

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kostaive poeder voor dispersie voor injectie
COVID-19 sa-mRNA-vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon met meerdere doses en moet vóór gebruik worden gereconstitueerd.

Eén injectieflacon bevat 16 doses van 0,5 ml na reconstitutie met 10 ml steriele 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,5 ml) bevat 5 microgram zapomeran, een COVID-19 zelfversterkend ‘boodschapper’-RNA (sa-mRNA) (ingekapseld in lipide nanodeeltjes).

Zapomeran is een enkelstrengs 5’-*capped* sa-mRNA-replicon, geproduceerd met behulp van een celvrije *in-vitro*-transcriptie van de overeenkomstige DNA-templates, die codeert voor een replicase en de spike-glycoproteïne van de voorouderlijke stam van SARS-CoV-2 met D614G-mutatie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor dispersie voor injectie

Witte tot gebroken witte gelyofiliseerde cake of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kostaive is geïndiceerd voor actieve immunisatie om COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2 te voorkomen bij personen van 18 jaar en ouder.

Het gebruik van dit vaccin moet in overeenstemming zijn met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Een enkele dosis van 0,5 ml.

Voor personen die eerder met een COVID-19-vaccin zijn gevaccineerd, moet Kostaive ten minste 5 maanden na de meest recente dosis worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde volwassenen

Aanvullende doses kunnen worden toegediend aan personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn in overeenstemming met officiële aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Kostaive bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij oudere personen ≥ 60 jaar.

Wijze van toediening

Kostaive moet na reconstitutie intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Voorkeursplaats voor de intramusculaire injectie is de deltaspier van de bovenarm.

Het wordt aanbevolen een naald te gebruiken met een lengte die geschikt is voor intramusculaire injectie.

Het vaccin mag niet intravasculair, subcutaan of intradermaal geïnjecteerd worden.

Het vaccin mag niet worden gemengd met andere vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit.

Voor voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden voor en na toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies over reconstitutie van het vaccin vóór toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid en anafylaxie

Er zijn gevallen van overgevoeligheid, waaronder anafylaxie, gemeld bij Kostaive (zie rubriek 4.8). Passende medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn in geval van een anafylactische reactie na toediening van het vaccin.

Het wordt aanbevolen om na de vaccinatie ten minste 15 minuten nauwlettend te observeren. Er mag geen verdere dosis van het vaccin worden gegeven aan degenen die anafylaxie hebben ervaren na een eerdere dosis Kostaive.

Myocarditis en pericarditis

Een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis is waargenomen na vaccinatie met enkele andere COVID-19-vaccins. Deze aandoeningen kunnen zich binnen een paar dagen ontwikkelen en treden voornamelijk binnen 14 dagen op. Ze zijn vaker waargenomen bij jongere mannen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Ontvangers van het vaccin (inclusief ouders of verzorgers) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als ze symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen optreden in verband met vaccinatie als psychogene reactie op de naaldinjectie. Er moeten procedures zijn om letsel door flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen met acute ernstige ziekte die gepaard gaat met koorts of een acute infectie. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of laaggradige koorts hoeft de vaccinatie niet uitgesteld te worden.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Net als bij andere intramusculaire injecties moet het vaccin met voorzichtigheid worden toegediend aan personen die een antistollingsbehandeling krijgen of aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat bij deze personen bloeding of blauwe plekken kunnen optreden na een intramusculaire toediening.

Personen met een verzwakt immuunsysteem

De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen met een bekende diagnose van het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of personen die behandeling met immunosuppressiva krijgen (zie rubriek 5.1). De werkzaamheid van Kostaive kan lager zijn bij immuungecompromitteerde personen.

Beperkingen van de doeltreffendheid van het vaccin

Zoals bij elk vaccin is het mogelijk dat vaccinatie met Kostaive niet alle gevaccineerden beschermt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

Hulpstoffen met bekend effect

Kalium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “kaliumvrij” is.

Natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdige toediening van Kostaive met andere vaccins is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Kostaive bij zwangere vrouwen.

Resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Toediening van Kostaive tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en foetus.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op de met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht, aangezien de systemische blootstelling aan Kostaive van de borstvoeding gevende vrouw verwaarloosbaar is. Kostaive kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kostaive heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige van de in rubriek 4.8 vermelde bijwerkingen kunnen echter tijdelijk de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Primaire vaccinatierreeks

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$) na dosis 1 of dosis 2 zijn pijn op de injectieplaats (49,1%), gevoeligheid op de injectieplaats (49,0%), vermoeidheid (42,3%), hoofdpijn (35,4%), myalgie (30,1%), koude rillingen (28,5%), artralgie (27,2%), duizeligheid (20,1%) en pyrexie (10,8%). De meeste bijwerkingen waren licht van intensiteit en verdwenen binnen een paar dagen na de vaccinatie. Er werd één geval van anafylaxie gemeld in verband met Kostaive (zie rubriek 4.4).

Boosterdosis

Het algemene veiligheidsprofiel voor deelnemers die een boosterdosis Kostaive kregen was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd gezien na 2 doses (primaire vaccinatieserie).

Tabel met lijst van bijwerkingen

Het onderstaande veiligheidsprofiel is gebaseerd op gegevens uit 2 klinische onderzoeken:

- Onderzoek ARCT-154-01, uitgevoerd ter beoordeling van de veiligheid, immunogeniciteit en werkzaamheid van een regime met 2 doses van Kostaive, bij deelnemers van 18 jaar en ouder die ten minste één dosis Kostaive kregen (N=8.807).
- Onderzoek ARCT-154-J01, uitgevoerd om de veiligheid en immunogeniciteit voor boosterimmunisatie te beoordelen. In dit onderzoek werd een enkele dosis Kostaive toegediend aan deelnemers van 18 jaar of ouder (N=420) die eerder 3 doses van goedgekeurde COVID-19 mRNA-vaccins hadden ontvangen, ten minste 3 maanden voorafgaand aan inschrijving.

Bijwerkingen die werden waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden vermeld volgens de volgende frequentiecategorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (bijv. huidauitslag, urticaria, allergische dermatitis, type IV-overgevoeligheid) Anafylaxie	Soms Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid	Ze er vaak Ze er vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Misselijkheid Braken	Vaak Vaak Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie Myalgie	Ze er vaak Ze er vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats Gevoeligheid op de injectieplaats Vermoeidheid/malaise Koude rillingen Pyrexie Zwelling op de injectieplaats Verharding op de injectieplaats Erytheem op de injectieplaats Pruritus op de injectieplaats	Ze er vaak Ze er vaak Ze er vaak Ze er vaak Ze er vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het geval van een overdosis wordt monitoring van vitale functies en mogelijke symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, COVID-19-vaccins, RNA-gebaseerd vaccin, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

Kostaive is samengesteld uit een zelfversterkend mRNA dat codeert voor het spike-eiwit van SARS-CoV-2, ingekapseld in lipide nanodeeltjes. Het zelfversterkende mRNA is ontworpen om extra kopieën van mRNA te produceren binnen de gastheercellen na de intramusculaire injectie, om een verbeterde expressie van het spike-eiwitantigeen te bereiken. Dit leidt tot neutraliserende antilichaam- en cellulaire immuunreacties op het spike-antigeen, wat bijdraagt aan de bescherming tegen COVID-19. Het zelfversterkend proces van mRNA is van voorbijgaande aard en genereert geen infectieuze deeltjes.

Klinische werkzaamheid

Onderzoek ARCT-154-01 was een gerandomiseerd, gecontroleerd, waarnemer-blind, klinisch onderzoek in meerdere centra dat werd uitgevoerd bij deelnemers van 18 jaar en ouder in Vietnam op een moment waarop de dominante variant delta was.

De werkzaamheid werd beoordeeld in de mITT-analyseset, waaronder 15.458 deelnemers, 7.762 in de Kostaive (zapomeraan)-groep en 7.696 in de placebogroep.

Randomisatie werd gestratificeerd naar leeftijd (< 60 of ≥ 60 jaar) en, voor deelnemers < 60 jaar, naar risico op ernstige COVID-19 (die met astma, kanker, cerebrovasculaire ziekte, chronische nier-/lever-/longziekte, cystische fibrose, diabetes mellitus type 1 of 2, cardiovasculaire aandoeningen, psychische aandoeningen, roken, longfibrose, syndroom van Down, obesitas, sikkelcelziekte of stoornis in middelengebruik). Alle deelnemers ≥ 60 jaar werden geacht een hoog risico op ernstige COVID-19 te hebben. Van de deelnemers die Kostaive kregen, had 5,5% ($n=485$) significante onderliggende medische aandoeningen, waaronder hart- en vaatziekten, diabetes, obesitas, leveraandoeningen, chronische obstructieve longziekte (COPD) en astma. Het onderzoek sloot deelnemers uit die immuungecompromiteerd waren, waaronder diegenen met een bekende diagnose van het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of die immunosuppressieve medicatie gebruiken, en diegenen die een eerdere klinische of microbiologische diagnose van COVID-19 hadden.

Deelnemers met reeds bestaande acute of chronische medische aandoeningen, waaronder deelnemers met bekende infectie met hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV), kwamen in aanmerking voor inclusie.

Demografische en baselinekenmerken waren vergelijkbaar tussen groepen voor personen in de 2 leeftijdscohorten en per risicogroep. Van alle deelnemers die Kostaive kregen, was 49% man en 51% was vrouw, 99,6% was Aziatisch en 0,4% werd respectievelijk beschreven als “anders” voor ras. Op het moment van vaccinatie was de gemiddelde leeftijd van de populatie 46,4 jaar (leeftijdsbereik 18-89 jaar).

Het algehele primaire werkzaamheidseindpunt was vaccinwerkzaamheid (VE), gedefinieerd als het eerste optreden van virologisch bevestigde, in het protocol gedefinieerde COVID-19 met aanvang tussen dag 36 (7 dagen na dosis 2) en dag 92, inclusief.

Voor deelnemers zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie voorafgaand aan 7 dagen na dosis 2, was de werkzaamheid van het vaccin tegen bevestigde COVID-19 dat ten minste 7 dagen na dosis 2 optrad 56,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 48,8% tot 63,4%). Het aantal gevallen van COVID-19 was 200 en 440 in respectievelijk de Kostaive- en placebogroep. Op het moment van de primaire werkzaamheidsanalyse werden deelnemers gevolgd voor symptomatische COVID-19 voor in totaal 1.146 persoonsjaren voor Kostaive en in totaal 1.120 persoonsjaren in de placebogroep.

De informatie met betrekking tot de beoordeling van de algehele werkzaamheid van het vaccin is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2 Werkzaamheid van het vaccin tegen virologisch bevestigde, in het protocol gedefinieerde COVID-19 tussen dag 36 en dag 92 – aangepaste ‘intent-to-treat’- (mITT-) populatie

Subgroep	Kostaive	Placebo	VE % (95%-BI) ^a
Alle deelnemers			
N	7.762	7.696	56,7 (48,8 – 63,4)
Aantal bevestigde COVID-19-gevallen, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Tijd van toezicht ^b (persoonsjaren)	1.146,2	1.120,2	
Gezond ≥ 18 tot < 60 jaar			
N	3.882	3.896	49,8 (37,8 – 59,5)
Aantal bevestigde COVID-19-gevallen, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Tijd van toezicht ^b (persoonsjaren)	572,1	566,1	
Met risico ≥ 18 tot < 60 jaar			
N	2.519	2.471	69,7 (57,6 – 78,3)
Aantal bevestigde COVID-19-gevallen, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	
Tijd van toezicht ^b (persoonsjaren)	372,9	359,5	
≥ 60 jaar			
N	1.361	1.329	53,5 (26,8 – 70,5)
Aantal bevestigde COVID-19-gevallen, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Tijd van toezicht ^b (persoonsjaren)	201,2	194,5	

Afkortingen: BI, betrouwbaarheidsinterval; COVID-19, coronavirusziekte 2019; HR, risicoverhouding; N, aantal deelnemers met risico; n, aantal deelnemers met gemelde casus; RR, relatief risico; SARS-CoV-2, ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2; VE, werkzaamheid van het vaccin.

- mITT, aangepaste *intent-to-treat* (omvat alle deelnemers die alle volgens het protocol vereiste doses studievaccin (Kostaive of placebo) hebben ontvangen tot aan het evaluatiemoment, en die geen bewijs hebben van SARS-CoV-2 infectie op dag 1 of tot 7 dagen na de 2e vaccinatie in het onderzoek).

- ‘Met Risico’ werd gedefinieerd als personen met een hoger risico op het ontwikkelen van ernstige COVID-19.

^a VE wordt berekend door 1-HR uit cox-regressie aangepast voor risicogroep en regio van het onderzoekscentrum, of 1-RR wanneer het aantal bevestigde gevallen 0 is in de Kostaive-groep.

^b De surveillancetijd verwijst naar de totale persoonstijd in jaren met risico voor het gegeven eindpunt.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19

De werkzaamheid van Kostaive voor de preventie van virologisch bevestigde ernstige COVID-19, waaronder overlijden, is beoordeeld (tabel 3). Ernstige COVID-19 bestond uit een van de volgende: ademhalingsfrequentie ≥ 30 per minuut, hartslag ≥ 125 per minuut, zuurstofsaturatieniveau (SpO₂) $\leq 93\%$ op kamerlucht op zeeniveau of arteriële gedeeltelijke zuurstofdruk (PO₂)/fractionele ingeademde zuurstof (FiO₂) < 300 mm Hg, respiratoir falen (gedefinieerd als het nodig hebben van zuurstof met hoge flow, niet-invasieve beademing, mechanische beademing of extracorporele membraanoxygenatie (ECMO), shock (gedefinieerd als systolische bloeddruk < 90 mm Hg, diastolische bloeddruk < 60 mm Hg, of noodzaak voor vasopressoren), significante acute nier-, lever, of neurologische disfunctie, opname op een intensivereafdeling, overlijden. Het eindpunt was het eerste optreden van bevestigde, door het protocol gedefinieerde ernstige COVID-19 met aanvang tussen dag 36 en 92, inclusief.

Tabel 3 Werkzaamheid van het vaccin tegen virologisch bevestigde, door het protocol gedefinieerde ernstige COVID-19 tussen dag 36 en dag 92 – aangepaste ‘intent-to-treat’- (mITT-) populatie

Subgroep	Kostaive	Placebo	VE % (95%-BI) ^a
Alle deelnemers			
N	7.762	7.696	

Aantal bevestigde COVID-19-gevallen, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	95,3 (80,5-98,9)
Tijd van toezicht ^b (persoonsjaren)	1.162,9	1.154,7	
Gezond ≥ 18 tot < 60 jaar			
N	3.882	3.896	100,0 (NI)
Aantal bevestigde COVID-19-gevallen, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Tijd van toezicht ^b (persoonsjaren)	582,7	585,8	
Met risico ≥ 18 tot < 60 jaar			
N	2.519	2.471	89,5 (16,8-98,7)
Aantal bevestigde COVID-19-gevallen, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Tijd van toezicht ^b (persoonsjaren)	376,9	370,9	
≥ 60 jaar			
N	1.361	1.329	94,4 (58,2-99,3)
Aantal bevestigde COVID-19-gevallen, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	
Tijd van toezicht ^b (persoonsjaren)	203,4	197,9	

Afkortingen: BI, betrouwbaarheidsinterval; COVID-19, coronavirusziekte 2019; HR, risicoverhouding; N, aantal deelnemers met risico; n, aantal deelnemers met gemelde casus; NE, niet te schatten; RR, relatief risico; SARS-CoV-2, ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2; VE, vaccinwerkzaamheid.

- mITT, aangepaste *intent-to-treat* (inclusief alle deelnemers die alle in het protocol vereiste doses van het onderzoeksvaccin (Kostaive of placebo) kregen tot het evaluatietijdstip, en die geen bewijs hebben van SARS-CoV-2-infectie op dag 1 of tot 7 dagen na de 2e vaccinatie in het onderzoek)

^a VE wordt berekend door 1-HR uit cox-regressie aangepast voor risicogroep en regio van het onderzoekscentrum, of 1-RR wanneer het aantal bevestigde gevallen 0 is in de Kostaive-groep.

^b De surveillancetijd verwijst naar de totale persoonstijd in jaren met risico voor het gegeven eindpunt.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder na de boosterinjectie

De beoordeling van immunogeniciteit toegediend als een boosterinjectie is gebaseerd op de resultaten van onderzoek ARCT-154-J01, uitgevoerd in Japan, waarbij de immuunrespons die volgde op een boosterinjectie Kostaive (zapomeraan) werd vergeleken met die van het controlevaccin (tozinameran, BNT162b2) bij volwassen personen die eerder de primaire vaccinatieserie en 1 boosterinjectie met toegelaten COVID-19 mRNA-vaccins kregen. In dit onderzoek werd immunogeniciteit beoordeeld met behulp van een virusneutralisatietest tegen de voorouderlijke SARS-CoV-2-stam en de Omicron BA.4/5-variant.

De primaire doelstelling van onderzoek ARCT-154-J01 was het aantonen van de non-inferioriteit van Kostaive in vergelijking met het controlevaccin in termen van de verhouding van geometrisch gemiddelde antilichaamtiter (GMT's) en het verschil in seroresponspercentages (SRR) tegen de voorouderlijke SARS-CoV-2-stam op dag 29 na vaccinatie. In het geval de non-inferioriteit is aangetoond voor de voorouderlijke stam, zouden vergelijkbare tests worden uitgevoerd voor de Omicron BA.4/5-variant. Wanneer de tweede non-inferioriteit is aangetoond, werd de superioriteit van Kostaive versus het controlevaccin voor de Omicron BA.4/5-variant getest. Aanvullende testen van GMT's tot maximaal 6 maanden werden uitgevoerd om de duur van de antilichaamrespons te beoordelen.

In totaal werden 828 deelnemers ingeschreven in het onderzoek en gerandomiseerd (1:1) naar de Kostaive-groep en de groep met het controlevaccin. Op het moment van vaccinatie was de gemiddelde leeftijd 48 jaar (leeftijd 18-77 jaar). Van de 828 deelnemers die werden gerandomiseerd en het onderzoeksvaccin kregen, werden 759 deelnemers opgenomen in per-protocolset 1 (PPS-1), de analyseset voor het primaire immunogeniciteitseindpunt.

De resultaten van onderzoek ARCT-154-J01 worden weergegeven in tabel 4. In vergelijking met het controlevaccin liet Kostaive één maand na vaccinatie non-inferioriteit tegen de voorouderlijke SARS-CoV-2-stam zien en superioriteit tegen de Omicron BA.4/5-variant. De immunogeniciteitsgegevens op de langere termijn toonden aan dat neutraliserende antilichamen persisteerden, waarbij 3 en 6 maanden na vaccinatie voor beide stammen voor Kostaive ongeveer 2 maal hogere GMT's werden gedetecteerd ten opzichte van het controlevaccin.,

Tabel 4 Samenvatting van de immuunrespons tegen voorouderlijke stam van SARS-CoV-2-en de Omicron BA.4/5-variant tot maximaal 6 maanden na toediening van de booster dosis

Stam	Tijdpunt Eindpunt	GMT / SRR (95%-BI)				GMT ratio / SRR verschil (95%-BI)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Vergelijkend middel*	
Voorouderlijke stam (Wuhan-Hu-1)	Prevaccinatie GMT	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78, 1,13)
	1 maand GMT	385	5 641 (4.321, 7.363)	374	3 934 (2.993, 5.169)	1,43 ^b (1,26, 1,63)
	1 maand SRR	385	65,2 (60,2, 69,9)	374	51,6 (46,4, 56,8)	13,6 ^b (6,8; 20,5)
	3 maanden GMT	369	5.928 (5.414, 6.491)	356	2.899 (2.648, 3.175)	2,04 ^c (1,80, 2,32)
	6 maanden GMT	332	4119 (3.723, 4.557)	313	1861 (1.667, 2.078)	2,21 ^c (1,91, 2,57)
Omicron BA.4/5	Prevaccinatie GMT	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71, 1,26)
	1 maand GMT	385	2.551 (1.687, 3.859)	374	1.958 (1.281, 2.993)	1,30 ^d (1,07, 1,58)
	1 maand SRR	385	69,9 (65,0, 74,4)	374	58,0 (52,8, 63,1)	11,6 ^d (4,9; 18,3)
	3 maanden GMT	369	1.892 (1646, 2175)	356	888 (764, 1031)	2,13 ^c (1,74, 2,61)
	6 maanden GMT	332	1.119 (960, 1.305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78, 2,86)

Afkortingen: BI, betrouwbaarheidsinterval; GMT, geometrisch gemiddelde titer; SARS-CoV-2, ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus; SRR, seroresponspercentage.

- De log-getransformeerde titerwaarde van neutraliserende antilichamen voor dag 29 (1 maand) werd geanalyseerd aan de hand van het model Analyse van covariantie (ANCOVA). Geslacht en periode van laatste (3e) vaccinatie (< 5 maanden, ≥ 5 maanden) werden gebruikt als factoren zoals vooraf gespecificeerd in het protocol. GMT's bij de baseline, bij 3 en 6 maanden zijn niet aangepast.

- Als een gemeten antilichaamtiter onder de ondergrens van de kwantificering ligt, werd de waarde berekend als 1/2 van de kwantificeringslimiet.

- Serorespons wordt gedefinieerd als ten minste een 4-voudige toename van post-booster neutraliserende antilichaamtiter van de titer bij de baseline of van de helft van de ondergrens van kwantificering indien niet detecteerbaar bij de baseline.

^a N = aantal deelnemers met geldige assayresultaten voor de specifieke assay op het gegeven bemonsteringstijdstip.

^b Er werd voldaan aan vooraf gespecificeerde criteria voor non-inferioriteit: de ondergrens van 95%-BI voor de verhouding van GMT's (Kostaive/controlevaccin) overschrijdt 0,67 en de ondergrens van 95%-BI voor het verschil in SRR's (Kostaive minus controlevaccin) overschrijdt -10%. Superioriteitstest voor de voorouderlijke stam was niet vooraf gespecificeerd. Analyse werd uitgevoerd in de PPS-1.

^c Analyse werd uitgevoerd in de PPS-1-ic, een gewijzigde versie van PPS-1 waarin deelnemers met een positieve nucleocapside-antilichaamtest werden uitgesloten van alle daaropvolgende immunogeniciteitsanalyses.

^d Er werd voldaan aan vooraf gespecificeerde criteria voor zowel non-inferioriteit als superioriteit. Superioriteitscriteria: de ondergrens van 95%-BI voor GMT-ratio overschrijdt 1,0, en de ondergrens van 95%-BI voor SRR-verschil overschrijdt 0%. Analyse werd uitgevoerd in de PPS-1.

* Controlevaccin: tozinameran (BNT162b2)

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kostaive in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten ter preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Algemene toxiciteit

Er werd een algemeen toxiciteitsonderzoek uitgevoerd met Kostaive bij konijnen (intramusculaire toediening van in totaal 3 doses, elk hoger dan de menselijke dosis, eenmaal per 2 weken).

Voorbijgaande stijgingen in gemiddelde lichaamstemperatuur (verhogingen tot ~1,7 °C), veranderingen in laboratoriumtests (erytroïde veranderingen die overeenkomen met verminderde erythropoëse secundair aan ontsteking, minimaal of licht verminderd aantal bloedplaatjes, minimaal verhoogd aantal neutrofielen en/of monocysten, licht of matig verhoogd fibrinogeen, en minimaal verhoogde globuline en/of minimaal verlaagde serumalbumine en toename van serumcytokinen), evenals ontstekingsbevindingen in de milt en lymfeklieren (verhoogde lymfocyten-cellulariteit), die overeenkomen met een ontstekingsreactie, werden waargenomen.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Er zijn geen genotoxiciteits- en carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd. De componenten van het vaccin (lipiden en mRNA) hebben naar verwachting geen genotoxisch potentieel.

Reproductietoxiciteit

Bij konijnen werd reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit onderzocht in een gecombineerd onderzoek naar de vruchtbaarheid, embryofoetale en postnatale ontwikkeling, waarbij vrouwelijke konijnen intramusculair gevaccineerd werden voorafgaand aan de paring en tijdens de dracht (waarbij, in de periode van dag 28 voorafgaand aan de paring tot aan zwangerschapsdag 28, 5 doses vaccin werden toegediend die elk hoger waren dan de menselijke dosis). SARS-CoV-2 neutraliserende antilichaamresponsen waren aanwezig bij moederdieren vanaf vóór de paring tot het einde van het onderzoek op dag 28 van de zwangerschap evenals in foetus en nakomelingen, wat duidt op overdracht van de maternale antilichamen via de placenta.

Er werden geen vaccingerelateerde effecten waargenomen op de vrouwelijke vruchtbaarheid, op de ontwikkeling van het embryo en de foetus of op postnatale groei en ontwikkeling. Er zijn geen gegevens over Kostaive beschikbaar wat betreft uitscheiding in moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Di(pentadecan-8-yl)-4,4'-((((3-(dimethylamino)propyl)thio)carbonyl)azanediyl)dibutyrat (ATX-126)
Cholesterol
1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)
1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleen-2000 (PEG2000-DMG)
Sucrose
Kaliumsorbaat
Natriumchloride
Trometamol
Poloxameer 188 (bevat de antioxidant gebutyleerde hydroxytolueen)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit vaccin niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar bij -15 °C tot -25 °C.

Injectieflacons kunnen bij kamertemperatuur (tot 25 °C) worden bewaard gedurende maximaal 4 uur vóór reconstitutie.

Gereconstitueerd geneesmiddel

Na bereiding moet de gereconstitueerde injectieflacon worden bewaard onder gekoelde omstandigheden of bij kamertemperatuur (2 °C tot 25 °C) voorafgaand aan toediening en moet worden toegediend binnen 6 uur na het eerste aanprikken van de stop van de injectieflacon.

Eenmaal ontdooid of gereconstitueerd mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij 2 °C tot 25 °C en omvat het vervoer gedurende deze tijd. Vanuit microbiologisch oogpunt kan het product, zodra de stop van de injectieflacon is aangeprikt voor reconstitutie van het vaccin, maximaal 6 uur worden bewaard in de koelkast of bij kamertemperatuur (2 °C tot 25 °C). Andere bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Het gereconstitueerde vaccin moet na 6 uur worden afgevoerd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -15 °C tot -25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na het ontdooien en reconstitueren, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een injectieflacon (type I-glas) met een stop (broombutylrubber) en een plastic flip-off-dop met verzegeling (aluminium krimp).

Elke injectieflacon met meerdere doses bevat 16 doses van 0,5 ml; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootte: 20 injectieflacons met meerdere doses.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hanteringsinstructies

Het vaccin moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met behulp van aseptische technieken om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

Gebruik voor de reconstitutie UITSLUITEND 10 ml steriele 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of equivalent.

Na reconstitutie is het vaccin een witte tot gebroken witte opaalachtige suspensie (pH: 7,5-8,5); osmolaliteit: 300-400 mOsm/kg.

Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 16 doses van 0,5 ml.

Zuig 0,5 ml vaccin op in spuit voor individueel gebruik.

- Elke dosis moet 0,5 ml gereconstitueerde dispersie voor injectie bevatten.
- Als de resterende hoeveelheid vaccin in de injectieflacon niet voldoende is voor een volledige dosis van 0,5 ml, dien de rest dan niet toe. Voer in plaats daarvan de injectieflacon en het resterende volume af.
- Overtollig vaccin uit meerdere injectieflacons niet samenvoegen.
- Na bereiding moeten de gevulde spuiten vóór toediening (inclusief het vervoer gedurende deze tijd) in de koelkast of bij kamertemperatuur (2 °C tot 25 °C) worden bewaard en moeten ze binnen 6 uur na het eerste aanprikken van de stop van de injectieflacon worden toegediend.
- Het gereconstitueerde vaccin moet na 6 uur worden afgevoerd.

Bereiding van individuele doses Kostaive-poeder voor dispersie voor injectie	
STAP A. Visuele inspectie en temperatuurevenwicht van injectieflacons 1. Laat de injectieflacon minstens één uur op kamertemperatuur komen. Injectieflacons kunnen voorafgaand aan reconstitutie gedurende maximaal 4 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C) worden bewaard. 2. Inspecteer de verpakking visueel op verkleuring en grove defecten/schade aan de sluiting (bijv. breuken, glasdeeltjes, losse doppen, ontbrekende stoppen, enz.). • De injectieflacon moet een witte tot gebroken witte vaste stof bevatten. NIET GEBRUIKEN als de verpakking beschadigd is of andere gebreken vertoont. NIET GEBRUIKEN als de niet-aangeprikte injectieflacon langer dan 4 uur op kamertemperatuur is.	

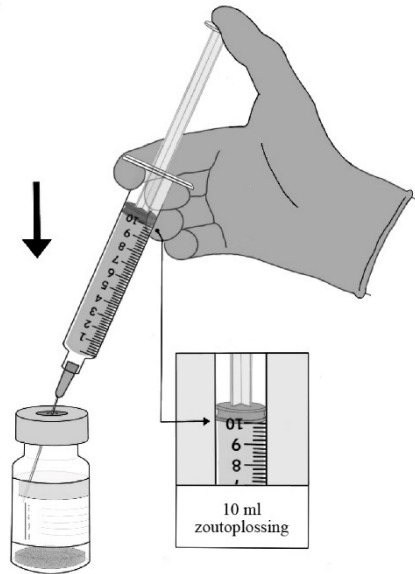
Bereiding van individuele doses Kostaive-poeder voor dispersie voor injectie

STAP B. Toevoeging van zoutoplossing aan vaccin

1. Reconstitutie moet onmiddellijk na volledige temperatuurstabilisering plaatsvinden.
2. Zorg voor 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (zoutoplossing). Gebruik een nieuwe steriele 10-ml spuit en 23G naald om 10 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie op te trekken.
3. Verwijder de flip-off-dop van de injectieflacon.
4. Gebruik een alcoholdoekje op de stop van de injectieflacon.

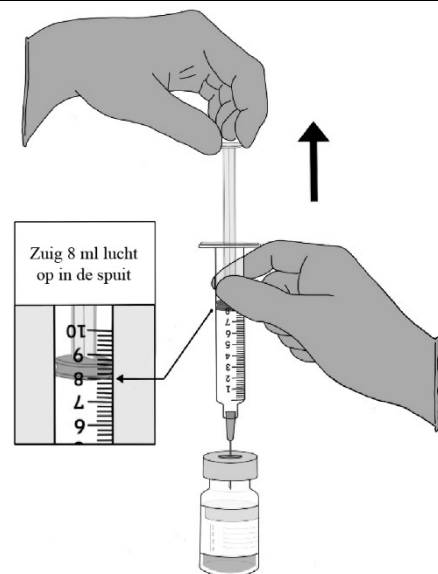
Om ervoor te zorgen dat 10 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie wordt toegevoegd, mag de spuit tijdens stap 5 tot 8 niet uit de injectieflacon worden verwijderd.

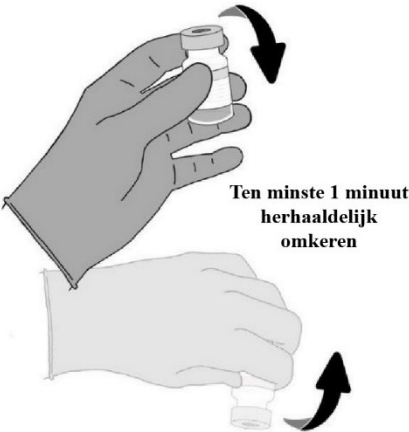
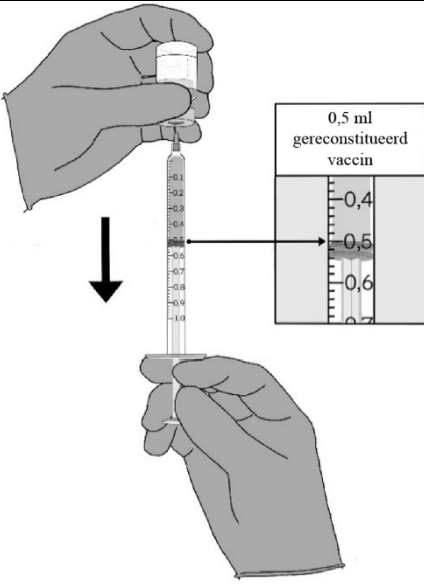
5. Prik de stop aan met de naald van de spuit met zoutoplossing.
 - Noteer de datum en het tijdstip van de eerste keer aanprikken van de stop en het tijdstip waarop het vaccin moet worden afgevoerd. (Houd er rekening mee dat het vaccin binnen 6 uur na dit aanprikken van de stop moet worden toegediend.)
6. Voeg langzaam de helft (5 ml) van de 10 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie langs de zijwand toe aan de injectieflacon.
7. Verdeel de druk in de injectieflacon door ongeveer 3 ml lucht uit de injectieflacon in de spuit met zoutoplossing op te trekken terwijl u de naald boven de vloeistof houdt.
8. Voeg voor de tweede en derde toevoeging van 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie 2 tot 3 ml toe, waarbij u de vloeistofstroom naar de binnenwand van de injectieflacon met product leidt.
 - Na elke toevoeging moet met behulp van de spuit met zoutoplossing lucht uit de injectieflacon worden opgezogen om de druk in de injectieflacon gelijk te houden. Herhaal de stappen voor zover nodig om de toevoeging van alle 10 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie te voltooien. Voeg niet meer dan 10 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie toe.



STAP C. De druk in de injectieflacon gelijk maken

1. Nadat de toevoeging van 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie is voltooid, egaliseert u de druk voordat u de naald uit de injectieflacon haalt door lucht op te trekken tot de 8 ml-lijn van de lege injectiespuit met zoutoplossing.
2. Zorg dat de punt van de naald boven de oplossing is (om te voorkomen dat het gereconstitueerde vaccin per ongeluk weer wordt opgetrokken).
3. Verwijder de lege spuit en de naald uit de injectieflacon en voer deze af.



Bereiding van individuele doses Kostaive-poeder voor dispersie voor injectie	
STAP D. Meng en inspecteer het gereconstitueerde vaccin visueel 1. De injectieflacon voorzichtig herhaaldelijk omkeren gedurende ten minste 1 minuut tot de vaste stof volledig is gereconstitueerd. • Niet schudden of wervelen. • Vermijd schuimvorming en opschuimen. 2. Inspecteer de injectieflacon met vaccin visueel op deeltjes en verkleuring. De vloeistof moet een witte tot gebroken witte opaalachtige suspensie zijn. • NIET GEBRUIKEN als er deeltjes of verkleuring worden waargenomen. 3. De injectieflacon met gereconstitueerd vaccin of de gevulde spuit moeten vóór toediening in de koelkast of bij kamertemperatuur (2 °C tot 25 °C) worden bewaard en moeten binnen 6 uur na de eerste keer aanprikken van de stop worden gebruikt.	
STAP E. Bereiding van de spuit 1. Zorg ervoor dat er geen luchtbelletjes zijn, trek 0,5 ml van het vaccin op met behulp van een steriele spuit van 1 ml. 2. Noteer de datum en het tijdstip van de eerste keer aanprikken van de stop. • Elke gevulde spuit wordt gebruikt voor één dosis. • Bewaar gevulde spuiten vóór toediening in de koelkast of bij kamertemperatuur (2 °C tot 25 °C). • Elke spuit moet zo snel mogelijk worden gebruikt, maar in ieder geval binnen 6 uur na de eerste keer aanprikken van de stop.	

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1873/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) die verantwoordelijk zijn voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kostaive poeder voor dispersie voor injectie
COVID-19 sa-mRNA-vaccin
zapomeran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 16 doses van 0,5 ml.
Eén dosis (0,5 ml) bevat 5 microgram zapomeran.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Lipide ATX-126, cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), sucrose, kaliumsorbaat, natriumchloride, trometamol, poloxameer 188.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor dispersie voor injectie
20 injectieflacons met meerdere doses

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar de ongeopende injectieflacon in een vriezer bij -15 °C tot -25 °C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaar het vaccin na reconstitutie bij 2 °C tot 25 °C en **gebruik het binnen 6 uur.**

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1873/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET MULTIDOSIS INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kostaive poeder voor dispersie voor injectie
COVID-19 sa-mRNA-vaccin
zapomeran

IM

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Intramusculaire injectie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Na reconstitutie 16 doses van 0,5 ml

6. OVERIGE

Verwijderingsdatum/-tijd:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

Kostaive poeder voor dispersie voor injectie COVID-19 sa-mRNA-vaccin zapomeraan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kostaive en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kostaive en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kostaive is een vaccin dat volwassenen van 18 jaar en ouder helpt beschermen tegen COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2.

Kostaive werkt door het lichaam voor te bereiden om zich te verdedigen tegen COVID-19. Het bevat een molecuul genaamd sa-mRNA dat instructies bevat voor het maken van kopieën van het spike-eiwit. Dit is een eiwit op het oppervlak van het SARS-CoV-2-virus dat het virus nodig heeft om de lichaamscellen binnen te dringen.

Wanneer iemand het vaccin krijgt toegediend, zullen sommige cellen de sa-mRNA-instructies lezen en tijdelijk het spike-eiwit produceren. Het immuunsysteem van de patiënt herkent het eiwit dan als lichaamsvreemd en produceert antilichamen en activeert T-cellen (witte bloedcellen) om het aan te vallen.

Als de persoon later in contact komt met SARS-CoV-2, zal het immuunsysteem het herkennen en klaar zijn om het lichaam ertegen te verdedigen.

Aangezien Kostaive het virus niet bevat om immuniteit te produceren, kan het u geen COVID-19 geven.

Het gebruik van dit vaccin moet in overeenstemming zijn met officiële aanbevelingen.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit vaccin niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u het vaccin krijgt als:

- u ooit een ernstige allergische reactie of ademhalingsproblemen heeft gehad na een injectie met een ander vaccin of na een eerdere injectie met Kostaive.
- u zenuwachtig bent over het vaccinatieproces of ooit flauwgevallen bent na een naaldinjectie.
- u hoge koorts heeft of een ernstige infectie. Als u lichte koorts heeft of een infectie van de bovenste luchtwegen, zoals een verkoudheid, kunt u dit vaccin misschien wel krijgen.
- u een bloedingsprobleem heeft, gemakkelijk blauwe plekken krijgt of een geneesmiddel gebruikt om bloedstolsels te voorkomen.
- u een verzwakt immuunsysteem heeft, bijvoorbeeld door een ziekte zoals hiv-infectie of door een geneesmiddel zoals corticosteroïde dat uw immuunsysteem beïnvloedt.

Als een van de bovenstaande vermeldingen op u van toepassing is (of als u dit niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Kostaive krijgt.

Er bestaat een verhoogd risico op myocarditis (ontsteking van de hartspier) en pericarditis (ontsteking van het hartzakje) na vaccinatie met andere COVID-19-vaccins. Deze aandoeningen doen zich meestal voor binnen enkele dagen na de vaccinatie en tot 14 dagen na de vaccinatie. Na de vaccinatie moet u goed opletten of u symptomen krijgt van myocarditis en pericarditis, zoals kortademigheid, hartkloppingen en pijn op de borst, en onmiddellijk medische hulp inroepen als deze zich voordoen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit vaccin wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 18 jaar. Momenteel is er niet genoeg informatie beschikbaar over het gebruik van Kostaive bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kostaive nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Ook als u recent een ander vaccin heeft gekregen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit vaccin krijgt.

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van dit vaccin bij zwangere vrouwen.

Als u borstvoeding geeft, kan Kostaive worden toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige van de bijwerkingen van dit vaccin die staan beschreven in rubriek 4 (“Mogelijke bijwerkingen”) kunnen tijdelijk uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen verminderen. Wacht tot eventuele effecten van het vaccin zijn uitgewerkt voordat u gaat rijden of machines gaat bedienen.

Kostaive bevat kalium en natrium

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “kaliumvrij” is. Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Kostaive wordt toegediend als een enkele injectie van 0,5 ml in een spier van uw bovenarm.

Als u eerder gevaccineerd bent met een COVID-19-vaccin, moeten er ten minste 5 maanden zitten tussen de laatste dosis van dat vaccin en de vaccinatie met Kostaive.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Kostaive? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- anafylaxie (plotselinge, ernstige allergische reactie met symptomen zoals ademhalingsproblemen, zwelling, licht gevoel in het hoofd, snelle hartslag, zweten en bewustzijnsverlies)

Roep **dringend** medische hulp in als u een van de symptomen van anafylaxie ervaart.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u andere bijwerkingen krijgt. Dit kunnen zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- pijn op de plaats waar de injectie werd gegeven
- gevoeligheid op de plaats waar de injectie werd gegeven
- zich moe voelen (vermoeidheid)
- koude rillingen
- koorts
- gewrichtspijn (artralgie)
- spierpijn (myalgie)
- hoofdpijn
- duizelig gevoel

Vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen

- diarree
- misselijkheid (misselijkheid)
- braken
- verharding van de huid op de plaats waar de injectie werd gegeven
- zwelling op de plaats waar de injectie werd gegeven
- roodheid op de plaats waar de injectie werd gegeven
- jeukende huid op de plaats waar de injectie werd gegeven.

Soms voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen

- allergische reacties (netelroos en/of uitslag).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit vaccin.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

De volgende informatie over opslag, uiterste gebruiksdatum, gebruik en behandeling is bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar ongeopende injectieflacons in een vriezer bij -15 °C tot -25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Injectieflacons kunnen voorafgaand aan reconstitutie gedurende maximaal 4 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C) worden bewaard.

Na bereiding moet u de injectieflacon met het gereconstitueerde vaccin of de gevulde spuiten voorafgaand aan toediening (ook tijdens het vervoer) in de koelkast of bij kamertemperatuur (2 °C tot 25 °C) bewaren en het vaccin moet binnen 6 uur na het eerste aanprikken van de stop van de injectieflacon worden toegediend.

Op temperatuur gebrachte injectieflacons kunnen bij kamerverlichting worden gehanteerd.

Eenmaal ontdooid of gereconstitueerd mag het vaccin niet opnieuw worden ingevroren.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is een zelfversterkende boodschapper-RNA (sa-mRNA) genaamd zapomeran.
- Dit is een injectieflacon met meerdere doses die, na reconstitutie, 16 doses van elk 0,5 ml bevat.
- Eén dosis (0,5 ml) bevat 5 microgram zapomeran (ingekapseld in lipide nanodeeltjes).
- De andere stoffen in dit middel zijn: di(pentadecaan-8-yl)-4,4'(((3(dimethylamino)propyl)thio)carbonyl)azaandiyl)dibutyrat (ATX-126), cholesterol, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 (PEG2000-DMG), sucrose, kaliumsorbaat, natriumchloride, trometamol en poloxameer 188 (bevat het antioxidant butylhydroxytolueen).
Zie rubriek 2 “Kostaive bevat kalium en natrium”.

Hoe ziet Kostaive eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kostaive is een wit tot gebroken wit gelyofiliseerde poeder/cake geleverd in een glazen injectieflacon met een rubberen stop en aluminium verzegeling.

Na reconstitutie is het vaccin een witte tot gebroken witte opaalachtige suspensie (pH: 7,5-8,5). Elke injectieflacon bevat 16 doses van 0,5 ml.

Verpakkingsgrootte: 20 injectieflacons met meerdere doses

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Fabrikant:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Een enkele dosis van 0,5 ml.

Bij personen die eerder met een COVID-19-vaccin zijn gevaccineerd, moet Kostaive ten minste 5 maanden na de laatste dosis van dat vaccin worden toegediend.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Hanteringsinstructies

Dit vaccin moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met behulp van aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

- Gebruik voor de reconstitutie UITSLUITEND 10 ml steriele 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

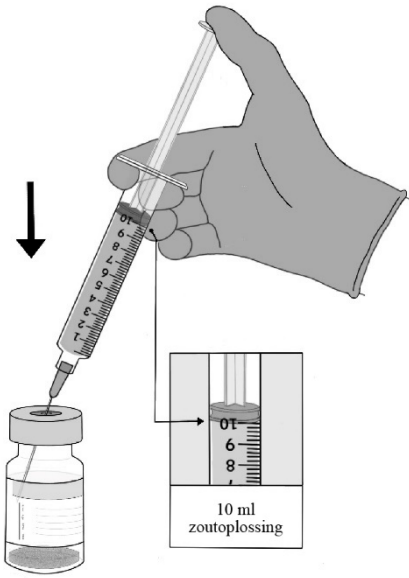
Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 16 doses van 0,5 ml.

Zuig 0,5 ml vaccin op in spuit voor individueel gebruik.

- Elke dosis moet 0,5 ml gereconstitueerde Kostaive bevatten.
- Als de resterende hoeveelheid vaccin in de injectieflacon niet voldoende is voor een volledige dosis van 0,5 ml, dien de rest dan niet toe. Voer in plaats daarvan de injectieflacon en het resterende volume af.
- Overtollig vaccin uit meerdere injectieflacons niet samenvoegen.
- Na bereiding moeten de gevulde spuiten voorafgaand aan toediening (inclusief het vervoer tijdens deze periode) in de koelkast of bij kamertemperatuur (2 °C tot 25 °C) worden bewaard en moeten ze binnen 6 uur na het eerste aanprikken van de stop van de injectieflacon worden toegediend.
- Het gereconstitueerde vaccin moet na 6 uur worden afgevoerd.

Bereiding van individuele doses Kostaive-poeder voor dispersie voor injectie**STAP A. Visuele inspectie en temperatuurevenwicht van injectieflacons**

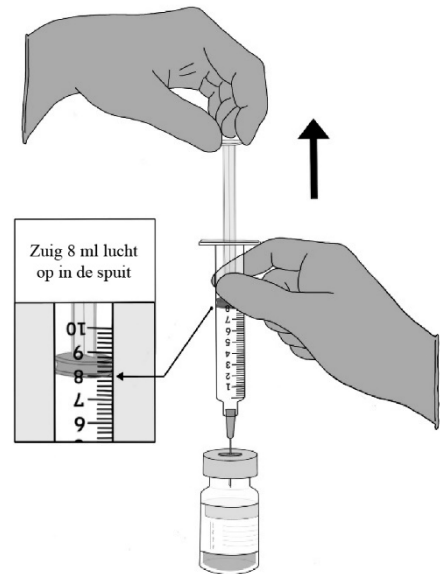
1. Laat de injectieflacon minstens één uur op kamertemperatuur komen. Injectieflacons kunnen voorafgaand aan reconstitutie gedurende maximaal 4 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C) worden bewaard.

2. Inspecteer de container visueel op verkleuring en grove defecten/schade aan de sluiting (bijv. breuken, glasdeeltjes, losse doppen, ontbrekende stoppen, enz.). De injectieflacon moet een witte tot gebroken witte vaste stof bevatten. NIET GEBRUIKEN als de verpakking beschadigd is of andere gebreken vertoont. NIET GEBRUIKEN als de niet-aangeprikte injectieflacon langer dan 4 uur op kamertemperatuur is.	
STAP B. Toevoeging van zoutoplossing aan vaccin - Reconstitutie moet onmiddellijk na volledige temperatuurstabilisering plaatsvinden. - Zorg voor 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (zoutoplossing). Gebruik een nieuwe steriele 10-ml spuit en 23G naald om 10 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie op te trekken. - Verwijder de flip-off-dop van de injectieflacon. - Gebruik een alcoholdoekje op de stop van de injectieflacon. Om ervoor te zorgen dat 10 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie wordt toegevoegd, mag de spuit tijdens stap 5 tot 8 niet uit de injectieflacon worden verwijderd. - Prik de stop aan met de naald van de spuit met zoutoplossing. - Noteer de datum en het tijdstip van de eerste keer aanprikken van de stop en het tijdstip waarop het vaccin moet worden afgevoerd. (Houd er rekening mee dat het vaccin binnen 6 uur na dit aanprikken van de stop moet worden toegediend.) - Voeg langzaam de helft (5 ml) van de 10 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie langs de zijwand toe aan de injectieflacon. - Verdeel de druk in de injectieflacon door ongeveer 3 ml lucht uit de injectieflacon in de spuit met zoutoplossing op te trekken terwijl u de naald boven de vloeistof houdt. - Voeg voor de tweede en derde toevoeging van 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie 2 tot 3 ml toe, waarbij u de vloeistofstroom naar de binnenwand van de injectieflacon met product leidt. - Na elke toevoeging moet met behulp van de spuit met zoutoplossing lucht uit de injectieflacon worden opgezogen om de druk in de injectieflacon gelijk te maken. Herhaal de stappen voor zover nodig om de toevoeging van alle 10 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie te voltooien. Voeg niet meer dan 10 ml 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie toe.	

Bereiding van individuele doses Kostaive 5 microgram/dosis (0,5 ml) poeder voor dispersie voor injectie.

STAP C. De druk in de injectieflacon gelijk maken

1. Nadat de toevoeging van 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie is voltooid, egaliseert u de druk voordat u de naald uit de injectieflacon verwijdert door lucht op te trekken tot de 8-ml-lijn van de lege spuit met zoutoplossing.
2. Zorg dat de punt van de naald boven de oplossing is (om te voorkomen dat het gereconstitueerde vaccin per ongeluk weer wordt opgetrokken).
3. Verwijder de lege spuit met zoutoplossing en de naald uit de injectieflacon en voer deze af.



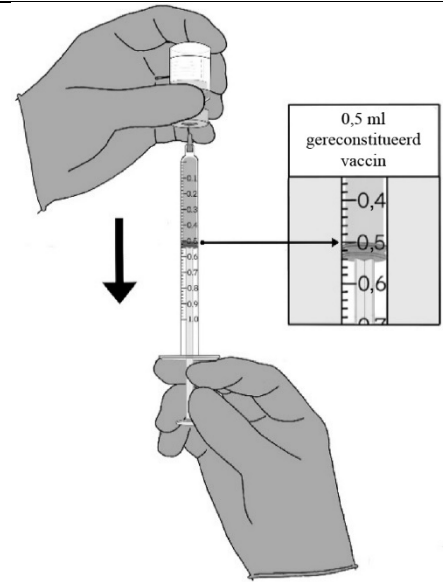
STAP D. Meng en inspecteer het gereconstitueerde vaccin visueel

1. De injectieflacon voorzichtig herhaaldelijk omkeren gedurende ten minste 1 minuut tot de vaste stof volledig is gereconstitueerd.
 - Niet schudden of wervelen.
 - Vermijd schuimvorming en opschuimen.
2. Inspecteer de injectieflacon met vaccin visueel op deeltjes en verkleuring. De vloeistof moet een witte tot gebroken witte opaalachtige suspensie zijn.
 - NIET GEBRUIKEN als er deeltjes of verkleuring worden waargenomen.
3. De injectieflacon met gereconstitueerd vaccin of de gevulde spuiten moeten voorafgaand aan toediening in de koelkast of bij kamertemperatuur (2 °C tot 25 °C) worden bewaard en moeten binnen 6 uur na de eerste keer aanprikken van de stop worden gebruikt.



STAP E. Bereiding van de spuit

1. Zorg ervoor dat er geen luchtbelletjes zijn, trek 0,5 ml van het vaccin op met behulp van een steriele spuit van 1 ml.
2. Noteer de datum en het tijdstip van de eerste keer aanprikken van de stop.
 - Elke gevulde spuit wordt gebruikt voor één dosis.
 - Bewaar gevulde spuiten voorafgaand aan toediening in de koelkast of bij kamertemperatuur (2 °C tot 25 °C).
 - Elke spuit moet zo snel mogelijk worden gebruikt, maar in ieder geval binnen 6 uur na de eerste keer aanprikken van de stop.

**Verwijdering**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.