

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Kostaive stungulyfsstofn, ördreifa
COVID-19 sa-mRNA bóluefni

2. INNIHALDSLÝSING

Þetta er fjölskammta hettuglas og það verður að blanda fyrir notkun.

Eitt hettuglas inniheldur 16 skammta sem hver er 0,5 ml eftir blöndun með 10 ml af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn; sjá kafla 4.2 og 6.6.

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 5 míkrogrömm af zapómeran, COVID-19 sjálfmagnandi boðefni RNA (sa-mRNA) (hjúpað með fitunanóðgnum).

Zapómeran er einþátta sa-mRNA með hettu á 5' endanum, eftirmynd, myndað með frumulausri *in vitro* umritun úr samsvarandi DNA þáttum sem kóða eftirmynd og gaddaglýkóprótein úr upprunalegum stofni SARS-CoV-2 með D614G stökkbreytingu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, ördreifa

Hvít til beinhvít frostþurrkuð kaka eða duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kostaive er ætlað til virkrar bólusetningar til að koma í veg fyrir COVID-19 af völdum SARS-CoV-2 hjá einstaklingum 18 ára og eldri.

Notkun þessa bóluefnis skal vera í samræmi við opinberar ráðleggingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Stakur 0,5 ml skammtur.

Fyrir einstaklinga sem hafa áður verið bólusettir með COVID-19 bóluefni skal gefa Kostaive að minnsta kosti 5 mánuðum eftir síðasta skammt.

Fullorðnir með alvarlega skerta ónæmissvörun

Aukaskammta má gefa einstaklingum sem eru með verulega skerta ónæmissvörun í samræmi við opinberar ráðleggingar (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Kostaive hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum einstaklingum ≥ 60 ára.

Lyfjagjöf

Kostaive á að gefa í vöðva eftir blöndun (sjá kafla 6.6).

Æskilegur staður fyrir inndælingu í vöðva er axlarvöðvi upphandlegs.

Mælt er með því að nota nálarlengd sem hæfir til inndælingar í vöðva.

Ekki má sprauta bóluefninu í æð, undir húð eða í húð.

Bóluefnið á ekki að blanda saman við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu.

Sjá kafla 4.4 fyrir varúðarráðstafanir fyrir og eftir gjöf bóluefnisins.

Leiðbeiningar um blöndun bóluefnisins fyrir gjöf, eru í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi og bráðaofnæmi

Greint hefur verið frá tilvikum ofnæmis, þar með talið bráðaofnæmi, með Kostaive (sjá kafla 4.8). Viðeigandi lækni meðferð og eftirlit eiga ávallt að vera til staðar til að unnt sé að bregðast við ef fram koma tilvik um bráðaofnæmi í kjölfar bólusetningarinnar.

Mælt er með nánu eftirliti í að minnsta kosti 15 mínútur eftir bólusetningu. Ekki skal gefa þeim sem hafa fengið bráðaofnæmi eftir fyrri skammt af Kostaive frekari skammta.

Hjartavöðvabólga og gollurshússbólga

Aukin áhætta á hjartavöðvabólgu og gollurshússbólgu hefur komið fram eftir bólusetningu með sumum öðrum COVID-19 bóluefnum. Ástandið getur komið fram innan nokkurra daga og kemur oftast fram innan 14 daga. Ástandið kemur oftast fram hjá yngri karlmönnum.

Heilbrigðisstarfsmenn skal vera vakandi fyrir einkennum hjartavöðva og gollurshússbólgu. Ráðleggja skal þeim sem fá bóluefni (þar á meðal foreldrum eða umönnunaraðilum) að leita tafarlausrar læknishjálpar ef þeir fá einkenni sem benda til hjartavöðvabólgu eða gollurshússbólgu.

Kvíðatengd viðbrögð

Kvíðatengd viðbrögð, þ.m.t. æða- og skreyjuviðbrögð (yfirlíð), oföndun eða streitutengd viðbrögð, geta komið fram í tengslum við bólusetningu sem geðræn svörun við nálarstungu. Ákveðið verklag skal vera til staðar til að forðast meiðsli vegna yfirlíðs.

Samhliða veikindi

Fresta skal bólusetningu hjá einstaklingum með bráð veruleg veikindi með háum hita eða bráða sýkingu. Ekki þarf að seinka bólusetningu vegna minniháttar sýkingar og/eða lágs hita.

Blóðflagnafæð og blóðstorkuraskanir

Eins og við á um aðrar inndælingar í vöðva, skal gæta varúðar við bólusetningu hjá einstaklingum sem fá segavarnarlyf eða þá sem eru með blóðflagnafæð eða einhvers konar blóðstorkuraskanir (svo sem dreyrasýki) þar sem blæðing eða marblettir geta komið fram eftir gjöf í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Einstaklingar með skerta ónæmissvörun

Virkni og öryggi bóluefnisins hefur ekki verið metið hjá einstaklingum með skerta ónæmissvörun, þar með talið þeim sem eru greindir með HIV-veiruna eða þeim sem eru á ónæmisbælandi meðferð (sjá kafla 5.1). Verkun Kostaive getur verið minni hjá einstaklingum með skerta ónæmissvörun.

Takmarkanir á virkni bóluefnis

Eins og á við um öll bóluefni getur verið að bólusetning með Kostaive veiti ekki vörn fyrir alla þá einstaklinga sem eru bólusettir. Ekki er víst að einstaklingar hafi fulla vörn fyrr en 7 dögum eftir bólusetningu.

Hjálparefni með þekkta verkun

Kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

Natríum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Kostaive má gefa samhliða bóluefni gegn árstíðabundinni influensu.

Gefa skal mismunandi bóluefni til inndælingar á mismunandi stungustöðum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Kostaive hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Aðeins skal íhuga gjöf Kostaive á meðgöngu þegar hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir móður og fóstur.

Brjóstagjöf

Ekki er búist við neinum áhrifum á barn á brjósti vegna þess að Kostaive dreifist í óverulegum mæli með blóðrás um líkama móðurinnar. Konur með barn á brjósti mega nota Kostaive.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Kostaive hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sumar aukaverkanirnar sem nefndar eru í kafla 4.8 geta hinsvegar haft skammvinn áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Grunnbólusetning

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 10\%$) eftir 1. skammt eða 2. skammt eru verkur á stungustað (49,1%), eymsli á stungustað (49,0%), þreyta (42,3%), höfuðverkur (35,4%), vöðvaverkir (30,1%), kuldahrollur (28,5%), liðverkir (27,2%), sundl (20,1%) og hiti (10,8%). Meirihluti aukaverkana voru vægar og gengu til baka innan nokkurra daga frá bólusetningu. Tilkynnt var um eitt tilvik bráðaofnæmis í tengslum við Kostaive (sjá kafla 4.4).

Örvunarskammtur

Heildaröryggissnið fyrir þátttakendur sem fengu örvunarskammt af Kostaive var svipað því sem kom fram eftir 2 skammta (grunnbólusetning).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggissniðið hér að neðan byggir á gögnum úr 2 klínískum rannsóknum:

- Rannsókn ARCT-154-01, til að meta öryggi, ónæmissvörun og verkun tveggja skammta meðferðaráætlunar með Kostaive, hjá þátttakendum 18 ára og eldri sem fengu að minnsta kosti einn skammt af Kostaive (N = 8.807).
- Rannsókn ARCT-154-J01, gerð til að meta öryggi og ónæmissvörun fyrir örvunarbólusetningu. Í þessari rannsókn var stakur skammtur af Kostaive gefinn þátttakendum 18 ára eða eldri (N = 420) sem áður höfðu fengið 3 skammta af viðurkenndum COVID-19 mRNA bóluefnum að minnsta kosti 3 mánuðum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni.

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum eru taldar upp samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

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

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tafla 1 Aukaverkanir

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Ónæmiskerfi	Bráð eða síðkomin ofnæmisviðbrögð (t.d. útbrot, ofsakláði, ofnæmishúðbólga) Bráðafnæmi	Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir
Taugakerfi	Höfuðverkur Sundl	Mjög algengar Mjög algengar
Meltingarfæri	Niðurgangur Ógleði Uppköst	Algengar Algengar Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir Vöðvaverkir	Mjög algengar Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkur á stungustað Eymsli á stungustað Þreyta/lasleiki Kuldahrollur Hiti Bólga á stungustað Herslismyndun á stungustað Roði á stungustað Kláði á stungustað	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Fækkun daufkyrninga ^a	Tíðni ekki þekkt

^a Fækkun daufkyrninga sem kom fram hjá þátttakendum klínískra rannsókna var tímabundin og án klínískra sjúkdómseinkenna.

Samhliða gjöf með bóluefni gegn árstíðabundinni inflúensu

Rannsókn ARCT-2303-01 var gerð til að meta öryggi og ónæmingargetu staks örvunarskammts af Kostaive sem gefinn var samhliða bóluefni gegn árstíðabundinni inflúensu hjá þátttakendum á aldrinum 18 til <65 ára (N=403) og 65 ára og eldri (N=99). Tilkynnt var um aukaverkanabyrði bóluefnis með svipaðri tíðni hjá þátttakendum sem fengu Kostaive samhliða inflúensubóluefni og þeim sem fengu Kostaive eitt sér, án þess að styrkleiki staðbundinna eða altækra aukaverkana ykist.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í tilfelli ofskömmtnunar er ráðlagt að hafa eftirlit með lífsmörkum og veita mögulega meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, COVID-19 bóluefni, RNA bóluefni, ATC-flokkur: J07BN01

Verkunarháttur

Kostaive er samsett úr sjálf-magnandi mRNA sem kóðar gaddaprótein SARS-CoV-2, hjúpað í fitunanoögnum. Sjálfmagnandi mRNA er hannað til að framleiða auka eintök af mRNA innan hýsilfrumna eftir inndælingu í vöðva, til að ná aukinni tjáningu á mótefnavaka gaddapróteinsins. Þetta leiðir til hlutleysandi mótefna- og ónæmissvörunar frumu við gaddamótefnavakanum, sem stuðlar að vörn gegn COVID-19. Sjálfsmögnunarferli mRNA er skammvinnt og myndar ekki smitandi agnir.

Klínísk verkun

Rannsókn ARCT-154-01 var slembiröðuð, blinduð (observer blind), fjölsetra klínísk samannburðarrannsókn sem gerð var á þátttakendum 18 ára og eldri í Víetnam á þeim tíma þegar ríkjandi afbrigðið var delta.

Verkunin var metin hjá aðlöguðu þýði samkvæmt meðferðaráætlun (mITT), sem náði yfir 15.458 þátttakendur, 7.762 í Kostaive (zapómeran) hópnum og 7.696 í lyfleysuhópnum.

Slembiröðun var lagskipt eftir aldri (<60 eða ≥60 ára) og, fyrir þátttakendur <60 ára, eftir áhættu á alvarlegri COVID-19 sýkingu (þeir sem eru með astma, krabbamein, heila- og æðasjúkdóma, langvinna nýrna-/lifrar-/lungnasjúkdóma, slímseigjusjúkdóma, sykursýki af tegund 1 eða 2, hjarta- og æðasjúkdóma, geðsjúkdóma, sem reykja, eru með lungnatrefjun, Downs-heilkenni, offitu, sigðkornasjúkdóm eða sem misnota vímuefni). Allir þátttakendur ≥60 ára voru taldir í mikilli hættu á að fá alvarlega COVID-19 sýkingu. Á meðal þátttakenda sem fengu Kostaive voru 5,5% (n = 485) með umtalsverða, undirliggjandi sjúkdóma, þ.m.t. hjarta- og æðasjúkdóma, sykursýki, offitu, lifrarsjúkdóma, langvinna lungnateppu og astma. Rannsóknin útilokaði þátttakendur sem voru með skerta ónæmissvörun, þar á meðal þá sem voru greindir með alnæmisveiru (HIV) eða tóku ónæmisbælandi lyf, auk þeirra sem höfðu áður fengið klíniska eða örverufræðilega greiningu á COVID-19.

Þátttakendur sem voru fyrir með bráða eða langvinna sjúkdóma, þar á meðal þátttakendur með sýkingu af lifrabólgu C veiru (*hepatitis C virus*, HCV) eða lifrabólgu B veiru (*hepatitis B virus*, HBV), gátu tekið þátt.

Lýðfræðileg einkenni og upphafsgildi voru svipuð á milli hópa fyrir einstaklinga í 2 aldurshópnum og eftir áhættuhópnum. Meðal allra þátttakenda sem fengu Kostaive voru 49% karlar og 51% konur, 99,6% voru asískir og 0,4% var lýst sem af „öðrum“ kynþætti. Við bólusetningu var meðalaldur þýðis 46,4 ár (aldursbil 18-89 ár).

Aðalendapunktur verkunar fyrir heildina var verkun bóluefnis (*vaccine efficacy*, VE), skilgreint sem fyrsta veirufræðilega staðfesta tilvik af COVID-19, samkvæmt rannsóknaráætlun, sem hófst á bilinu frá degi 36 (7 dögum eftir 2. skammt) og til og með dags 92.

Fyrir þátttakendur án vísbindinga um SARS-CoV-2 sýkingu áður en 7 dagar eru liðnir eftir 2. skammt var verkun bóluefnis gegn staðfestu smiti af COVID-19 sem kom fram að minnsta kosti 7 dögum eftir 2. skammt 56,7% (95% öryggisbil: 48,8% til 63,4%). Fjöldi COVID-19 tilvika var 200 í Kostaive hópnum og 440 í lyfleysuhópnum. Þegar aðalgreining m.t.t. verkunar var gerð, hafði þátttakendum verið fylgt eftir m.t.t. einkenna COVID-19 í samtals 1.146 mannsár fyrir Kostaive og samtals 1.120 mannsár í lyfleysuhópnum.

Upplýsingarnar sem tengjast mati á heildarverkun bóluefnisins koma fram í töflu 2.

Tafla2 **Verkun bóluefnis gegn veirufræðilega staðfestri COVID-19 sýkingu samkvæmt rannsóknaráætlun á milli dags 36 og dags 92-aðlagð þýði samkvæmt meðferðarákvörðun (modified intent-to-treat, mITT)**

Meðferðar ákvörðun (modified intent-to-treat, mITT)			
Undirhópur	Kostaive	Lyfleysa	VE % (95% CI) ^a
Allir þátttakendur			
N	7.762	7.696	56,7 (48,8-63,4)
Fjöldi staðfesta COVID-19 tilvika, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Eftirlitstími ^b (mannsár)	1.146,2	1.120,2	
Heilbrigðir ≥18 til <60 ára			
N	3.882	3.896	49,8 (37,8-59,5)
Fjöldi staðfesta COVID-19 tilvika, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Eftirlitstími ^b (mannsár)	572,1	566,1	

Í áhættuhópi ≥18 til <60 ára			
N	2.519	2.471	69,7 (57,6-78,3)
Fjöldi staðfesta COVID-19 tilvika, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Eftirlitsúmi ^b (mannsár)	372,9	359,5	
≥60 ára			
N	1.361	1.329	53,5 (26,8-70,5)
Fjöldi staðfesta COVID-19 tilvika, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Eftirlitsúmi ^b (mannsár)	201,2	194,5	

Skammstafanir: CI, öryggisbil [confidence interval]; COVID-19, kórónaveirusjúkdómur 2019 [coronavirus disease 2019]; HR, áhættuhlutfall [hazard ratio]; N, fjöldi þátttakenda í áhættuhópi [number of participants at risk]; n, fjöldi þátttakenda með greint tilvik [number of participants with case reported]; RR, hlutfallsleg áhætta [relative risk]; SARS-CoV-2, alvarlegt brátt kórónaveiruheilkenni 2 á öndunarfæri [severe acute respiratory syndrome coronavirus 2]; VE, verkun bóluefnis.

mITT, aðlagð þýði samkvæmt meðferðaráætlun (nær yfir alla þátttakendur sem fengu alla skammta af rannsóknarbóluefninu samkvæmt meðferðaráætlun (Kostaive eða lyfleysu) fram að tímupunkti mats og sem hafa engar vísbendingar um SARS-CoV-2 sýkingu á degi 1 eða á allt að 7 dögum eftir 2. bólusetningu í rannsókninni). „Í áhættuhópi“ eru einstaklingar sem eru í aukinni hættu á að COVID-19 sýking verði alvarleg.

^a VE er reiknað með 1-HR út frá cox-aðhvarfsleiðréttingu fyrir áhættuhóp og landsvæði rannsóknarstaðar.

^b Eftirlitstími vísar til heildartíma einstaklings í áhættu í árum fyrir tiltekinn endapunkt.

Verkun gegn alvarlegri COVID-19 sýkingu

Verkun Kostaive var metin m.t.t. getu til þess að geta komið í veg fyrir veirufraðilega staðfesta alvarlega COVID-19 sýkingu, þ.m.t. dauðsfall (tafla 3). Alvarleg COVID-19 sýking fól í sér eitthvað af eftirfarandi: öndunartíðni ≥ 30 á mínútu, hjartsláttartíðni ≥ 125 á mínútu, súrefnismettunarstig (SpO₂) $\leq 93\%$ við herbergisloft við sjávarmál eða hlutþrýstingur súrefnis í slagæðum (PO₂)/hlutfallsinnblástur súrefnis (FiO₂) < 300 mm Hg, öndunarbilun (skilgreint sem þörf á súrefni með miklu flæði, öndunarhjálp án inngrips, öndunarvél eða hjarta- og lungnavél (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)), lost (skilgreint sem slagbilsþrýstingur < 90 mm Hg, hlébilþrýstingur < 60 mm Hg, eða þörf á æðaprengjandi lyfjum), veruleg, bráð skerðing á nýrna-, lifrar- eða taugastarfsemi, innlögn á gjörgæsludeild, dauði. Endapunkturinn var fyrsta tilvikið fyrir staðfesta, alvarlega COVID-19 sýkingu samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunar með upphaf frá 36. degi til og með 92. dags.

Tafla 3 Verkun bóluefnis gegn veirufraðilega staðfestri, COVID-19 sýkingu skilgreindri sem alvarleg samkvæmt rannsóknaráætlun á milli dags 36 og dags 92-aðlagð þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (mITT)

Undirhópur	Kostaive	Lyfleysa	VE % (95% CI) ^a
Allir þátttakendur			
N	7.762	7.696	95,3 (80,5-98,9)
Fjöldi staðfesta COVID-19 tilvika, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Eftirlitstími ^b (mannsár)	1.162,9	1.154,7	
Heilbrigðir ≥18 til <60 ára			
N	3.882	3.896	100,0 (NE)
Fjöldi staðfesta COVID-19 tilvika, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Eftirlitstími ^b (mannsár)	582,7	585,8	
Í áhættuhópi ≥18 til <60 ára			
N	2.519	2.471	89,5 (16,8-98,7)
Fjöldi staðfesta COVID-19 tilvika, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Eftirlitstími ^b (mannsár)	376,9	370,9	
≥60 ára			

N	1.361	1.329	94,4 (58,2-99,3)
Fjöldi staðfesta COVID-19 tilvika, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Eftirlitstími ^b (mannsár)	203,4	197,9	

Skammstafanir: CI, öryggisbil; COVID-19, kórónaveirusjúkdómur 2019; HR, áhættuhlutfall; N, fjöldi þátttakenda í áhættuhópi; n, fjöldi þátttakenda með greint tilvik; NE, ekki hægt að áætla [not estimable]; RR, hlutfallsleg áhætta; SARS-CoV-2, alvarlegt brátt kórónaveiruheilkenni 2 á öndunarferi; VE, verkun bóluefnis. mITT, aðlagð þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (inniheldur alla þátttakendur sem fengu alla skammta af rannsóknarbóluefni samkvæmt rannsóknaráætlun (Kostaive eða lyfleysu) fram að tímupunkti mats og sem hafa engar vísbendingar um SARS-CoV-2 sýkingu á 1. degi eða þar til 7 dögum eftir 2. bólusetningu í rannsókninni)

^a VE er reiknað með 1-HR út frá cox-aðhvarfsleiðréttingu fyrir áhættuhóp og landsvæði rannsóknarstaðar eða 1-RR þegar fjöldi staðfesta tilvika er 0 í Kostaive hópnum.

^b Eftirlitstími vísar til heildartíma einstaklings í áhættu í árum fyrir tiltekinn endapunkt.

Ónæmissvörun hjá þátttakendum 18 ára og eldri eftir örvunarskammt

Mat á ónæmissvörun á örvunarskammti er byggir á niðurstöðum rannsóknar ARCT-154-J01, sem gerð var í Japan, þar sem borin var saman ónæmissvörun eftir örvunarskammt af Kostaive (zapómeran) og af sambera (tozinameran, BNT162b2) hjá fullorðnum einstaklingum sem áður fengu grunnbólusetningu og 1 örvunarskammt með viðurkenndum COVID-19 mRNA bóluefnum. Í þessari rannsókn var ónæmissvar metin með því að nota veiruhlutleysunarpróf gegn upphaflega SARS-CoV-2 stofninum og Omicron BA.4/5 afbrigðinu.

Meginmarkmið rannsóknar ARCT-154-J01 var að sýna fram á að Kostaive væri ekki lakara (noninferiority) en sambera bóluefnið hvað varðar margfeldismeðaltal mótefnatíttra (geometric mean antibody titres, GMTs) og mismun á sermissvörunarhraða (seroresponse rates, SRR) gegn upprunalega SARS-CoV-2 stofninum á 29. degi eftir bólusetningu. Ef sýnt er fram á að bóluefnið sé ekki lakara gegn upprunalega stofninum stóð til að framkvæma svipaðar prófanir fyrir Omicron BA.4/5 afbrigðið. Þegar sýnt hefur verið fram á í annað sinn að bóluefnið er ekki lakara gegn Omicron BA.4/5 var yfirburður Kostaive miðað við sambera fyrir Omicron BA.4/5 afbrigðið prófaður. Viðbótarprófun á GMTs í allt að 12 mánuði var gerð til að meta lengd mótefnasvörunar.

Alls voru 828 þátttakendur skráðir í rannsóknina og slembiraðað (1:1) í Kostaive hópinn og sambera bóluefnahópinn. Við bólusetningu var meðalaldur þýðis 45,7 ár (aldursbil 18-77 ár). Af 828 þátttakendum, sem var slembiraðað og fengu rannsóknarbóluefni, voru 759 þátttakendur teknir með í hóp samkvæmt rannsóknaráætlun 1 (*Per Protocol Set*, PPS-1), greiningarhópinn fyrir aðalendapunkt ónæmissvörunar.

Niðurstöður rannsóknar ARCT-154-J01 eru kynntar í töflu 4. Einum mánuði eftir bólusetningu var sýnt fram á að Kostaive er ekki lakara í samanburði við sambera gegn upprunalega SARS-CoV-2 stofninum og hefur yfirburði gegn Omicron BA.4/5 afbrigðinu. Langtímaupplýsingar um ónæmissvörun sýndu að hlutleysandi mótefni héldust áfram, með um það bil 2-falt hærri GMTs-gildi sem greindust fyrir Kostaive samanborið við sambera bóluefnið 3, 6 og 12 mánuðum eftir bólusetningu, fyrir báða stofnana.

Tafla 4 Samantekt á ónæmissvörun gegn upprunalega SARS-CoV-2 stofninum og Omicron BA.4/5 afbrigðinu allt að 12 mánuðum eftir gjöf örvunarskammts

Stofn	Tímupunktur Endapunktur	GMT/SRR (95% CI)				GMT hlutfall/ SRR munur (95% CI)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Samberi*	
Upprunalegur stofn (Wuhan-Hu-1)	Fyrir bólusetningu GMT	385	813 (716; 924)	374	866 (755; 993)	0,94 (0,78; 1,13)
	1 mánuði GMT	385	5.641 (4.321; 7.363)	374	3.934 (2.993; 5.169)	1,43 ^b (1,26; 1,63)
	1 mánuði SRR	385	65,2 (60,2; 69,9)	374	51,6 (46,4; 56,8)	13,6 ^b (6,8; 20,5)
	3 mánuðir GMT	369	5.928 (5.414; 6.491)	356	2.899 (2.648; 3.175)	2,04 ^c (1,80; 2,32)

	6 mánuði GMT	332	4,119 (3.723; 4.557)	313	1.861 (1.667; 2.078)	2,21 ^c (1,91; 2,57)
	12 mánuði GMT	272	3.396 (3.019; 3.821)	266	1.771 (1.532; 2.047)	1,92 ^c (1,59; 2,31)
	Fyrir bólusetningu GMT	385	275 (227; 335)	374	292 (236; 360)	0,94 (0,71; 1,26)
Omicron BA.4/5	1 mánuði GMT	385	2.551 (1.687; 3.859)	374	1.958 (1.281; 2.993)	1,30 ^d (1,07; 1,58)
	1 mánuði SRR	385	69,9 (65,0; 74,4)	374	58,0 (52,8; 63,1)	11,6 ^d (4,9; 18,3)
	3 mánuðir GMT	369	1,892 (1.646; 2.175)	356	888 (764; 1.031)	2,13 ^c (1,74; 2,61)
	6 mánuði GMT	332	1.119 (960; 1.305)	313	495 (413; 595)	2,26 ^c (1,78; 2,86)
	12 mánuði GMT	272	881 (735; 1.057)	266	467 (376; 580)	1,89 ^c (1,42; 2,50)

Skammstafanir: CI, öryggisbil; GMT, margfeldismeðaltalstíttar; SARS-CoV-2, alvarleg bráð heilkenni kórónaveiru á öndunarfæri; SRR, sermissvörunarhlutfall.

Log-umbreytt hlutleysandi mótefnatítargildi fyrir dag 29 (1 mánuður) var greint með því að nota samdreifnilíkan (*Analysis of Covariance*, ANCOVA). Kyn og tímabil frá síðustu (þriðju) bólusetningu (<5 mánuðir, ≥5 mánuðir) voru notaðir sem þættir eins og var fyrirfram tilgreint í rannsóknaráætluninni. GMT við upphafsgildi, 3, 6 og 12 mánuði eru óleiðréttir.

Ef mældur mótefnatítur er undir neðri mörkum magngreiningarmarkna var gildið reiknað sem 1/2 af magngreiningarmörkum.

Sermissvörun er skilgreind sem að minnsta kosti 4-föld aukning á hlutleysandi mótefnatíturum eftir örvunarskammt frá upphafsgildi títra eða frá helmingi neðri magngreiningarmarkna ef ekki er hægt að greina þá við upphafsgildi.

^a N = fjöldi þátttakenda með gildar greiningarniðurstöður fyrir tiltekna prófun á tilteknum sýnatökutíma.

^b Fyrirfram tilgreind viðmið til að sýna að bóluefnið var ekki lakara voru uppfyllt: neðri mörk (lower limit, LL) 95% öryggisbil (CI) fyrir hlutfall GMT (Kostaive/samberi) fara yfir 0,67 og LL 95% CI fyrir mun á SRR (Kostaive mínus samberi) fer yfir -10%. Yfirburðapróf fyrir upprunalega stofninn var ekki fyrirfram tilgreint. Greiningin var gerð í PPS-1.

^c Greiningin var gerð í PPS-1-ic, breyttri útgáfu á PPS-1 þar sem þátttakendur með jákvætt veirueinstæðumótefnapróf voru útilokaðir frá öllum síðari greiningum á ónæmissvari.

^d Fyrirfram tilgreind skilyrði til að sýna að bóluefnið var ekki lakara og til að sýna yfirburði þess voru uppfyllt. Yfirburðaviðmið: LL af 95% CI fyrir GMT hlutfall fer yfir 1,0 og LL af 95% CI fyrir SRR mun fer yfir 0%. Greiningin var gerð í PPS-1.

* Samanburður: tozínameran (BNT162b2)

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Kostaive hjá einum eða fleiri undirhópum barna sem forvörn gegn COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Almennar eiturverkanir

Almenn rannsókn á eiturverkunum var gerð með Kostaive hjá kanínum (sem fengu samtals 3 skammta í vöðva, sem hver var stærri en skammturinn hjá mönnum, einu sinni á 2 vikna fresti).

Fram komu tímabundin hækkun á meðal líkamshita (hækkunir um allt að ~1,7 °C), breytingar á rannsóknarstofuprófum (rauðkornabreytingar í samræmi við minnkaða rauðkornamyndun vegna bólgu, örlítill eða lítilsháttar lækkunar á gildum blóðflagna, örlítill aukning í gildum dauðkyrninga og/eða einkjörnunga, lítilsháttar eða miðlungsmikil aukningu á gildum fíbrínógens og örlítill aukningu á gildum glóbúlíns og/eða lítilsháttar lækkun á gildum albúmíns í sermi og hækkun gildi frumuboða í sermi), ásamt bólguniðurstöðum í milta, eitlum (aukið eitilfrumnamagn), í samræmi við bólgusvörun.

Eiturverkanir á erfðaeefni/krabbameinsvaldandi áhrif

Hvorki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni né á krabbameinsvaldandi áhrifum. Ekki er búist við að innihaldsefni bóluefnisins (lípíð og mRNA) hafi eiturverkanir á erfðaeefni.

Eiturverkanir á æxlun

Eiturverkanir á æxlun og þroska voru rannsakaðar hjá kaninum í samsettri rannsókn á frjósemi, þroska fósturvísis/fósturs og þroska eftir fæðingu þar sem kvenkyns kanínur voru bólusettar í vöðva fyrir mökun og á meðgöngu (þar sem þær fengu 5 skammta af bóluefni hver stærri en skammturinn fyrir menn frá degi 28 fyrir mökun og að meðgöngudegi 28). SARS-CoV-2 mótefnasvörun var til staðar í móðurdýrum eftir bólusetningu frá því fyrir mökun til loka rannsóknarinnar, sem og í fósttri og afkvæmum, sem bendir til þess að mótefni móður hafi borist yfir fylgu.

Engin bóluefnistengd áhrif komu fram á frjósemi kvendýra, þroska fósturvísis og fósturs eða vöxt og þroska eftir fæðingu. Engar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað Kostaive í mjólk.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tví(pentadekan-8-ýl)-4,4'-((((3-(dímetýlamínó)própýl)þíó)karbónýl)azandíýl)dífútýrat (ATX-126)

Kólesteról

1,2-tvístearóýl-sn-glýseró-3-fosfókólín (DSPC)

1,2-dímýristóýl-rac-glýseró-3-metoxýpólýetýlenglýkól-2000 (PEG2000-DMG)

Súkrósi

Kalíumsorbat

Natríumklóríð

Trómetamól

Póloxamer 188 (inniheldur andoxunarefnið bútýlerað hýdroxýtólúen)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu bóluefni saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

2 ár við -15 °C til -25 °C.

Geyma má hettuglös við stofuhita (allt að 25 °C) í allt að 4 klukkustundir fyrir blöndun.

Blandað bóluefni

Eftir undirbúning skal geyma hettuglas með blönduðu bóluefninu í kæli eða við stofuhita (2 °C til 25 °C) fyrir lyfjagjöf og verður að gefa það innan 6 klukkustunda frá því að stungið var gat á tappa hettuglassins.

Þegar bóluefnið hefur þiðnað eða verið blandað má ekki frysta það aftur.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 6 klukkustundir við 2 °C til 25 °C og felur í sér flutning á þessum tíma. Frá örverufræðilegu sjónarhorni má geyma lyfið í að hámarki 6 klukkustundir í kæli eða við stofuhita (2 °C til 25 °C) eftir að stungið hefur verið gat á tappa hettuglassins fyrir blöndun bóluefnisins. Geymslutími og -aðstæður við notkun eru á ábyrgð notanda.

Farga skal blönduðu bóluefninu eftir 6 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í frysti við -15 °C til -25 °C. Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

Fyrir geymsluskilyrði eftir þiðnun og blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Duft í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (brómóbútýlgúmmí) og smelluloki úr plasti með innsigli (úr áli).

Hvert fjölskammta hettuglas inniheldur 16 skammta af 0,5 ml; sjá kafla 6.6.

Pakkningastærð: 20 fjölskammta hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Heilbrigðisstarfsmaður skal undirbúa bóluefnið að viðhafri smitgát til að tryggja að blandaða ördreifan sé smitsæfð.

AÐEINS skal nota 10 ml af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða samsvarandi til blöndunar.

Við blöndun er bóluefnið hvít til beinhvít ópallýsandi dreifa (pH: 7,5-8,5); osmólstyrkur: 300-400 mOsm/kg.

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 16 skammta sem hver er 0,5 ml.

Dragið 0,5 ml af bóluefni í sprautu til notkunar fyrir hvern einstakling.

- Hver skammtur skal innihalda 0,5 ml af tilbúinni ördreifunni til inndælingar.
- Ef bóluefnismagnnið sem eftir er í hettuglasinu nær ekki fullum 0,5 ml skammti, skal ekki gefa afganginn. Fargið í staðinn hettuglasinu og öllu magni sem eftir er.
- Ekki má safna afgangsbóluefni úr mörgum hettuglösum.
- Eftir undirbúning skal geyma áfylltar sprautur í kæli eða við stofuhita (2 °C til 25 °C) fyrir lyfjagjöf og verður að gefa innan 6 klukkustunda frá því að stungið var gat á tappa hettuglassins.
- Farga skal blönduðu bóluefninu eftir 6 klst.

Undirbúningur stakra skammta af Kostaive stungulyfsstofni, ördreifunni	
SKREF A. Sjónræn skoðun og hitajafnvægi hettuglasi	
1. Leyfið hettuglasi að ná stofuhita í að minnsta kosti eina klukkustund. Geyma má hettuglös við stofuhita (allt að 25 °C) í allt að 4 klukkustundir fyrir blöndun.	
2. Skoðið hettuglasið sjónrænt með tilliti til mislitunar og stórfelldra galla/skemmda á lokun ílátsins (t.d. brot, glerbrot, lausar hettur, tappa sem vantar o.s.frv.).	
• Hettuglasið á að innihalda hvítt/beinhvítt fast efni.	

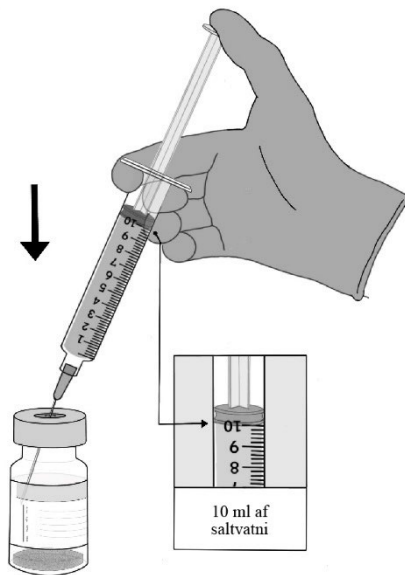
Undirbúningur stakra skammta af Kostaive stungulyfsstofni, ördreiflu

EKKI NOTA ef það er skemmd á ílátinu eða aðrir gallar eru til staðar.

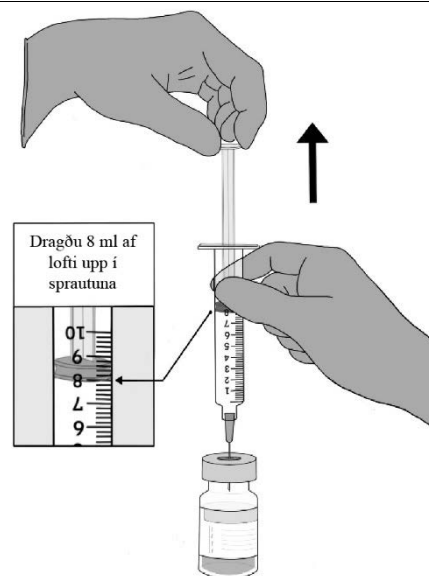
EKKI NOTA ef órofið hettuglas er við stofuhita lengur en 4 klst.

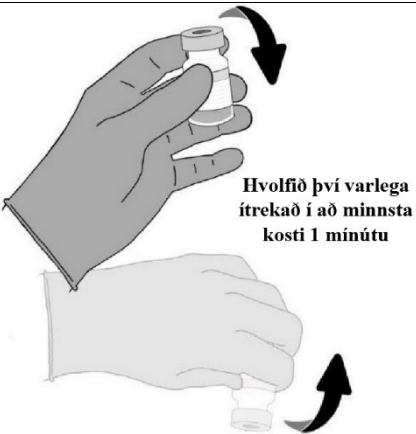
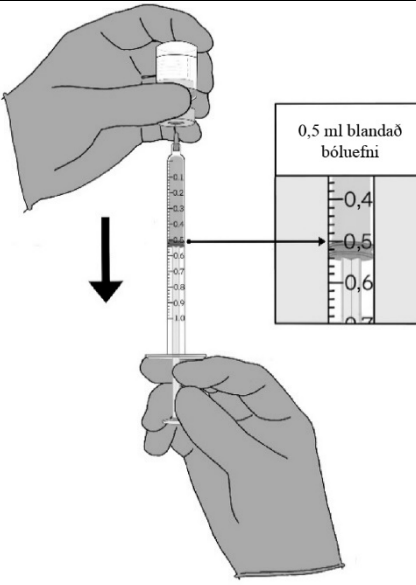
SKREF B. Bæta saltvatni við bóluefni

1. Blöndun skal fara fram strax eftir að hettuglasið hefur náð stofuhita.
2. Takið natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (saltvatn). Notið nýja, sæfða 10 ml sprautu og 23G nál til að draga upp 10 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
3. Fjarlægið smellulok hettuglassins.
4. Notið sprittþurrku á tappann á hettuglasinu.
Til að tryggja að 10 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn sé bætt við, á ekki að fjarlægja sprautuna úr hettuglasinu meðan á skrefum 5-8 stendur.
5. Stingið á tappann með saltvatnssprautunálinni.
 - Skráið dagsetningu og hvenær stungið var í gegnum tappa hettuglassins og hvenær á að farga bóluefninu. (Athugið að bóluefni verður að gefa innan 6 klukkustunda frá því að stungið var gat á tappann.)
6. Bætið helmingnum (5 ml) af 10 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn hægt út í hettuglasið meðfram hliðarveggnum.
7. Jafnið þrýsting hettuglassins með því að draga um það bil 3 ml af lofti úr hettuglasinu í saltvatnssprautuna á meðan nálinni er haldið fyrir ofan vökvann.
8. Fyrir aðra og þriðju íblöndun af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, skal bæta við 2 til 3 ml og beina flæði lausnarinnar á innri vegg hettuglassins með lyfinu.
 - Fylgið eftir hverri viðbót með því að draga loft úr hettuglasinu með því að nota saltvatnssprautuna til að jafna þrýsting hettuglassins. Endurtakið skrefin eftir þörfum þar til búið er að bæta við öllum 10 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Ekki má bæta við meira en 10 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

**SKREF C. Jafnið þrýsting hettuglassins**

1. Eftir að búið er að bæta við natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, skal jafna þrýstinginn áður en nálin er fjarlægð úr hettuglasinu með því að draga loft að 8-ml línunni á tómu saltvatnssprautunni.
2. Gætið þess að stilla stöðu nálarinnar þannig að hún sé fyrir ofan lausnina (til að forðast að draga upp bóluefnið eftir blöndun fyrir misgáning).
3. Fjarlægið tómu saltvatnssprautuna og nálina úr hettuglasinu og fargið.



Undirbúningur stakra skammta af Kostaive stungulyfsstofni, ördreiflu	
SKREF D. Blandið saman og skoðið uppleysta bóluefnið - Hvolfið hettuglasinu gætilega ítrekað í a.m.k. 1 mínútu þar til að fasta efnið er að fullu blandað. - Ekki hrista eða hvirfla. - Forðist froðu- og loftbólumyndun. - Skoðið hettuglasið með bóluefninu sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar. Vökvinn á að vera hvít til beinhvít ópallýsandi dreifa. - EKKI NOTA ef greina má agnir eða mislitun. - Eftir blöndun skal geyma hettuglasið eða áfylltu sprauturnar í kæli eða við stofuhita (2 °C til 25 °C) fyrir lyfjagjöf og verður að gefa það innan 6 klukkustunda frá því að stungið var gat á tappa hettuglassins.	
SKREF E. Undirbúningur sprautu - Eftir að gengið er úr skugga um að engar loftbólur séu til staðar skal draga 0,5 ml af bóluefninu upp með því að nota dauðhreinsaða 1 ml sprautu. - Skráið dagsetninguna og tímann þegar stungið var gat á tappann. - Hver áfyllt sprauta verður notuð fyrir einn skammt. - Geymið áfylltar sprautur í kæli eða við stofuhita (2 °C til 25 °C) fyrir lyfjagjöf. - Nota skal hverja sprautu eins fljótt og auðið er en hana verður að nota innan 6 klst. frá því að fyrst var stungið gat á tappa.	

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1873/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. febrúar 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Kostaive stungulyfsstofn, ördreifa
COVID-19 sa-mRNA bóluefni
zapómeran

2. VIRK(T) EFNI

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 16 skammta sem hver er 0,5 ml.
Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 5 míkrogrömm zapómeran.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Fitu-ATX-126, kólesteról, 1,2-tvístearóýl-sn-glýseró-3-fosfókólín (DSPC), 1,2-dimýristóýl-rac-glýseró-3-metoxýpólýetýlenglýkól-2000 (PEG2000-DMG), súkrósi, kalíumsorbat, natríumklóríð, trómetamól, póloxamer 188.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, ördreifa
20 fjölskammta hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Notkun í vöðva

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið óopnuð hettuglós í frysti við -15 °C til -25 °C. Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.
Eftir blöndun skal geyma bóluefnið við 2 °C til 25 °C og **nota innan 6 klst.**

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1873/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á FJÖLSKAMMTA HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kostaive stungulyfsstofn, ördreifa
COVID-19 sa-mRNA bóluefni
zapómeran

i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í vöðva

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Eftir blöndun, 16 skammtar sem hver er 0,5 ml

6. ANNÆÐ

Förgunardagsetning/tími:

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Kostaive stungulyfsstofn, ördreifa COVID-19 sa-mRNA bóluefni zapómeran

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Kostaive og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Kostaive
3. Hvernig nota á Kostaive
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kostaive
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kostaive og við hverju það er notað

Kostaive er bóluefni sem hjálpar til við að veita fullorðnum einstaklingum 18 ára og eldri vörn gegn COVID-19 af völdum SARS-CoV-2.

Kostaive vinnur með því að undirbúa líkamann til að hann geti varið sig gegn COVID-19. Það inniheldur sameind sem kallast sa-mRNA sem felur í sér leiðbeiningar um gerð afrita af gaddapróteininu. Þetta er prótein á yfirborði SARS-CoV-2 veirunnar sem veiran þarf til að komast inn í frumur líkamans.

Þegar einstaklingur fær bóluefnið munu sumar frumur viðkomandi lesa sa-mRNA leiðbeiningarnar og framleiða tímabundið gaddapróteinið. Ónæmiskerfi viðkomandi mun þá auðkenna próteinið sem framandi og framleiða mótefni og virkja T-frumur (hvít blóðkorn) til að ráðast á það.

Ef viðkomandi kemst í snertingu við SARS-CoV-2 veiruna síðar mun ónæmiskerfi hans þekkja hana og vera tilbúið til að verja líkamann gegn henni.

Þar sem Kostaive inniheldur ekki veiruna til að framleiða ónæmi getur bóluefnið ekki valdið því að þú fái COVID-19.

Notkun þessa bóluefnis skal vera í samræmi við opinberar ráðleggingar.

2. Áður en þér er gefið Kostaive

Ekki má gefa bóluefnið

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins, (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en bóluefnið er notað ef:

- þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð eða öndunarerfiðleika eftir einhverja aðra inndælingu bóluefnis eða eftir að hafa áður verið gefið Kostaive.
- þú ert kvíðin(n) fyrir bólusetningarferlinu eða hefur einhvern tímann fallið í yfirlið eftir nálarstungu.
- þú ert með háan hita eða alvarlega sýkingu, en þó kann að vera að þú getir fengið bólusetningu ef þú ert með vægan hita eða sýkingu í efri öndunarvegi eins og kvef.
- þú ert með blæðingarkvilla, færð auðveldlega mar eða notar lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa.
- þú ert með veiklað ónæmiskerfi vegna sjúkdóms eins og HIV-sýkingu eða lyfs eins og barkstera sem hefur áhrif á ónæmiskerfið.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig eða þú ert ekki viss skal ræða við lækinn, lyfjafræðinginn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Kostaive.

Aukin hættu á hjartavöðvabólgu (bólga í hjartavöðva) og gollurshússbólgu (bólga í slímhúð utan hjarta) er til staðar eftir bólusetningu með öðrum COVID-19 bóluefnum. Þessir sjúkdómar geta komið fram innan nokkurra daga frá bólusetningu og hafa oftast komið fram innan 14 daga. Eftir bólusetningu skalt þú að vera vakandi fyrir einkennum hjartavöðva- og gollurshússbólgu, svo sem mæði, hjartsláttarónotum og verkjum fyrir brjósti, og leita tafarlaust til læknis ef einkennin koma fram.

Börn og unglingar

Kostaive er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um notkun Kostaive hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Kostaive

Látið lækinn eða lyfjafræðinginn vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, eða ef þér hefur nýlega verið gefið annað bóluefni.

Kostaive má gefa samhliða influensubóluefni.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf eða grun um þungun skal leita ráða hjá læknum lyfjafræðingi áður en bóluefnið er notað.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun bóluefnisins á meðgöngu.

Konur með barn á brjósti mega nota Kostaive.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir Kostaive sem taldar eru upp í kafla 4 (Hugsanlegar aukaverkanir) geta tímabundið dregið úr hæfni til aksturs og notkunar véla. Bíðið þar til áhrif bóluefnisins eru horfin áður en þú ekur eða notar vélar.

Kostaive inniheldur kalíum og natríum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust. Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Kostaive

Kostaive er gefið með 0,5 ml stakri inndælingu í vöðva í upphandlegg.

Ef þú hefur áður fengið bólusetningu með COVID-19 bóluefni skal gefa Kostaive að minnsta kosti 5 mánuðum eftir seinasta skammtinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þú hefur einhverjar frekari spurningar um notkun Kostaive.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem **koma örsjaldan fyrir**: geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10.000 einstaklingum

- bráðaofnæmi (skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum þar á meðal öndunarerfiðleikum, þrota, svima, hröðum hjartslætti, svitamyndun og meðvitundarleysi)

Leitaðu **tafarlaust** lækni aðstoðar ef þú finnur fyrir einkennum bráðaofnæmis.

Ræddu við lækni eða hjúkrunarfræðing ef þú færð einhverjar aðrar aukaverkanir. Þær geta meðal annars verið:

Mjög algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- verkur á stungustað
- eymsli á stungustað
- þreytutilfinning (þreyta)
- kuldahrollur
- hiti
- liðverkir
- vöðvaverkir
- höfuðverkur
- svimatilfinning.

Algengar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- niðurgangur
- ógleði
- uppköst
- hersli í húð á stungustað
- bólga á stungustað
- roði á stungustað
- kláði á stungustað.

Sjaldgæfar aukaverkanir: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ofnæmisviðbrögð (ofsakláði og/eða útbrot).

Tíðni ekki þekkt

- lág gildi daufkyrninga (tegund hvítra blóðkorna).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kostaive

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Eftirfarandi upplýsingar um geymslu, fyrningu, notkun og meðhöndlun eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið óopnuð hettuglós í frysti við -15 °C til -25 °C. Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi. Geyma má hettuglós við stofuhita (allt að 25 °C) í allt að 4 klukkustundir fyrir blöndun.

Eftir undirbúning skal geyma blönduð hettuglós með bóluefni eða áfylltar sprautur í kæli eða viðstofuhita (2 °C til 25 °C) fyrir lyfjagjöf og verður að gefa innan 6 klukkustunda frá því að stungið er gat á tappa lyfsins.

Hettuglós sem hafa náð réttu hitastigi er hægt að meðhöndla í herbergisbirtu.

Þegar bóluefnið hefur þiðnað eða verið blandað má ekki frysta það aftur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kostaive inniheldur

- Virka innihaldsefnið er sjálfmagnandi RNA boðefni (sa-mRNA) sem kallast zapómeran.
- Þetta er fjölskammta hettuglas, eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 16 skammta sem hver er 0,5 ml.
- Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 5 míkrogrömm zapómeran, (hjúpað með fitunanóögnum).
- Önnur innihaldsefni eru: dí(pentadekan-8-ýl)-4,4'(((3(dímetýlamínó)própýl)þíó)karbónýl)azandiýl)díbútýrat (ATX-126), kólesteról, 1,2-tvístearóýl-sn-glýseró-3-fosfókólín (DSPC), 1,2-dímýristóýl-rac-glýseró-3-metoxýpólýetýlenglýkól-2000 (PEG2000-DMG), súkrósi, kalíumsorbat, natríumklóríð, trómetamól og póloxamer 188 (inniheldur andoxunarefnið bútýlerað hýdroxýtólúen). Sjá kafla 2 „Kostaive inniheldur kalíum og natríum“

Lýsing á útliti Kostaive og pakkningastærðir

Kostaive er hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft/kaka sem kemur í hettuglasi úr gleri með gúmmítappa og álinnsigli.

Við blöndun er bóluefnið hvít til beinhvít ópallýsandi dreifa (pH: 7,5-8,5). Hvert hettuglas inniheldur 16 skammta sem hver er 0,5 ml.

Pakkningastærð: 20 fjölskammta hettuglós

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi:

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor
Stafford House
Strand Road
Portmarnock

Co. Dublin
D13 WC83
Írland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Stakur 0,5 ml skammtur.

Fyrir einstaklinga sem hafa áður verið bólusettir með COVID-19 bóluefni skal gefa Kostaive að minnsta kosti 5 mánuðum eftir síðasta skammt.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Heilbrigðisstarfsmaður skal undirbúa bóluefnið að viðhafri smitgát til að tryggja að blandaða ördreifan sé smitsæfð.

- AÐEINS skal nota 10 ml af sæfðu natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til blöndunar.

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 16 skammta sem hver er 0,5 ml.

Dragið 0,5 ml af bóluefni í sprautu til notkunar fyrir hvern einstakling.

- Hver skammtur skal innihalda 0,5 ml af blönduðu Kostaive.
- Ef bóluefnismagnið sem eftir er í hettuglasinu nær ekki fullum 0,5 ml skammti, skal ekki gefa afganginn. Fargið í staðinn hettuglasinu og öllu magni sem eftir er.
- Ekki má safna afgangsbóluefni bóluefni úr mörgum hettuglösum.
- Eftir undirbúning skal geyma áfylltar sprautur í kæli eða við stofuhita (2 °C til 25 °C) fyrir lyfjagjöf og verður að gefa 6 klukkustundum frá því að stungið var á hettuglastappann.
- Farga skal blönduðu bóluefninu eftir 6 klst.

Undirbúningur stakra skammta af Kostaive stungulyfsstofni, ördreifufu

SKREF A. Sjónræn skoðun og hitajafnvægi hettuglasa

1. Leyfið hettuglasi að ná stofuhita í að minnsta kosti eina klukkustund. Geyma má hettuglös við stofuhita (allt að 25 °C) í allt að 4 klukkustundir fyrir blöndun.
2. Skoðið hettuglasið sjónrænt með tilliti til mislitunar og stórfelldra galla/skemmda á lokun ílátsins (t.d. brot, glerbrot, lausar hettur, tappa sem vantar o.s.frv.).
 - Hettuglasið á að innihalda hvítt/beinhvítt fast efni.

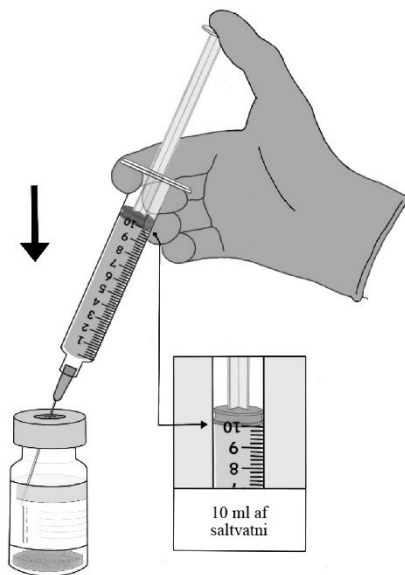
EKKI NOTA ef það er skemmd á ílátinu eða aðrir gallar eru til staðar.

EKKI NOTA ef órofið hettuglas er við stofuhita lengur en 4 klst.

Undirbúningur stakra skammta af Kostaive stungulyfsstofni, ördreiflu

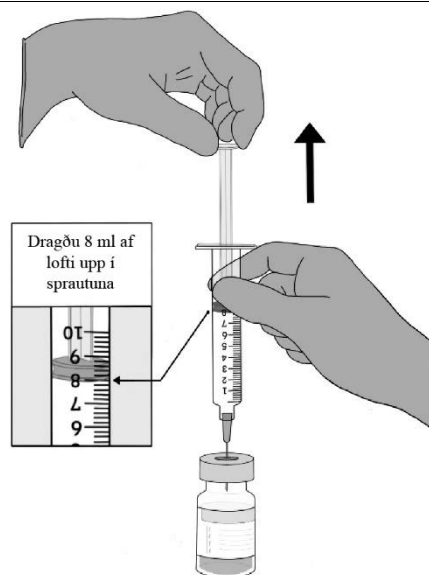
SKREF B. Bæta saltvatni við bóluefni

1. Blöndun skal fara fram strax eftir að hettuglassið hefur náð stofuhita.
2. Takið natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (saltvatn). Notið nýja, sæfða 10 ml sprautu og 23G nál til að draga upp 10 ml af natriumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
3. Fjarlægið smellulok hettuglassins.
4. Notið sprittþurrku á tappann á hettuglasinu.
Til að tryggja að 10 ml af natriumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn sé bætt við, á ekki að fjarlægja sprautuna úr hettuglasinu meðan á skrefum 5-8 stendur.
5. Stingið á tappann með saltvatnssprautunálinni.
 - Skráið dagsetningu og hvenær stungið var í gegnum tappa hettuglassins og hvenær á að farga bóluefninu. (Athugið að bóluefni verður að gefa innan 6 klukkustunda frá því að stungið var gat á tappann.)
6. Bætið helmingnum (5 ml) af 10 ml af natriumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn hægt út í hettuglassið meðfram hliðarveggnum.
7. Jafnið þrýsting hettuglassins með því að draga um það bil 3 ml af lofti úr hettuglasinu í saltvatnssprautuna á meðan nálinni er haldið fyrir ofan vökvann.
8. Fyrir aðra og þriðju íblöndun af natriumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, skal bæta við 2 til 3 ml og beina flæði lausnarinnar á innri vegg hettuglassins með lyfinu.
 - Fylgið eftir hverri viðbót með því að draga loft úr hettuglasinu með því að nota saltvatnssprautuna til að jafna þrýsting hettuglassins. Endurtakið skrefin eftir þörfum þar til búið er að bæta við öllum 10 ml af natriumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Ekki má bæta við meira en 10 ml af natriumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.



SKREF C. Jafnið þrýsting hettuglassins

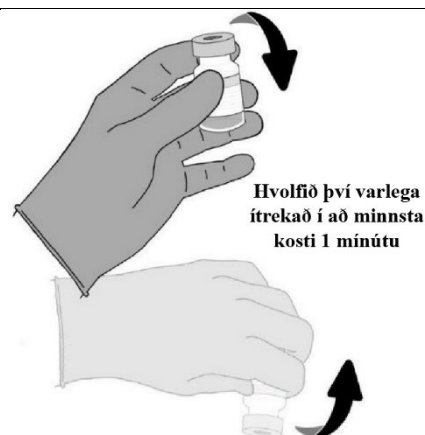
1. Eftir að búið er að bæta við natriumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, skal jafna þrýstinginn áður en nálin er fjarlægð úr hettuglasinu með því að draga loft að 8-ml línunni á tómu saltvatnssprautunni.
2. Gætið þess að stilla stöðu nálarinnar þannig að hún sé fyrir ofan lausnina (til að forðast að draga upp bóluefnið eftir blöndun fyrir misgáning).
3. Fjarlægið tómu saltvatnssprautuna og nálina úr hettuglasinu og fargið.



Undirbúningur stakra skammta af Kostaive stungulyfsstofni, ördreiflu

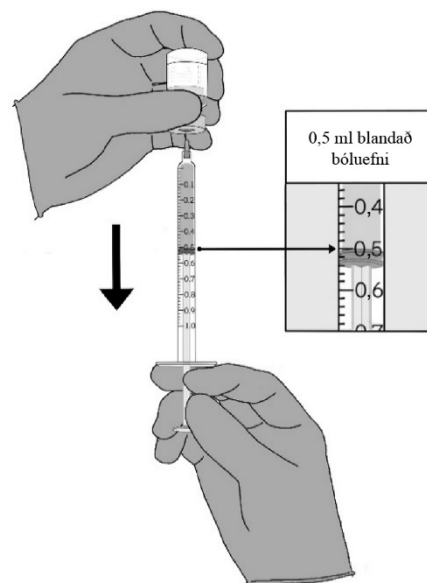
SKREF D. Blandið saman og skoðið uppleysta bóluefnið

1. Hvolfið hettuglasinu gætilega ítrekað í a.m.k. 1 mínútu þar til að fasta efnið er að fullu blandað.
 - Ekki hrista eða hvirfla.
 - Forðist froðu- og loftbólumyndun.
2. Skoðið hettuglasið með bóluefninu sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar. Vökvinn á að vera hvít til beinhvít ópallýsandi dreifa.
 - EKKI NOTA ef sjá má agnir eða mislitun.
3. Eftir blöndun skal geyma hettuglasið eða áfylltu sprauturnar í kæli eða við stofuhita (2 °C til 25 °C) fyrir lyfjagjöf og verður að gefa það innan 6 klukkustunda frá því að stungið var gat á tappa hettuglassins.



SKREF E. Undirbúningur sprautu

1. Eftir að gengið er úr skugga um að engar loftbólur séu til staðar skal draga 0,5 ml af bóluefninu upp með því að nota dauðhreinsaða 1 ml sprautu.
2. Gangið úr skugga um að loftbólur séu ekki til staðar.
3. Skráið dagsetninguna og tímann þegar stungið var gat á tappann.
 - Hver áfyllt sprauta verður notuð fyrir einn skammt.
 - Geymið áfylltar sprautur í kæli eða við stofuhita (2 °C til 25 °C) fyrir lyfjagjöf.
 - Nota skal hverja sprautu eins fljótt og auðið er en hana verður að nota innan 6 klst. frá því að fyrst var stungið gat á tappann.



Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.