrophiles (un type de globules blancs).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration, voir [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce vaccin.

5. Comment conserver Kostaive ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la date de péremption, l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de la santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver les flacons non ouverts dans un congélateur entre -15 °C et -25 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Les flacons peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 4 heures maximum avant la reconstitution.

Après la préparation, le flacon de vaccin reconstitué ou les seringues remplies doivent être conservés au réfrigérateur ou à température ambiante (2 °C à 25 °C) avant l'administration (y compris pendant le transport) et doivent être administrés dans les 6 heures suivant la ponction initiale du bouchon du produit.

Les flacons à température équilibrée peuvent être manipulés à la lumière ambiante.

Une fois décongelé ou reconstitué, le vaccin ne doit pas être recongelé.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kostaive

- La substance active est un ARN messager auto-amplifiant (ARNm auto-amplifiant) appelé zapoméran.
- Il s'agit d'un flacon multidose qui, après reconstitution, contient 16 doses de 0,5 ml chacune.
- Une dose (0,5 ml) contient 5 microgrammes de zapoméran (encapsulés dans des nanoparticules lipidiques).
- Les autres composants sont : di(pentadécan-8-yl)-4,4'(((3(diméthylamino)propyl)thio)carbonyl)azanediyl)dibutyrate (ATX-126), cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol 2000 (PEG2000-DMG), saccharose, sorbate de potassium, chlorure de sodium, trométamol et poloxamère 188 (contient l'antioxydant hydroxytoluène butylé).
Voir rubrique 2 « Kostaive contient du potassium et du sodium ».

Comment se présente Kostaive et contenu de l'emballage extérieur

Kostaive est une poudre/un agglomérat lyophilisé(e) de couleur blanche à blanc cassé, fourni(e) dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un opercule en aluminium.

Après reconstitution, le vaccin est une suspension opalescente de couleur blanche à blanc cassé (pH : 7,5 à 8,5). Chaque flacon contient 16 doses de 0,5 ml.

Présentation : 20 flacons multidoses

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Seqirus Netherlands B.V.
Paasheuvelweg 28
1105 BJ Amsterdam
Pays Bas

Fabricant :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Une dose unique de 0,5 ml.

Pour les personnes qui ont déjà été vaccinées avec un vaccin contre la COVID-19, Kostaive doit être administré au moins 5 mois après la dose la plus récente.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation

Kostaive doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique afin d'assurer la stérilité de la dispersion préparée.

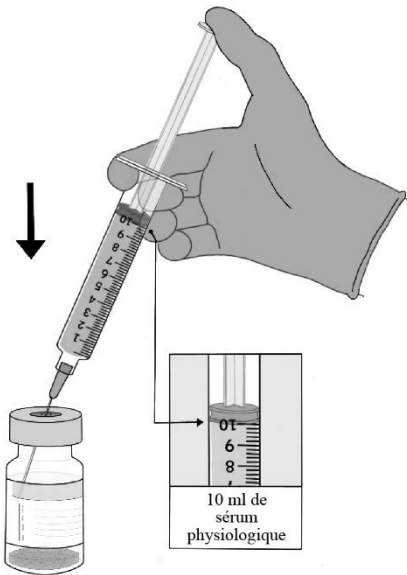
- Utiliser UNIQUEMENT 10 ml de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour reconstitution.

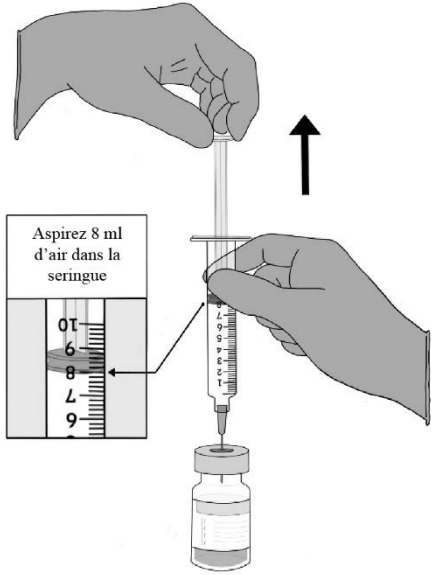
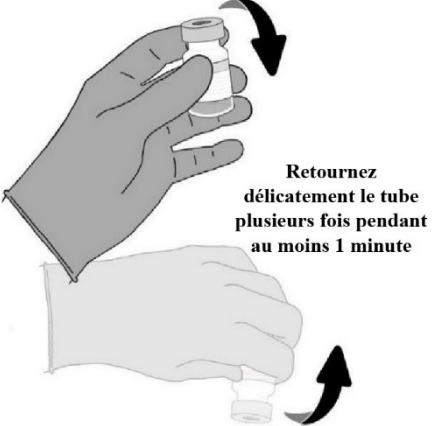
Après reconstitution, chaque flacon contient 16 doses de 0,5 ml.

Prélever 0,5 ml de vaccin dans des seringues à usage individuel.

- Chaque dose doit contenir 0,5 ml de Kostaive reconstitué.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne peut pas fournir une dose complète de 0,5 ml, ne pas administrer le reste du produit. Jeter plutôt le flacon et tout volume restant.
- Ne pas mélanger l'excès de vaccin provenant de plusieurs flacons.

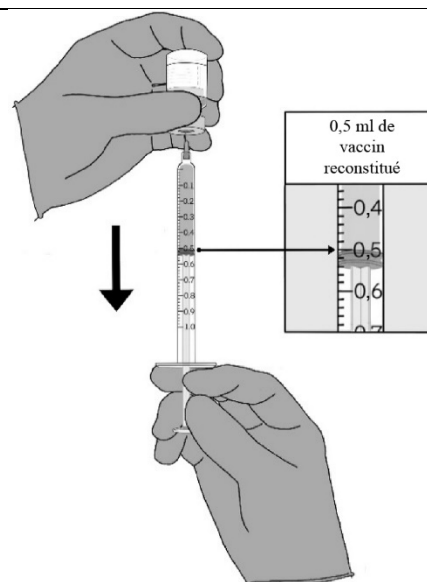
- Après la préparation, les seringues remplies doivent être conservées au réfrigérateur ou à température ambiante (2 °C à 25 °C) avant l'administration (y compris pendant le transport) et doivent être administrées dans les 6 heures suivant la ponction initiale du bouchon du flacon.
- Le vaccin reconstitué doit être éliminé après 6 heures.

Préparation de doses individuelles de Kostaive, poudre pour dispersion injectable	
ÉTAPE A. Contrôle visuel et équilibrage de la température des flacons 1. Amener le flacon à température ambiante pendant au moins une heure. Les flacons peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 4 heures maximum avant la reconstitution. 2. Inspecter visuellement pour détecter toute décoloration et tout défaut ou dommage important au niveau de la fermeture du récipient (p. ex., cassures, éclats de verre, bouchons desserrés, bouchons manquants, etc.). • Le flacon doit contenir un solide blanc/blanc cassé. NE PAS UTILISER si le conteneur est endommagé ou s'il présente d'autres défauts. NE PAS UTILISER si le flacon non perforé est à température ambiante pendant plus de 4 heures.	
ÉTAPE B. Ajout de solution saline au vaccin 1. La reconstitution doit être effectuée immédiatement après l'équilibrage complet de la température. 2. Obtenir une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) (solution saline). À l'aide d'une nouvelle seringue stérile de 10 ml et d'une aiguille 23G, prélever 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). 3. Retirer le capuchon amovible du flacon. 4. Utiliser un tampon d'alcool sur le bouchon du flacon. Pour s'assurer que 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) sont ajoutés, la seringue ne doit pas être retirée du flacon pendant les étapes 5 à 8. 5. Perforer le bouchon avec l'aiguille de la seringue de sérum physiologique. • Noter la date et l'heure de la première ponction du bouchon et l'heure à laquelle le vaccin doit être jeté. (Noter que le vaccin doit être administré dans les 6 heures suivant cette ponction du bouchon.) 6. Ajouter lentement la moitié (5 ml) des 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) dans le flacon le long de la paroi latérale. 7. Équilibrer la pression du flacon en aspirant environ 3 ml d'air du flacon dans la seringue de solution saline tout en maintenant l'aiguille au-dessus du liquide. 8. Pour les deuxième et troisième ajouts de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), ajouter 2 à 3 ml, en dirigeant le flux de solution sur la paroi intérieure du flacon de produit. • Après chaque ajout, aspirer l'air du flacon à l'aide de la seringue de solution saline pour équilibrer la pression du flacon. Répéter les étapes si nécessaire	 The illustration shows a hand holding a 10 ml syringe, drawing liquid from a vial. An inset shows a close-up of the syringe scale, with 10 ml marked. The text '10 ml de sérum physiologique' is written below the inset.

pour terminer l'ajout de 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Ne pas ajouter plus de 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).	
Préparation de doses individuelles de Kostaive, 5 microgrammes/dose (0,5 ml), poudre pour dispersion injectable	
ÉTAPE C. Équilibrer la pression du flacon 1. Après l'ajout de la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), équilibrer la pression avant de retirer l'aiguille du flacon en aspirant de l'air dans la ligne de 8 ml de la seringue de sérum physiologique vide. 2. Veiller à ajuster la position de l'aiguille pour qu'elle se trouve au-dessus de la surface de la solution (afin d'éviter de prélever accidentellement le vaccin reconstitué). 3. Retirer la seringue de sérum physiologique vide et l'aiguille du flacon et les jeter.	
ÉTAPE D. Mélanger et inspecter visuellement le vaccin reconstitué 1. Retourner délicatement le flacon à plusieurs reprises pendant au moins 1 minute jusqu'à reconstitution complète du solide. • Ne pas secouer ou vortexer. • Éviter la formation de mousse. 2. Inspecter visuellement le flacon de vaccin pour détecter la présence éventuelle de particules et d'une décoloration. Le liquide doit être une suspension opalescente blanche à blanc cassé. • NE PAS UTILISER si des particules ou une décoloration sont observées. 3. Le flacon de vaccin reconstitué ou les seringues remplies doivent être conservés au réfrigérateur ou à température ambiante (2 °C à 25 °C) avant l'administration et doivent être utilisés dans les 6 heures suivant la ponction initiale du bouchon.	

ÉTAPE E. Préparation de la seringue

1. S'assurer de l'absence de bulles d'air, prélever 0,5 ml du vaccin à l'aide d'une seringue stérile de 1 ml.
2. S'assurer de l'absence de bulles d'air.
3. Noter la date et l'heure de la ponction initiale du bouchon.
 - Chaque seringue remplie sera utilisée pour une dose.
 - Conserver les seringues remplies au réfrigérateur ou à température ambiante (2 °C à 25 °C) avant l'administration.
 - Chaque seringue doit être utilisée dès que possible, mais dans tous les cas dans les 6 heures suivant la ponction initiale du bouchon.



Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.