

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kostaive pulver til injektionsvæske, dispersion
COVID-19 sa-mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et flerdosis-hætteglas, som skal rekonstitueres inden brug.

Et hætteglas indeholder 16 doser a 0,5 ml efter rekonstitution med 10 ml steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,5 ml) indeholder 5 mikrogram zapomeran, en COVID-19 selvamplificerende messenger-RNA (sa-mRNA) (indkapslet i lipidnanopartikler).

Zapomeran er et enkeltstrenget, 5'-capped sa-mRNA-replikon produceret ved hjælp af en cellefri *in vitro*-transkription fra de korresponderende DNA-skabeloner, som koder for en replikase og spike-glykoproteinet i den oprindelige SARS-CoV-2-stamme med D614G-mutation.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, dispersion

Hvid til off-white lyofiliseret kage eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kostaive er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos personer i alderen 18 år og ældre.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

En enkelt dosis på 0,5 ml.

For personer, som tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, skal Kostaive administreres mindst 5 måneder efter den seneste dosis.

Svært immunkompromitterede voksne

Yderligere doser kan administreres til personer, der er alvorligt immunkompromitterede i overensstemmelse med officielle anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Kostaives sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Der kræves ingen justering af dosis for ældre personer på ≥ 60 år.

Administration

Kostaive skal administreres intramuskulært efter rekonstituering (se pkt. 6.6).

Det foretrukne sted til den intramuskulære injektion er overarmens deltamuskel.

Det anbefales at anvende en kanylélængde, der er passende til intramuskulær injektion.

Vaccinen må ikke injiceres intravaskulært, subkutan eller intradermalt.

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i samme sprøjte.

For forholdsregler, der skal tages før og efter administration af vaccinen, se pkt. 4.4.

For instruktioner om rekonstitution af vaccinen før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed og anafylaksi

Der er rapporteret om tilfælde af overfølsomhed, inklusive anafylaksi, med Kostaive (se pkt. 4.8). Relevant medicinsk behandling og overvågning skal altid være til umiddelbar rådighed i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Der anbefales nøje overvågning i mindst 15 minutter efter vaccination. Der må ikke gives flere doser af vaccinen til personer, der har oplevet anafylaksi efter en tidligere dosis af Kostaive.

Myokarditis og perikarditis

Der er observeret en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med visse andre COVID-19-vacciner. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og forekommer primært inden for 14 dage. De er oftest observeret hos yngre personer af hankøn.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller omsorgspersoner) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner, kan forekomme i forbindelse med vaccination som en psykogen reaktion på kanyleinjektionen. Der skal være iværksat procedurer til at undgå skade ved besvimelse.

Samtidig sygdom

Vaccination skal udskydes hos personer, som lider af en akut svær febersygdom eller en akut infektion. Tilstedeværelse af en mindre infektion og/eller lav feber bør ikke forsinke vaccinationen.

Trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Som ved andre intramuskulære injektioner skal vaccinen gives med forsigtighed hos personer, som får antikoagulationsbehandling, eller som har trombocytopeni eller en koagulationsforstyrrelse (såsom hæmofili), da der kan opstå blødning eller blå mærker efter en intramuskulær administration hos disse personer.

Immunkompromitterede personer

Vaccinens virkning og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer med en kendt diagnose af human immundefektvirus (HIV) eller personer i immunsupprimerende behandling (se pkt. 5.1). Kostaives virkning kan være lavere hos immunkompromitterede personer.

Begrænsninger i vaccinens virkning

Som for alle vacciner er det muligt, at vaccination med Kostaive ikke beskytter alle dem, der får vaccinen. Personer er muligvis ikke fuldt beskyttet før 7 dage efter deres vaccination.

Hjælpstoffer med kendt virkning

Kalium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol kalium (39 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

Natrium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Kostaive og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data fra brugen af Kostaive hos gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Administration af Kostaive under graviditet bør kun overvejes, når de potentielle fordele opvejer eventuelle risici for moderen og fosteret.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn, da den ammende kvindes systemiske eksponering for Kostaive er ubetydelig. Kostaive kan anvendes under amning.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kostaive påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt under pkt. 4.8, kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Primært vaccinationsforløb

De hyppigste bivirkninger ($\geq 10\%$) efter dosis 1 eller dosis 2 er smerter på injektionsstedet (49,1 %), ømhed på injektionsstedet (49,0 %), træthed (42,3 %), hovedpine (35,4 %), myalgi (30,1 %), kulderystelser (28,5 %), artralgi (27,2 %), svimmelhed (20,1 %) og pyreksi (10,8 %). Størstedelen af bivirkningerne var af mild intensitet og forsvandt inden for et par dage efter vaccination. Et tilfælde af anafylaksi blev rapporteret som relateret til Kostaive (se pkt. 4.4).

Boosterdosis

Den overordnede sikkerhedsprofil for deltagere, der modtog en boosterdosis af Kostaive, svarede til den, der blev set efter 2 doser (primært vaccinationsforløb).

Tabel over bivirkninger

Sikkerhedsprofilen vist nedenfor er baseret på data fra 2 kliniske studier:

- Studiet ARCT-154-01, der blev udført for at evaluere sikkerheden, immunogeniciteten og virkningen af et 2-dosis regime af Kostaive, involverede deltagere i alderen 18 år og ældre, som modtog mindst én dosis af Kostaive (N=8 807).
- Studiet ARCT-154-J01, der blev udført for at evaluere sikkerheden og immunogeniciteten for booster-immunisering. I dette studie blev en enkelt dosis Kostaive givet til deltagere i alderen 18 år eller ældre (N=420), som tidligere havde modtaget 3 doser af godkendte COVID-19 mRNA-vacciner mindst 3 måneder før tilmelding.

Bivirkninger observeret i løbet af kliniske studier er anført i henhold til følgende hyppighedskategorier:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Meget sjælden ($< 1/10\ 000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Tabel 1 Bivirkninger

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Immunsystemet	Overfølsomhed (f.eks. udslæt, nældefeber, allergisk dermatitis, type IV-overfølsomhed) Anafylaksi	Ikke almindelig Meget sjælden
Nervesystemet	Hovedpine Svimmelhed	Meget almindelig Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré Kvalme Opkastning	Almindelig Almindelig Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi Myalgi	Meget almindelig Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter på injektionsstedet Ømhed på injektionsstedet Træthed/utilpashed Kulderystelser Pyreksi Hævelse på injektionsstedet Induration på injektionsstedet Erytem på injektionsstedet Kløe på injektionsstedet	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Undersøgelser	Fald i neutrofil ^a	Ikke kendt

^a Fald i neutrofil observeret hos deltagerne i det kliniske forsøg var forbigående og klinisk asymptomatiske.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering anbefales monitorering af vitale funktioner og symptombehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, COVID-19-vacciner, RNA-baseret vaccine, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Kostaive består af et selvamplificerende mRNA, der koder for SARS-CoV-2 spike-proteinet, indkapslet i lipidnanopartikler. Det selvamplificerende mRNA er designet til at producere ekstra kopier af mRNA i værtscellerne efter intramuskulær injektion for at opnå forbedret ekspresion af spike-protein antigenet. Dette udløser neutraliserende antistofbaserede og cellulære immunresponser på spike-antigenet, som bidrager til beskyttelse mod COVID-19. mRNA-selvamplifikationsprocessen er forbigående og genererer ikke smitsomme partikler.

Klinisk virkning

Studiet ARCT-154-01 var et randomiseret, kontrolleret, observatørblindet, multicenter klinisk studie udført hos deltagere i alderen 18 år og ældre i Vietnam på et tidspunkt, hvor den dominerende variant var delta.

Virkingen blev evalueret i mITT-analysesættet, der omfattede 15 458 deltagere, 7 762 i Kostaive-(zapomeran-) gruppen og 7 696 i placebogruppen.

Randomisering blev stratificeret efter alder (< 60 eller ≥ 60 år) og, for deltagere < 60 år, efter risiko for svær COVID-19 (deltagere med astma, kræft, cerebrovaskulær sygdom, kronisk nyre-/lever-/lungesygdom, cystisk fibrose, diabetes mellitus type 1 eller 2, kardiovaskulære tilstande, psykiske tilstande, rygning, lungefibrose, Downs syndrom, overvægt, seglcellesygdom eller stofmisbrug). Alle deltagere ≥ 60 år blev anset for at have høj risiko for svær COVID-19. Blandt deltagere, som fik Kostaive, havde 5,5 % (n=485) signifikante bagvedliggende medicinske tilstande, herunder kardiovaskulær sygdom, diabetes, overvægt, leversygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og astma. Studiet ekskluderede deltagere, som var immunkompromitterede, herunder personer, som havde en kendt diagnose af human immunodefektvirus (HIV) eller tog immunsupprimerende medicin, samt personer med tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose af COVID-19.

Deltagere med præeksisterende akutte eller kroniske medicinske tilstande, herunder deltagere med kendt infektion med hepatitis C-virus (HCV) eller hepatitis B-virus (HBV), var egnede til inklusion. Demografiske og baseline karakteristika var tilsvarende mellem grupperne for personer i de 2 alderskohorter og efter risikogrupper. Blandt de samlede deltagere, som fik Kostaive, var 49 % mænd og 51 % var kvinder, 99,6 % var asiater, og 0,4 % blev beskrevet som "andet" for race. På tidspunktet for vaccination var populationens gennemsnitsalder 46,4 år (aldersinterval 18-89 år).

Det overordnede primære virkningsendepunkt var vaccinevirkning (VE), defineret som den første forekomst af virologisk bekræftet, protokoldefineret COVID-19 med debut mellem dag 36 (7 dage efter dosis 2) og dag 92, begge inklusive.

For deltagere uden tegn på SARS-CoV-2 infektion før 7 dage efter dosis 2, var vaccinevirkning mod bekræftet COVID-19, der forekom mindst 7 dage efter dosis 2, 56,7 % (95 % konfidensinterval: 48,8 % til 63,4 %). Antallet af COVID-19-tilfælde var 200 og 440 i henholdsvis Kostaive- og placebogruppen. På tidspunktet for den primære virkningsanalyse var deltagerne blevet fulgt for symptomatisk COVID-19 samlet i 1 146 personår for Kostaive og samlet i 1 120 personår i placebogruppen.

Oplysningerne vedrørende evalueringen af den samlede vaccinevirkning er vist i tabel 2.

Tabel 2 Vaccinevirkning mod virologisk bekræftet, protokoldefineret COVID-19 mellem dag 36 og dag 92 – modificeret intent-to-treat (mITT) population

Undergruppe	Kostaive	Placebo	VE % (95 % CI) ^a
Alle deltagere			
N	7 762	7 696	56,7 (48,8-63,4)
Antal bekræftede COVID-19-tilfælde, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Overvågningstid ^b (personår)	1 146,2	1 120,2	
Raske ≥ 18 til < 60 år			
N	3 882	3 896	49,8 (37,8-59,5)
Antal bekræftede COVID-19-tilfælde, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Overvågningstid ^b (personår)	572,1	566,1	
I risiko ≥ 18 til < 60 år			
N	2 519	2 471	69,7 (57,6-78,3)
Antal bekræftede COVID-19-tilfælde, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Overvågningstid ^b (personår)	372,9	359,5	
≥ 60 år			
N	1 361	1 329	53,5 (26,8-70,5)
Antal bekræftede COVID-19-tilfælde, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Overvågningstid ^b (personår)	201,2	194,5	

Forkortelser: CI, konfidensinterval; COVID-19, coronavirus sygdom 2019; HR, hazard ratio; N, antal deltagere i risiko; n, antal deltagere med rapporteret tilfælde; RR, relativ risiko; SARS-CoV-2, svær akut respiratorisk syndrom coronavirus 2; VE, vaccinevirkning.

mITT, modificeret intent-to-treat (omfatter alle deltagere, som har modtaget alle doser forsøgsvaccine (Kostaive eller placebo) i henhold til protokollen frem til evalueringstidspunktet, og som ikke har tegn på SARS-CoV-2 infektion på dag 1 eller op til 7 dage efter den 2. vaccination i studiet).

“I risiko” blev defineret som personer, der anses for at have en højere risiko for at udvikle svær COVID-19.

^a VE beregnes som 1-HR fra cox-regression, der justerer for risikogruppe og region for forsøgscenteret, eller 1-RR, når antallet af bekræftede tilfælde er 0 i Kostaive-gruppen.

^b Overvågningstiden henviser til den samlede persontid med risiko i år for det givne endepunkt.

Virkning mod svær COVID-19

Virningen af Kostaive til forebyggelse af virologisk bekræftet svær COVID-19, inklusive død, blev evalueret (tabel 3). Svær COVID-19 omfattede en eller flere af følgende: respirationsfrekvens ≥ 30 pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 pr. minut, oxygenmætningsniveau (SpO₂) ≤ 93 % ved omgivende luft ved havniveau eller partielt arterielt oxygentryk (PO₂)/fraktionelt inspireret oxygen (FiO₂) < 300 mm Hg, respirationsinsufficiens (defineret som behov for high-flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membran oxygenation (ECMO)), shock (defineret som systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg eller behov for vasopressorer), signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion, indlæggelse på intensivafdeling, død. Endepunktet var den første forekomst af bekræftet, protokoldefineret svær COVID-19 med debut mellem dag 36 og 92, begge inklusive.

Tabel 3 Vaccinevirkning mod virologisk bekræftet, protokoldefineret svær COVID-19 mellem dag 36 og dag 92 – modificeret intent-to-treat (mITT) population

Undergruppe	Kostaive	Placebo	VE % (95 % CI) ^a
Alle deltagere			
N	7 762	7 696	95,3 (80,5-98,9)
Antal bekræftede COVID-19-tilfælde, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Overvågningstid ^b (personår)	1 162,9	1 154,7	
Raske ≥ 18 til < 60 år			
N	3 882	3 896	100,0 (NE)
Antal bekræftede COVID-19-tilfælde, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Overvågningstid ^b (personår)	582,0	585,8	
I risiko ≥ 18 til < 60 år			
N	2 519	2 471	89,5 (16,8-98,7)
Antal bekræftede COVID-19-tilfælde, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Overvågningstid ^b (personår)	376,9	370,9	
≥ 60 år			
N	1 361	1 329	94,4 (58,2-99,3)
Antal bekræftede COVID-19-tilfælde, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Overvågningstid ^b (personår)	203,4	197,9	

Forkortelser: CI, konfidensinterval; COVID-19, coronavirus sygdom 2019; HR, hazard ratio; N, antal deltagere i risiko; n, antal deltagere med rapporteret tilfælde; NE, ikke evaluerbar; RR, relativ risiko; SARS-CoV-2, svær akut respiratorisk syndrom coronavirus 2; VE, vaccinevirkning.

mITT, modificeret intent-to-treat (omfatter alle deltagere, som har modtaget alle doser forsøgsvaccine (Kostaive eller placebo) i henhold til protokollen frem til evalueringstidspunktet, og som ikke har tegn på SARS-CoV-2 infektion på dag 1 eller op til 7 dage efter den 2. vaccination i studiet)

^a VE beregnes som 1-HR fra cox-regression, der justerer for risikogruppe og region for forsøgscenteret, eller 1-RR, når antallet af bekræftede tilfælde er 0 i Kostaive-gruppen.

^b Overvågningstiden henviser til den samlede persontid med risiko i år for det givne endepunkt.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 år og ældre efter booster-dosis

Evalueringen af immunogenicitet af en booster-dosis er baseret på resultaterne af studie ARCT-154-J01, som blev udført i Japan, og som sammenlignede immunresponsen, der fulgte efter en booster-dosis af Kostaive (zapomeran) med immunresponsen fra komparatoren (tozinameran, BNT162b2) hos voksne personer, som tidligere har fået det primære vaccinationsforløb og 1 booster-dosis med godkendte COVID-19 mRNA-vacciner. I dette studie blev immunogeniciteten vurderet ved anvendelse af et virusneutraliserings-assay mod den oprindelige SARS-CoV-2-stamme og omikron BA.4/5-varianten.

Det primære formål med studiet ARCT-154-J01 var at påvise noninferioritet af Kostaive sammenlignet med komparatorvaccinen med hensyn til ratio af geometriske middelantistoftitre (GMT'er) og forskel i seroresponsrater (SRR) mod den oprindelige SARS-CoV-2-stamme på dag 29 efter vaccination. Hvis der påvist noninferioritet for den oprindelige stamme, skulle lignende testning foretages for omikron BA.4/5-varianten. Efter påvisning af den anden noninferioritet blev superioriteten af Kostaive versus komparatoren for omikron BA.4/5-varianten testet. Yderligere testning af GMT'er op til 6 måneder blev udført for at vurdere varigheden af antistofresponsen.

I alt 828 deltagere blev tilmeldt studiet og randomiseret (1:1) til Kostaive- og komparatorvaccinegruppen. På tidspunktet for vaccination var gennemsnitsalderen 45,7 år (aldersinterval 18-77 år). Ud af 828 deltagere, som blev randomiseret og modtog en forsøgsvaccine, blev 759 deltagere inkluderet i per protokol sæt 1 (PPS-1), analysesættet for det primære endepunkt for immunogenicitet.

Resultaterne af studiet ARCT-154-J01 er vist i tabel 4. En måned efter vaccination udviste Kostaive noninferioritet i forhold til komparatorvaccinen mod den oprindelige SARS-CoV-2 stamme og superioritet mod omikron BA.4/5-varianten. Længere tids immunogenicitetsdata viste, at neutraliserende antistoffer varede ved, med ca. 2 gange højere GMT'er detekteret for Kostaive sammenlignet med komparatorvaccinen 3, 6 og 12 måneder efter vaccination for begge stammer.

Tabel 4 Sammenfatning af immunrespons mod oprindelig SARS-CoV-2-stamme og omikron BA.4/5-variant op til 12 måneder efter administration af booster-dosis

Stamme	Tidspunkt Endepunkt	GMT/SRR (95 % CI)				GMT-ratio/ SRR-forskel (95 % CI)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Komparator*	
Oprindelig stamme (Wuhan-Hu-1)	Prævaccination GMT	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78, 1,13)
	1 måned GMT	385	5 641 (4 321, 7 363)	374	3 934 (2 993, 5 169)	1,43 ^b (1,26, 1,63)
	1 måned SRR	385	65,2 (60,2, 69,9)	374	51,6 (46,4, 56,8)	13,6 ^b (6,8, 20,5)
	3 måneder GMT	369	5 928 (5 414, 6 491)	356	2 899 (2 648, 3 175)	2,04 ^c (1,80, 2,32)
	6 måneder GMT	332	4 119 (3 723, 4 557)	313	1 861 (1 667, 2 078)	2,21 ^c (1,91, 2,57)
	12 måneder GMT	272	3 396 (3 019, 3 821)	266	1 771 (1 532, 2 047)	1,92 ^c (1,59, 2,31)
Omikron BA.4/5	Prævaccination GMT	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71, 1,26)
	1 måned GMT	385	2 551 (1 687, 3 859)	374	1 958 (1 281, 2 993)	1,30 ^d (1,07, 1,58)
	1 måned SRR	385	69,9 (65,0, 74,4)	374	58,0 (52,8, 63,1)	11,6 ^d (4,9, 18,3)
	3 måneder GMT	369	1 892 (1 646, 2 175)	356	888 (764, 1 031)	2,13 ^c (1,74, 2,61)
	6 måneder GMT	332	1 119 (960, 1 305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78, 2,86)
	12 måneder	272	881	266	467	1,89 ^c

	GMT		(735, 1 057)		(376, 580)	(1,42, 2,50)
--	-----	--	--------------	--	------------	--------------

Forkortelser: CI, konfidensinterval; GMT, geometrisk middeltal; SARS-CoV-2, svær akut respiratorisk syndrom coronavirus; SRR, seroresponsrate.

Log-transformeret neutraliserende antistoftiterværdi for dag 29 (1 måned) blev analyseret ved hjælp af en covariansanalysemodel (ANCOVA). Køn og tidsperiode fra sidste (3.) vaccination (< 5 måneder, ≥ 5 måneder) blev brugt som faktorer som forudspecificeret i protokollen. GMT'r ved baseline, 3, 6 og 12 måneder er ujusterede.

Hvis en målt antistoftiter er under den nedre kvantificeringsgrænse, blev værdien beregnet som 1/2 af kvantificeringsgrænsen.

Serorespons defineres som mindst 4 ganges stigning i post-booster neutraliserende antistoftitre fra baseline-titern eller fra halvdelen af den nedre kvantificeringsgrænse, hvis det ikke kan påvises ved baseline.

- ^a N = antal deltagere med gyldige analyseresultater for den specifikke analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- ^b Forudspecificerede kriterier blev opfyldt for noninferioritet: den nedre grænse (LL) af 95 % konfidensinterval (CI) for ratioen af GMT'er (Kostaive/komparator) overstiger 0,67, og LL af 95 % CI for forskellen i SRR'er (Kostaive minus komparator) overstiger -10 %. Superioritetstest for oprindelig stamme blev ikke forudspecificeret. Analysen blev udført i PPS-1.
- ^c Analysen blev udført i PPS-1-ic, en modificeret version af PPS-1, hvor deltagere med en positiv nukleocapsid-antistoftest blev ekskluderet fra alle efterfølgende immunogenicitetsanalyser.
- ^d Forudspecificerede kriterier blev opfyldt for både noninferioritet og superioritet. Superioritetskriterier: LL af 95 % CI for GMT-ratio overstiger 1,0, og LL af 95 % CI for SRR-forskel overstiger 0 %. Analysen blev udført i PPS-1.
- * Komparator: tozinameran (BNT162b2)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Kostaive i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse af COVID-19 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ikke-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Generel toksicitet

Der er udført et generelt toksicitetsstudie med Kostaive på kaniner (som modtog i alt 3 doser intramuskulært, hver dosis oversteg den humane dosis, én gang hver 2. uge).

Der blev observeret forbigående stigninger i den gennemsnitlige kropstemperatur (stigninger på op til cirka 1,7 °C), ændringer i laboratorietest (erytroide ændringer i overensstemmelse med nedsat erythropoiese sekundært til inflammation, minimalt eller let nedsat antal blodplader, minimalt forhøjede neutrofil- og/eller monocytal, let eller moderat øget fibrinogen, og minimalt øget globulin og/eller minimalt reduceret serumalbumin og stigninger i serumcytokiner), samt inflammatoriske fund i milt, lymfekirtler (forhøjet lymfocytcellularitet), overensstemmende med et inflammatorisk respons.

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Der blev hverken udført genotoksicitets- eller karcinogenicitetsstudier. Komponenterne i vaccinen (lipider og mRNA) forventes ikke at have genotoksisk potentiale.

Reproduktionstoksicitet

Reproduktions- og udviklingstoksicitet blev undersøgt hos kaniner i en studie af kombineret fertilitet, embryo-føtal og postnatal udvikling, hvor hunkaniner blev vaccineret intramuskulært før parring og under drægtighed (modtog hver især 5 doser vaccine, der overskred den humane dosis mellem dag 28 før parring og gestationsdag 28). SARS-CoV-2-neutraliserende antistofrespons var til stede i moderdyr fra før parring til studiets afslutning på gestationsdag 28 samt i fostre og afkom, hvilket indikerer overførsel af maternelle antistoffer via placenta.

Der var ingen vaccinerelaterede bivirkninger på hunners fertilitet, drægtighed, embryonal/føtal udvikling eller postnatal vækst og udvikling. Der foreligger ingen Kostaive-data for udskillelse i mælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Liste over hjælpestoffer

Di(pentadecan-8-yl)-4,4'-((((3-(dimethylamino)propyl)thio)carbonyl)azanediyl)dibutyrat (ATX-126)
Cholesterol
1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholin (DSPC)
1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylen glycol-2000 (PEG2000-DMG)
Saccharose
Kaliumsorbat
Natriumchlorid
Trometamol
Poloxamer 188 (indeholder antioxidanten butyleret hydroxytoluen)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må vaccinen ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år ved -15 °C til -25 °C.

Hætteglas kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 4 timer før rekonstitution.

Rekonstitueret lægemiddel

Efter klargøring skal hætteglasset med rekonstitueret vaccine opbevares nedkølet eller ved stuetemperatur (2 °C til 25 °C) før administration og skal administreres inden for 6 timer efter første punktur af hætteglassets prop.

Når vaccinen er optøet eller rekonstitueret, må den ikke nedfryses igen.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i 6 timer ved 2 °C til 25 °C og omfatter transport i denne periode. Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet, når hætteglassets prop er punkteret til rekonstitution af vaccinen, opbevares i højst 6 timer nedkølet eller ved stuetemperatur (2 °C til 25 °C). Ansvar for andre opbevaringstider og -forhold under brug hviler på brugeren.

Den rekonstituerede vaccine skal kasseres efter 6 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i fryser ved -15 °C til -25 °C. Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter optøning og rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver indeholdt i et hætteglas (type I-glas) med en prop (bromobutylgummi) og et flip-off plastikhætte med forsegling (aluminiumkrympning).

Hvert flerdosis-hætteglas indeholder 16 doser på 0,5 ml; se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelse: 20 flerdosis-hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger

Vaccinen skal klargøres af sundhedspersonale ved hjælp af aseptiske teknikker for at sikre steriliteten af den klargjorte dispersion.

Brug KUN 10 ml steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller tilsvarende til rekonstitution.

Efter rekonstitution er vaccinen en hvid til off-white opaliserende suspension (pH: 7,5-8,5); osmolalitet: 300-400 mOsm/kg.

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 16 doser på 0,5 ml.

Udtræk 0,5 ml vaccine i sprøjter til engangsbrug.

- Hver dosis skal indeholde 0,5 ml rekonstitueret dispersion til injektion.
- Hvis mængden af resterende vaccine i hætteglasset ikke kan give en fuld dosis på 0,5 ml, må resten ikke administreres. Kassér i stedet hætteglasset og eventuelt resterende volumen.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke kombineres.
- Efter klargøring skal de fyldte sprøjter opbevares i køleskab eller ved stuetemperatur (2 °C til 25 °C) før administration (inklusive transport i denne tidsperiode) og skal administreres inden for 6 timer efter første punktur af hætteglassets prop.
- Den rekonstituerede vaccine skal kasseres efter 6 timer.

Forberedelse af individuelle doser af Kostaive-pulver til injektionsvæske, dispersion	
TRIN A. Visuel inspektion og temperaturudligning af hætteglas 1. Lad hætteglasset få stuetemperatur i mindst en time. Hætteglas kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 4 timer før rekonstitution. 2. Inspicér visuelt for misfarvning og tydelige defekter/skader på beholderens lukning (f.eks. brud, glasstykker, løse hætter, manglende propper osv.). • Hætteglasset skal indeholde hvidt/off-white fast stof. MÅ IKKE BRUGES, hvis beholderen er beskadiget eller har andre defekter. BRUG IKKE et ikke-punkteret hætteglas, hvis det har været ved stuetemperatur i mere end 4 timer.	

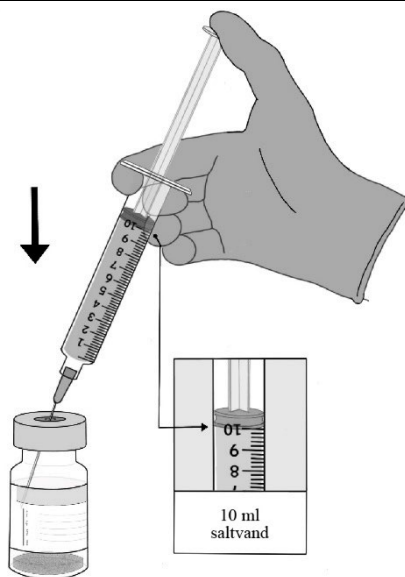
Forberedelse af individuelle doser af Kostaive-pulver til injektionsvæske, dispersion

TRIN B. Tilsætning af saltvand til vaccine

1. Rekonstitution skal udføres umiddelbart efter fuld temperaturudligning.
2. Udtag natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (saltvand). Brug en ny steril 10 ml sprøjte og en kanyle på 23 gauge til at udtrække 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
3. Fjern hætteglassets flip-off hætte.
4. Brug en spritserviet på hætteglassets prop.

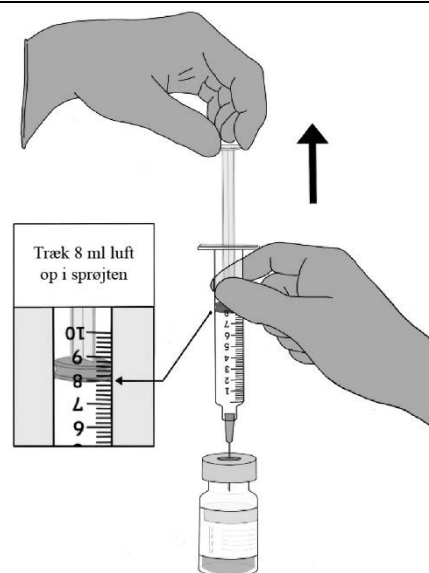
For at sikre, at der tilsættes 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, må sprøjten ikke fjernes fra hætteglasset under trin 5-8.

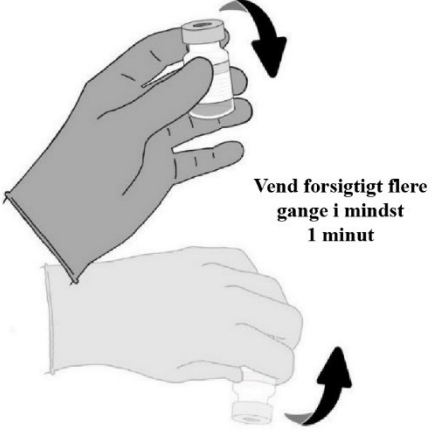
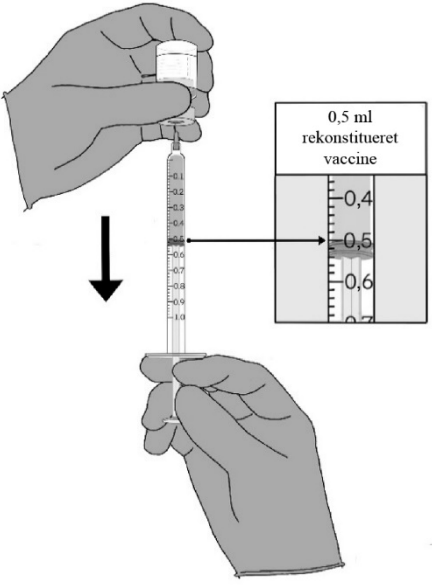
5. Punktér proppen med saltvandssprøjtens kanyle.
 - Registrér dato og tidspunkt for første punktur af proppen og tidspunktet, hvor vaccinen skal kasseres. (Bemærk, at vaccinen skal administreres inden for 6 timer efter denne punktur af proppen.)
6. Tilsæt langsomt halvdelen (5 ml) af 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i hætteglasset langs sidevæggen.
7. Udlign trykket i hætteglasset ved at trække ca. 3 ml luft ud fra hætteglasset og ind i saltvandssprøjten, mens kanylen holdes over væsken.
8. Ved den anden og tredje tilsætning af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning tilsættes 2 til 3 ml med væskeflowet rettet mod hætteglassets indre væg.
 - Efter hver tilsætning foretages udtrækning af luft fra hætteglasset vha. saltvandssprøjten for at udligne trykket i hætteglasset. Gentag trinnene efter behov for at fuldføre tilføjelse af alle 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Tilsæt ikke mere end 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.



TRIN C. Udligning af tryk i hætteglasset

1. Efter tilsætning af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning er fuldført, skal trykket udlignes, før kanylen fjernes fra hætteglasset ved at trække luft op til 8 ml-linjen på den tomme saltvandssprøjte.
2. Sørg for at justere kanylens position, så den er over opløsningen (for at undgå utilsigtet optrækning af den rekonstituerede vaccine).
3. Fjern den tomme saltvandssprøjte og kanylen fra hætteglasset, og kassér dem.



Forberedelse af individuelle doser af Kostaive-pulver til injektionsvæske, dispersion	
TRIN D. Bland og inspicér den rekonstituerede vaccine visuelt 1. Vend forsigtigt hætteglasset flere gange i mindst 1 minut, indtil det faste stof er fuldstændigt rekonstitueret. • Må ikke omrystes eller vortexblandes. • Undgå skumdannelse. 2. Inspicér hætteglasset med vaccinen visuelt for partikler og misfarvning. Væsken skal være en hvid til off-white opaliserende suspension. • MÅ IKKE ANVENDES, hvis der observeres partikler eller misfarvning. 3. Hætteglasset med rekonstitueret vaccine eller de fyldte sprøjter skal opbevares nedkølet eller ved stuetemperatur (2 °C til 25 °C) før administration og skal anvendes inden for 6 timer efter første punktur af proppen.	
TRIN E. Klargøring af sprøjte 1. Kontrollér, at der ikke er luftbobler, og træk 0,5 ml af vaccinen op ved hjælp af en steril 1 ml sprøjte. 2. Registrér dato og tidspunkt for første punktur af proppen. • Hver fyldt injektionssprøjte vil blive brugt til én dosis. • Opbevar fyldte sprøjter nedkølet eller ved stuetemperatur (2 °C til 25 °C) før administration. • Hver sprøjte skal bruges så hurtigt som muligt, men skal bruges inden for 6 timer efter første punktur af proppen.	

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/24/1873/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. februar 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET/DE BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET/DE BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstiller(e) af det/de biologiske aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på fremstiller(e) ansvarlige for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kostaive pulver til injektionsvæske, dispersion
COVID-19 sa-mRNA-vaccine
zapomeran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 16 doser på 0,5 ml.
En dosis (0,5 ml) indeholder 5 mikrogram zapomeran.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Lipid ATX-126, kolesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholin (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylen-2000 (PEG2000-DMG), saccharose, kaliumsorbat, natriumchlorid, trometamol, poloxamer 188.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, dispersion
20 flerdosis-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Uåbnet hætteglas opbevares i dybfryser ved -15 °C til -25 °C i den originale karton for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution skal vaccinen opbevares ved 2 °C til 25 °C og **anvendes inden for 6 timer.**

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/24/1873/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ FLERDOSIS-HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kostaive pulver til injektionsvæske, dispersion
COVID-19 sa-mRNA-vaccine
zapomeran

i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Intramuskulær injektion

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

16 doser på 0,5 ml efter rekonstitution

6. ANDET

Dato/klokkeslæt for bortskaffelse:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kostaive pulver til injektionsvæske, dispersion COVID-19 sa-mRNA-vaccine zapomeran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Kostaive
3. Sådan får du Kostaive
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kostaive er en vaccine, der hjælper med at beskytte voksne i alderen 18 år og derover mod COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2.

Kostaive virker ved at forberede kroppen til at forsvare sig mod COVID-19. Det indeholder et molekyle kaldet sa-mRNA, som indeholder instruktioner til at producere kopier af spike-proteinet. Dette er et protein på overfladen af SARS-CoV-2-virussen, som virussen skal bruge for at trænge ind i kroppens celler.

Når en person får vaccinen, vil nogle af hans eller hendes celler læse sa-mRNA-instruktionerne og midlertidigt producere spike-proteinet. Personens immunsystem vil derefter opfatte proteinet som noget fremmed og producere antistoffer og aktivere T-celler (hvide blodlegemer) for at angribe det.

Hvis personen senere kommer i kontakt med SARS-CoV-2, vil personens immunsystem genkende den og være klar til at forsvare kroppen mod den.

Da Kostaive ikke indeholder virussen til at danne immunitet, kan det ikke give dig COVID-19.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

2. Det skal du vide, før du får Kostaive

Få ikke vaccinen

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i vaccinen (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får vaccinen, hvis:

- Du tidligere har haft en alvorlig allergisk reaktion eller åndedrætsbesvær efter en hvilken som helst anden vaccineinjektion, eller efter du fik Kostaive tidligere.
- Du er nervøs for vaccinationsprocessen eller nogensinde er besvimet efter en injektion med en kanyle.
- Du har høj feber eller en alvorlig infektion. Du kan imidlertid godt få vaccinationen, hvis du har let feber eller en infektion i de øvre luftveje, som f.eks. en forkølelse.
- Du har en blødningsforstyrrelse, du får let blå mærker, eller du bruger et lægemiddel, der forebygge blodpropper.
- Du har et svækket immunsystem, som følge af en sygdom som f.eks. hiv-infektion, eller et lægemiddel, såsom kortikosteroid, der påvirker dit immunsystem.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Kostaive, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Der er en øget risiko for myokarditis (betændelse i hjertemusklen) og perikarditis (betændelse i hinden omkring hjertet) efter vaccination med andre COVID-19-vacciner. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for blot få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. Efter vaccinationen skal du være opmærksom på tegn på myokarditis og perikarditis, såsom åndenød, hjertebanken og brystmerter, og øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis disse forekommer.

Børn og unge

Kostaive anbefales ikke til børn under 18 år. Der er i øjeblikket ikke tilstrækkelig tilgængelig information om brugen af Kostaive hos børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Kostaive

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler eller for nylig har fået en anden vaccine.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får denne vaccine.

Der er begrænsede data om brugen af denne vaccine hos gravide kvinder.

Kostaive kan gives under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle af bivirkningerne ved Kostaive anført i punkt 4 (Bivirkninger) kan have en forbigående indvirkning på din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Vent indtil disse virkninger er gået væk, inden du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Kostaive indeholder kalium og natrium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol kalium (39 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige "kaliumfri". Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige "natriumfri".

3. Sådan får du Kostaive

Kostaive gives som en enkelt injektion på 0,5 ml i en muskel i din overarm.

Hvis du tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, skal du have en dosis Kostaive mindst 5 måneder efter den seneste dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget sjældne bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer

- anafylaksi (pludselig, alvorlig allergisk reaktion med symptomer, der omfatter vejrtrækningsbesvær, hævelse, svimmelhed, hurtig hjerterytme, svedtendens og bevidsthedstab)

Søg **akut** lægehjælp, hvis du oplever nogen af symptomerne på anafylaksi.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får andre bivirkninger. Disse kan omfatte:

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- smerter på injektionsstedet
- ømhed på injektionsstedet
- træthedsfornemmelse (fatigue)
- kulderystelser
- feber
- ledsmerter (artragi)
- muskelsmerter (myalgi)
- hovedpine
- svimmelhed.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- diarré
- utilpashed (kvalme)
- opkastning
- hård hud på injektionsstedet
- hævelse på injektionsstedet
- rødme på injektionsstedet
- kløe på injektionsstedet.

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- allergiske reaktioner (nældefeber og/eller udslæt).

Hyppighed ikke kendt

- lave niveauer af neutrofiler (en type hvide blodlegemer)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af denne vaccine.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

De følgende oplysninger om opbevaring, udløbsdato, anvendelse og håndtering er til sundhedspersoner.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas opbevares i dybfryser ved -15 °C til -25 °C. Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys. Hætteglas kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 4 timer før rekonstitution.

Efter klargøring skal hætteglasset med rekonstitueret vaccine eller fyldte injektionssprøjter opbevares i køleskab eller ved stuetemperatur (2 °C til 25 °C) før administration (inklusive under transport) og skal administreres inden for 6 timer efter første punktur af hætteglassets prop.

Hætteglas med temperaturudligning kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Når vaccinen er optøet eller rekonstitueret, må den ikke nedfryses igen.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kostaive indeholder:

- Det aktive stof er et selvamplificerende messenger-RNA (sa-mRNA) kaldet zapomeran.
- Dette er et flerdosis-hætteglas, som efter rekonstituering indeholder 16 doser af hver 0,5 ml.
- En dosis (0,5 ml) indeholder 5 mikrogram zapomeran (indkapslet i lipidnanopartikler).
- Øvrige indholdsstoffer: di(pentadecan-8-yl)-4,4'(((3(dimethylamino)propyl)thio)carbonyl)azanediyl)dibutyrat (ATX-126), kolesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholin (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylen glycol-2000 (PEG2000-DMG), saccharose, kaliumsorbat, natriumchlorid, trometamol og poloxamer 188 (indeholder antioxidanten butyleret hydroxytoluen).
Se afsnit 2 "Kostaive indeholder kalium og natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Kostaive er et hvidt til off-white lyofiliseret pulver/kage, der leveres i et hætteglas med en gummiprop og aluminiumsforsøgling.

Efter rekonstitution er vaccinen en hvid til off-white opaliserende suspension (pH: 7,5-8,5). Hvert hætteglas indeholder 16 doser på 0,5 ml.

Pakningsstørrelse: 20 flerdosis-hætteglas

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

En enkelt dosis på 0,5 ml.

For personer, som tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, skal Kostaive administreres mindst 5 måneder efter den seneste dosis.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og lotnummer tydeligt registreres.

Håndteringsanvisninger

Kostaive skal klargøres af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den klargjorte dispersion.

- Brug KUN 10 ml steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til rekonstitution.

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 16 doser på 0,5 ml.

Udtræk 0,5 ml vaccine i sprøjter til engangsbrug.

- Hver dosis skal indeholde 0,5 ml rekonstitueret Kostaive.
- Hvis mængden af resterende vaccine i hætteglasset ikke kan give en fuld dosis på 0,5 ml, må resten ikke administreres. Kassér i stedet hætteglasset og eventuelt resterende volumen.
- Undgå at samle overskydende vaccine fra flere hætteglas.
- Efter klargøring skal de fyldte sprøjter opbevares i køleskab eller ved stuetemperatur (2 °C til 25 °C) før administration (inklusive transport i denne tidsperiode) og skal administreres inden for 6 timer efter første punktur af hætteglassets prop.
- Den rekonstituerede vaccine skal kasseres efter 6 timer.

Forberedelse af individuelle doser af Kostaive-pulver til injektionsvæske, dispersion

TRIN A. Visuel inspektion og temperaturudligning af hætteglas

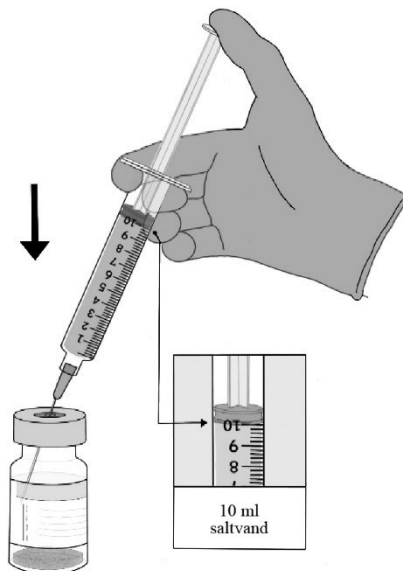
1. Lad hætteglasset få stuetemperatur i mindst en time.
Hætteglas kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 4 timer før rekonstitution.
2. Inspicér visuelt for misfarvning og tydelige defekter/skader på beholderens lukning (f.eks. brud, glasstykker, løse hætter, manglende propper osv.).
 - Hætteglasset skal indeholde hvidt/off-white fast stof.

MÅ IKKE BRUGES, hvis beholderen er beskadiget eller har andre defekter.

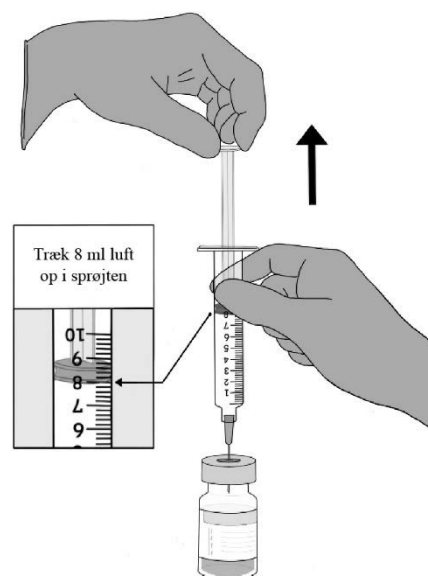
BRUG IKKE et ikke-punkteret hætteglas, hvis det har været ved stuetemperatur i mere end 4 timer.

TRIN B. Tilsætning af saltvand til vaccine

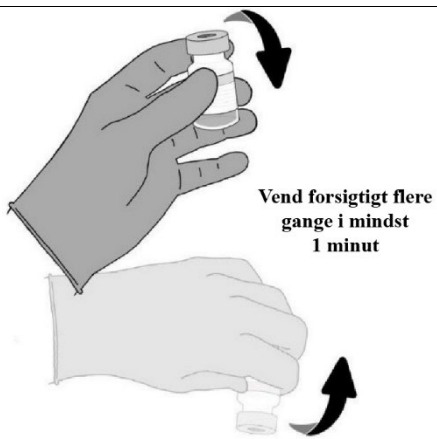
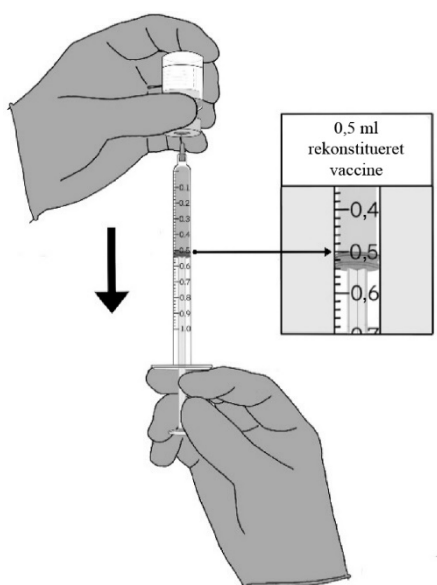
1. Rekonstitution skal udføres umiddelbart efter fuld temperaturudligning.
 2. Udtag natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (saltvand). Brug en ny steril 10 ml sprøjte og en kanyle på 23 gauge til at udtrække 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
 3. Fjern hætteglassets flip-off hætte.
 4. Brug en spritserviet på hætteglassets prop.
- For at sikre, at der tilsættes 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, må sprøjten ikke fjernes fra hætteglasset under trin 5-8.
5. Punkter proppen med saltvandssprøjten's kanyle.
 - Registrér dato og tidspunkt for første punktur af proppen og tidspunktet, hvor vaccinen skal kasseres. (Bemærk, at vaccinen skal administreres inden for 6 timer efter denne punktur af proppen.)
 6. Tilsæt langsomt halvdelen (5 ml) af 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i hætteglasset langs sidevæggen.
 7. Udlign trykket i hætteglasset ved at trække ca. 3 ml luft ud fra hætteglasset og ind i saltvandssprøjten, mens kanylen holdes over væsken.
 8. Ved den anden og tredje tilsætning af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning tilsættes 2 til 3 ml med væskeflowet rettet mod hætteglassets indre væg.
- Efter hver tilsætning foretages udtrækning af luft fra hætteglasset vha. saltvandssprøjten for at udligne trykket i hætteglasset. Gentag trinnene efter behov for at fuldføre tilføjelse af alle 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Tilsæt ikke mere end 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

**Forberedelse af individuelle doser af Kostative-pulver med 5 mikrogram/dosis (0,5 ml) ti injektionsvæske, dispersion****TRIN C. Udligning af tryk i hætteglasset**

1. Efter tilsætning af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning er fuldført, skal trykket udlignes, før kanylen fjernes fra hætteglasset ved at trække luft op til 8 ml-linjen på den tomme saltvandssprøjte.
2. Sørg for at justere kanylens position, så den er over opløsningen (for at undgå utilsigtet optrækning af den rekonstituerede vaccine).
3. Fjern den tomme saltvandssprøjte og kanylen fra hætteglasset, og kassér dem.

**TRIN D. Bland og inspicér den rekonstituerede vaccine visuelt**

1. Vend forsigtigt hætteglasset flere gange i mindst 1 minut, indtil det faste stof er fuldstændigt rekonstitueret.
 - Må ikke omrystes eller vortexblandes.
 - Undgå skumdannelse.

2. Inspicér hætteglasset med vaccinen visuelt for partikler og misfarvning. Væsken skal være en hvid til off-white opaliserende suspension. • MÅ IKKE ANVENDES, hvis der observeres partikler eller misfarvning. 3. Hætteglasset med rekonstitueret vaccine eller de fyldte sprøjter skal opbevares nedkølet eller ved stuetemperatur (2 °C til 25 °C) før administration og skal anvendes inden for 6 timer efter første punktur af proppen.	 Vend forsigtigt flere gange i mindst 1 minut
TRIN E. Klargøring af sprøjte 1. Kontrollér, at der ikke er luftbobler, og træk 0,5 ml af vaccinen op ved hjælp af en steril 1 ml sprøjte. 2. Kontrollér, at der ikke er luftbobler. 3. Registrér dato og tidspunkt for første punktur af proppen. • Hver fyldt injektionssprøjte vil blive brugt til én dosis. • Opbevar fyldte sprøjter nedkølet eller ved stuetemperatur (2 °C til 25 °C) før administration. • Hver sprøjte skal bruges så hurtigt som muligt, men skal bruges inden for 6 timer efter den første proppunktur.	 0,5 ml rekonstitueret vaccine

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.