

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kostaive injektiokuiva-aine dispersiota varten
COVID-19 sa-mRNA-rokote

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tämä on moniannosinjektiopullo, joka on saatettava käyttökuntoon ennen käyttöä.

Yksi injektiopullo sisältää kuusitoista (16) 0,5 ml:n annosta käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 10 ml:lla steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Ks. kohdat 4.2 ja 6.6.

Yksi annos (0,5 ml) sisältää 5 mikrogrammaa tsapomeraania, joka on COVID-19:n itseään amplifioiva lähetti-RNA (sa-mRNA) (kapseloitu nestemäisiin nanohiukkasiin).

Tsapomeraani on yksijuosteinen, 5'-päinen sa-mRNA-replikoni, joka on valmistettu käyttäen solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2:n D614G-mutaation sisältävän alkuperäisen kannan replikaasia ja piikkiglykoproteiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine dispersiota varten

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kakku tai jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kostaive on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2:n aiheuttaman COVID-19:n ehkäisyyn vähintään 18-vuotiailla henkilöillä.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

0,5 ml:n kerta-annos.

Henkilöille, jotka on aiemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, Kostaive annetaan vähintään 5 kuukautta viimeisimmän annoksen jälkeen.

Vaikea-asteisesti immuunipuutteiset aikuiset

Lisäannoksia voidaan antaa henkilöille, jotka ovat vaikea-asteisesti immuunipuutteisia, virallisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kostaive-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille henkilöille, jotka ovat vähintään 60-vuotiaita.

Antotapa

Kostaive on annettava lihakseen käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.6).

Lihakseen annettavan injektion ensisijainen kohta on olkavarren hartialihäs.

On suositeltavaa käyttää lihakseen annettavaan injektioon sopivaa neulaa.

Rokotetta ei saa injisoida suonensisäisesti, ihon alle eikä ihonsisäisesti.

Rokotetta ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa.

Ks. kohdasta 4.4 varotoimenpiteet, joita on noudatettava ennen rokotteen antamista ja sen antamisen jälkeen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen saattamisesta käyttökuntoon ennen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys ja anafylaksia

Kostaive-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu yliherkkyystapauksia, mukaan lukien anafylaksia (ks. kohta 4.8). Asianmukaisen lääketieteellisen hoidon ja valvonnan on oltava aina heti saatavilla anafylaktisen reaktion varalta rokotteen antamisen jälkeen.

Rokottamisen jälkeen suositellaan huolellista tarkkailua vähintään 15 minuutin ajan. Rokoteannosta ei saa enää antaa henkilöille, joille on tullut anafylaksia aiemman Kostaive-annoksen jälkeen.

Myokardiitti ja perikardiitti

Joidenkin muiden COVID-19-rokotteiden annon jälkeen on havaittu myokardiitin ja perikardiitin riskin suurentumista. Nämä tilat voivat kehittyä muutaman päivän kuluessa ja pääasiassa 14 päivän kuluessa. Niitä on havaittu useammin nuoremmilla miehillä.

Terveystenhuollon ammattilaisten on oltava valppaina myokardiitin ja perikardiitin oireiden ja löydösten varalta. Rokotteen saavaa henkilöä (mukaan lukien vanhemmat tai omaishoitajat) on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos hänelle kehittyy myokardiittiin tai perikardiittiin viittaavia oireita.

Ahdistuneisuuteen liittyvät reaktiot

Ahdistuneisuuteen liittyviä reaktioita, mukaan lukien vasovagaaliset reaktiot (synkopee), hyperventilaatio tai stressiin liittyvät reaktiot, voi esiintyä rokotuksen yhteydessä psykogeenisenä reaktiona neulanpistokseen. Pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi on käytettävä varotoimenpiteitä.

Samanaikainen sairaus

Rokotusta on lykättävä henkilöillä, joilla on akuutti vaikea kuumesairaus tai akuutti infektio. Pienen infektion ja/tai vähäisen kuumeen esiintyminen ei saa viivästyttää rokotusta.

Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Kuten muidenkin lihakseen annettavien injektioiden yhteydessä, rokote on annettava varoen henkilöille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on trombosytopenia tai hyytymishäiriö (kuten hemofilia), koska näillä henkilöillä voi ilmaantua verenvuotoa tai mustelmia lihakseen annon jälkeen.

Immuunipuutteiset henkilöt

Rokotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu immuunipuutteisilla henkilöillä, mukaan lukien henkilöt, joilla on todettu ihmisen immuunikatovirus (HIV), eikä immunosuppressanttihoitoa saavilla henkilöillä (ks. kohta 5.1). Kostaive-valmisteen teho voi olla heikompaa immuunipuutteisilla henkilöillä.

Rokotteen tehokkuuden rajoitukset

Kuten minkä tahansa rokotteen kohdalla, Kostaive-rokote ei välttämättä suojaa kaikkia rokotteen saavia henkilöitä. Rokotteen saavat henkilöt eivät välttämättä ole täysin suojattuja ennen kuin rokotuksesta on kulunut 7 päivää.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Kalium

Tämä rokote sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Natrium

Tämä rokote sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kostaive-valmisteen samanaikaista antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kostaive-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Kostaive-valmisteen antoa raskauden aikana voidaan harkita vain siinä tapauksessa, että mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin äidille ja sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Imetys

Vaikutuksia imetettäviin vauvoihin ei ole odotettavissa, sillä imettävän naisen systeeminen altistus Kostaive-valmisteele on erittäin pieni. Kostaive-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kostaive-valmisteele ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainitut haittavaikutukset voivat kuitenkin vaikuttaa väliaikaisesti ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ensisijainen rokotussarja

Yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 10\%$) ensimmäisen tai toisen annoksen jälkeen ovat injektiokohdan kipu (49,1 %), injektiokohdan aristus (49,0 %), väsymys (42,3 %), päänsärky (35,4 %), lihaskipu (30,1 %), vilunväristykset (28,5 %), nivelkipu (27,2 %), heitehuimaus (20,1 %) ja kuume (10,8 %). Suurin osa haittavaikutuksista oli voimakkuudeltaan lieviä ja hävisi muutaman päivän kuluessa rokotuksesta. Yksi anafylaksiatapaus raportoitiin Kostaive-valmisteeseen liittyvänä (ks. kohta 4.4).

Tehosteannos

Yleinen turvallisuusprofiili tutkittavilla, jotka saivat tehosteannoksen Kostaive-valmistetta, oli samanlainen kuin kahden annoksen jälkeen (ensisijainen rokotussarja).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla esitetty turvallisuusprofiili perustuu kahden kliinisen tutkimuksen tietoihin:

- Tutkimuksessa ARCT-154-01 arvioitiin kahden annoksen Kostaive-rokotusohjelman turvallisuutta, immunogeenisuutta ja tehoa. Tutkimukseen osallistui vähintään 18-vuotiaita tutkittavia, jotka saivat vähintään yhden Kostaive-annoksen (N=8 807).
- Tutkimuksessa ARCT-154-J01 arvioitiin tehosterokotteen aikaansaaman immunisaation turvallisuutta ja immunogeenisuutta. Tässä tutkimuksessa annettiin yksi Kostaive-annos vähintään 18-vuotiaille tutkittaville (N=420), jotka olivat aiemmin saaneet kolme annosta myyntiluvallisia COVID-19 mRNA-rokotteita vähintään 3 kuukautta ennen tutkimukseen mukaanottoa.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu seuraavien esiintyvyydenluokkien mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Taulukko 1 Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (esim. ihottuma, nokkosihottuma, allerginen dermatiitti, tyypin IV yliherkkyys) Anafylaksia	Melko harvinainen Hyvin harvinainen
Hermosto	Päänsärky Heitehuimaus	Hyvin yleinen Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu	Yleinen Yleinen Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu Lihaskipu	Hyvin yleinen Hyvin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan kipu Injektiokohdan aristus Väsymys/huonovointisuus Vilunväristykset Kuume Injektiokohdan turvotus Injektiokohdan kovettuma Injektiokohdan punoitus Injektiokohdan kutina	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Tutkimukset	Neutrofiilien määrän väheneminen ^a	Tuntematon

^a Kliinisten tutkimusten tutkittavilla havaittu neutrofiilien määrän väheneminen oli ohimenevää ja kliinisesti oireetonta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa on suositeltavaa seurata peruselintoimintoja ja antaa tarvittaessa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, COVID-19-rokotteet, RNA-pohjaiset, ATC-koodi: J07BN01

Vaikutusmekanismi

Kostaive koostuu itseään amplifioivasta SARS-CoV-2:n piikkiproteiinia koodaavasta mRNA:sta, joka on kapseloitu lipidinahiukkasiin. Itseään amplifioiva mRNA on suunniteltu tuottamaan ylimääräisiä kopioita mRNA:sta isäntäsoluissa lihakseen annetun injektion jälkeen, jotta piikkiproteiinin antigeenin ilmentyminen tehostuu. Tämä synnyttää neutraloivia vasta-aineita ja solun immuunivasteita piikkiproteiinin antigeenille, mikä edistää suojaa COVID-19:ää vastaan. mRNA:n itseamplifikaation prosessi on ohimenevä, eikä se tuota infektihiukkasia.

Kliininen teho

Tutkimus ARCT-154-01 oli satunnaistettu, kontrolloitu, havainnoitsijasokkoutettu, monikeskustutkimus, joka toteutettiin 18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla Vietnamissa aikana, jolloin dominanttina varianttina oli delta.

Tehoa arvioitiin mITT-analyysijoukossa, joka sisälsi 15 458 tutkittavaa, 7 762 Kostaive-valmistetta (tsapomeraania) saaneessa ryhmässä ja 7 696 lumelääkeryhmässä.

Satunnaistaminen ositettiin iän (< 60 tai ≥ 60 vuotta) mukaan ja < 60-vuotiailla tutkittavilla vaikea-asteisen COVID-19:n riskin mukaan (tutkittavat, joilla oli astma, syöpä, aivoverisuonisairaus, krooninen munuais-/maksa/keuhkosairaus, kystinen fibroosi, tyypin 1 tai 2 diabetes, sydän- ja verisuonisairaus, mielenterveyden häiriö, tupakointia, keuhkofibroosi, Downin oireyhtymä, obesiteetti, sirppisolusairaus tai päihteiden käyttöhäiriö). Kaikilla iältään vähintään 60-vuotiailla tutkittavilla katsottiin olevan suuri vaikea-asteisen COVID-19:n riski. Kostaive-valmistetta saaneista tutkittavista 5,5 %:lla (n = 485) oli muita merkittäviä sairauksia, kuten sydän- ja verisuonisairaus, diabetes, lihavuus, maksahäiriö, keuhkohtaumatauti (COPD) tai astma. Tutkimuksesta suljettiin pois tutkittavat, jotka olivat immuunipuutteisia, mukaan lukien tutkittavat, joilla oli todettu ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) diagnoosi tai jotka käyttivät immunosuppressiivista lääkitystä, sekä tutkittavat, joilla oli aiempi kliininen tai mikrobiologinen COVID-19-diagnoosi.

Tutkittavat, joilla oli ennestään akuutti tai krooninen sairaus, mukaan lukien tutkittavat, joilla oli todettu hepatiitti C-virus (HCV)- tai hepatiitti B-virus (HBV) -infektio, soveltuivat mukaan tutkimukseen.

Demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat samanlaisia molemmissa kahdessa ikäryhmässä ja riskiryhmissä. Kostaive-valmistetta saaneista tutkittavista 49 % oli miehiä ja 51 % oli naisia, 99,6 % oli aasialaisia, ja 0,4 % kohdalla etniseksi alkuperäksi kuvattiin ”muu”. Rokotushetkellä populaation keskimääräinen ikä oli 46,4 vuotta (iän vaihteluväli 18–89 vuotta).

Yleinen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli rokotteen teho (VE), joka määriteltiin virologisesti vahvistetun, tutkimussuunnitelmassa määritellyn COVID-19:n ensimmäisenä esiintymisenä päivän 36 (7 päivää toisen annoksen jälkeen) ja päivän 92 välisenä aikana.

Tutkittavilla, joilla ei ollut näyttöä SARS-CoV-2-infektioista toisen annoksen jälkeisten 7 päivän kuluessa, rokotteen teho vahvistettua COVID-19:ää vastaan, joka ilmeni vähintään 7 päivää toisen annoksen jälkeen, oli 56,7 % (95 %:n luottamusväli: 48,8–63,4 %). COVID-19-tapausten määrä oli 200 Kostaive-ryhmässä ja 440 lumelääkeryhmässä. Ensisijaisen tehon analyysin hetkellä tutkittavia oli seurattu oireisen COVID-19:n osalta yhteensä 1 146 henkilövuoden ajan Kostaive-valmistetta saaneiden ryhmässä ja yhteensä 1 120 henkilövuoden ajan lumelääkeryhmässä.

Rokotteen kokonaistehon arviointiin liittyvät tiedot on esitetty Taulukko

Taulukko 2 Rokotteen teho virologisesti vahvistettua, tutkimussuunnitelmassa määriteltä COVID-19:ää vastaan päivän 36 ja päivän 92 välillä – muokattu hoitoaikeen mukainen (mITT) populaatio

Alaryhmä	Kostaive	Lumelääke	Rokotteen teho % (95 %-n luottamusväli) ^a
Kaikki tutkittavat			
N	7 762	7 696	56,7 (48,8–63,4)
Vahvistettujen COVID-19-tapausten määrä, n (%)	200 (2,6)	440 (5,7)	
Seuranta-aika ^b (henkilövuotta)	1 146,2	1 120,2	
Terveet ≥ 18 – < 60-vuotiaat			
N	3 882	3 896	49,8 (37,8–59,5)
Vahvistettujen COVID-19-tapausten määrä, n (%)	126 (3,2)	246 (6,3)	
Seuranta-aika ^b (henkilövuotta)	572,1	566,1	
Riskissä olevat ≥ 18 – < 60-vuotiaat			
N	2 519	2 471	69,7 (57,6–78,3)
Vahvistettujen COVID-19-tapausten määrä, n (%)	46 (1,8)	138 (5,6)	

Seuranta-aika ^b (henkilövuotta)	372,9	359,5	
≥ 60-vuotiaat			
N	1 361	1 329	53,5 (26,8–70,5)
Vahvistettujen COVID-19-tapausten määrä, n (%)	28 (2,1)	56 (4,2)	
Seuranta-aika ^b (henkilövuotta)	201,2	194,5	

Lyhenteet: COVID-19 = vuoden 2019 koronavirustauti; HR = riskitehiyksiin suhde; N = riskissä olevien tutkittavien määrä; n = niiden tutkittavien määrä, joilla on raportoitu tapaus; RR = suhteellinen riski; SARS-CoV-2 = vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä, koronavirus 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). mITT = muokattu hoitoaikeen mukainen (sisältää kaikki tutkittavat, jotka saivat kaikki tutkimussuunnitelman edellyttämät tutkimusrokotteet (Kostaive tai lumelääke) annokset arvioinnin ajankohtaan asti ja joilla ei ollut näyttöä SARS-CoV-2-infektiosta päivänä 1–7 päivää tutkimuksen toisen rokotuksen jälkeen).

”Riskissä oleviksi” määriteltiin ne henkilöt, joilla katsotaan olevan suurempi riski sairastua vaikeasteiseen COVID-19:ään.

^a Rokotteen teho laskettiin kaavalla 1-HR Coxin regressiosta, tehden korjaus riskiryhmän ja tutkimuskeskuksen alueen osalta, tai kaavalla 1-RR, kun vahvistettujen tapausten määrä Kostaive-ryhmässä oli 0.

^b Seuranta-aika viittaa riskissä olevien kokonaishenkilöaikaan vuosina kyseisen päätetapahtuman osalta.

Teho vaikea-asteista COVID-19:ää vastaan

Kostaive-valmisteen teho virologisesti vahvistetun vaikeasteisen COVID-19:n ehkäisyssä, mukaan lukien kuolema, arvioitiin (taulukko 3). Vaikeasteinen COVID-19 käsitti jonkin seuraavista: hengitystiheys ≥ 30 per minuutti, sydämensyke ≥ 125 per minuutti, happisaturaation taso (SpO₂), ≤ 93 % huoneilmassa merenpinnan tasolla tai valtimon hapen osapaine (PO₂) / sisäänhengitysilman happifraktio (FiO₂) < 300 mm Hg, hengityksen vajaatoiminta (määritelmänä korkeavirtaushapen, noninvasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarve), sokki (määritelmänä systolinen verenpaine < 90 mm Hg, diastolinen verenpaine < 60 mm Hg tai vasopressorien tarve), merkittävä akuutti munuaisten toimintahäiriö, maksan toimintahäiriö tai neurologinen häiriö, tehohoitoon joutuminen tai kuolema. Päätetapahtumana oli vahvistetun, tutkimussuunnitelmassa määritellyn vaikeasteisen COVID-19:n ensimmäinen esiintyminen päivien 36 ja 92 välillä, aikavälin ääripäät mukaan lukien.

Taulukko 3 Rokotteen teho virologisesti vahvistettua, tutkimussuunnitelmassa määriteltä vaikeasteista COVID-19:ää vastaan päivän 36 ja päivän 92 välillä – muokattu hoitoaikeen mukainen (mITT) populaatio

rokotuksen määrän (n=17) populaatio			
Alaryhmä	Kostaive	Lumelääke	Rokotteen teho % (95 %-n luottamusväli) ^a
Kaikki tutkittavat			
N	7 762	7 696	95,3 (80,5–98,9)
Vahvistettujen COVID-19-tapausten määrä, n (%)	2 (0,0)	41 (0,5)	
Seuranta-aika ^b (henkilövuotta)	1 162,9	1 154,7	
Terveet ≥ 18 – < 60-vuotiaat			
N	3 882	3 896	100,0 (EA)
Vahvistettujen COVID-19-tapausten määrä, n (%)	0 (0,0)	15 (0,4)	
Seuranta-aika ^b (henkilövuotta)	582,7	585,8	
Riskissä olevat ≥ 18 – < 60-vuotiaat			
N	2 519	2 471	89,5 (16,8–98,7)
Vahvistettujen COVID-19-tapausten määrä, n (%)	1 (0,0)	9 (0,4)	
Seuranta-aika ^b (henkilövuotta)	376,9	370,9	
≥ 60-vuotiaat			
N	1 361	1 329	94,4 (58,2–99,3)
Vahvistettujen COVID-19-tapausten määrä, n (%)	1 (0,1)	17 (1,3)	

Seuranta-aika ^b (henkilövuotta)	203,4	197,9
--	-------	-------

Lyhenteet: COVID-19 = vuoden 2019 koronavirustauti; EA = ei arvioitavissa; HR = riskitehtävien suhde; N = riskissä olevien tutkittavien määrä; n = niiden tutkittavien määrä, joilla on raportoitu tapaus; RR = suhteellinen riski; SARS-CoV-2 = vaikea-asteinen akuutti hengitystieoireyhtymä, koronavirus 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

mITT = muokattu hoitoaikainen mukainen (sisältää kaikki tutkittavat, jotka saivat kaikki tutkimussuunnitelman edellyttämät tutkimusrokotteet (Kostaive tai lumelääke) annokset arvioinnin ajankohtaan asti ja joilla ei ollut näyttöä SARS-CoV-2-infektiosta päivänä 1 – 7 päivää tutkimuksen toisen rokotuksen jälkeen)

^a Rokotteen teho laskettiin kaavalla 1-HR Coxin regressiosta, tehden korjaus riskiryhmän ja tutkimuskeskuksen alueen osalta, tai kaavalla 1-RR, kun vahvistettujen tapausten määrä Kostaive-ryhmässä oli 0.

^b Seuranta-aika viittaa riskissä olevien kokonaishenkilöaikaan vuosina kyseisen päätetapahtuman osalta.

Immunogeenisuus tehosteannoksen jälkeen vähintään 18-vuotiailla tutkittavilla

Tehosteannoksen immunogeenisuuden arviointi perustuu Japanissa suoritettun tutkimuksen ARCT-154-J01 tuloksiin. Tutkimuksessa verrattiin Kostaive-valmisteeseen (tsapomeraani) tehosteannoksen jälkeistä immuunivastetta ja verrokkirokotteeseen (totsinameraani, BNT162b2) tehosteannoksen jälkeistä immuunivastetta aikuisilla, jotka olivat aiemmin saaneet ensisijaisen rokotussarjan ja yhden tehosteannoksen myyntiluvallisella COVID-19 mRNA-rokotteella. Tässä tutkimuksessa immunogeenisuutta alkuperäistä SARS-CoV-2-kantaa ja omikron BA.4/5 -varianttia vastaan arvioitiin virusneutralisaatiomäärityksellä.

Tutkimuksen ARCT-154-J01 ensisijaisena tavoitteena oli osoittaa Kostaive-valmisteeseen yhdenvertaisuus verrokkirokotteeseen verrattuna geometristen keskimääräisten vasta-ainetitterien (GMT) ja serovasteprosenttien (SRR) eron osalta alkuperäistä SARS-CoV-2 -kantaa vastaan päivänä 29 rokotuksen jälkeen. Jos yhdenvertaisuus osoitettiin alkuperäisen kannan osalta, vastaava testaus tehtiin omikron BA.4/5 -variantille. Kun toinen yhdenvertaisuus oli osoitettu, sen jälkeen testattiin Kostaive-valmisteeseen paremmuus verrokkirokotteeseen nähden omikron BA.4/5 -variantin osalta. Vasta-aineasteen keston arvioimiseksi suoritettiin GMT-titterien lisätestaus enintään 6 kuukauden ajalta.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 828 tutkittavaa ja heidät satunnaistettiin (suhteessa 1:1) Kostaive- ja verrokkirokoteryhmään. Rokotushetkellä keskimääräinen ikä oli 45,7 vuotta (iän vaihteluväli 18–77 vuotta). Niistä 828 tutkittavasta, jotka satunnaistettiin ja saivat jonkin tutkimusrokotteet, 759 tutkittavaa otettiin mukaan tutkimussuunnitelman mukaiseen joukkoon 1 (PPS-1), joka oli ensisijaisen immunogeenisuuden päätetapahtuman analyysijoukko.

Tutkimuksen ARCT-154-J01 tulokset on esitetty taulukossa 4. Yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta todettiin Kostaive-valmisteeseen yhdenvertaisuus verrokkirokotteeseen verrattuna alkuperäistä SARS-CoV-2-kantaa vastaan ja paremmuus omikron BA.4/5 -varianttia vastaan. Pitkäaikaisemmat immunogeenisuustiedot osoittivat, että neutraloivat vasta-aineet säilyivät, ja molempien kantojen osalta havaittiin noin kaksinkertaiset GMT-titterit Kostaive-valmisteeseen verrattuna 3, 6 ja 12 kuukauden kuluttua rokotuksesta.

Taulukko 4 Yhteenveto immuunivasteesta alkuperäistä SARS-CoV-2-kantaa ja omikron BA.4/5 -varianttia vastaan enintään 12 kuukauden ajalta tehosteannoksenannon jälkeen

Kanta	Ajankohta Päätetapahtuma	GMT/SRR (95 %:n luottamusväli)				GMT-suhde / SRR-ero (95 %:n luottamusväli)
		N ^a	Kostaive	N ^a	Verrokkirokote*	
Alkuperäinen kanta (Wuhan-Hu-1)	Rokotusta edeltävä GMT	385	813 (716, 924)	374	866 (755, 993)	0,94 (0,78,1,13)
	1 kuukausi GMT	385	5 641 (4 321, 7 363)	374	3 934 (2 993, 5 169)	1,43 ^b (1,26, 1,63)
	1 kuukausi SRR	385	65,2 (60,2, 69,9)	374	51,6 (46,4, 56,8)	13,6 ^b (6,8, 20,5)

	3 kuukautta GMT	369	5 928 (5 414, 6 491)	356	2 899 (2 648, 3 175)	2,04 ^c (1,80, 2,32)
	6 kuukautta GMT	332	4 119 (3 723, 4 557)	313	1 861 (1 667, 2 078)	2,21 ^c (1,91, 2,57)
	12 kuukautta GMT	272	3 396 (3 019, 3 821)	266	1 771 (1 532, 2 047)	1,92 ^c (1,59, 2,31)
Omikron BA.4/5	Rokotusta edeltävä GMT	385	275 (227, 335)	374	292 (236, 360)	0,94 (0,71, 1,26)
	1 kuukausi GMT	385	2 551 (1 687, 3 859)	374	1 958 (1 281, 2 993)	1,30 ^d (1,07, 1,58)
	1 kuukausi SRR	385	69,9 (65,0, 74,4)	374	58,0 (52,8, 63,1)	11,6 ^d (4,9, 18,3)
	3 kuukautta GMT	369	1 892 (1 646, 2 175)	356	888 (764, 1 031)	2,13 ^c (1,74, 2,61)
	6 kuukautta GMT	332	1 119 (960, 1 305)	313	495 (413, 595)	2,26 ^c (1,78, 2,86)
	12 kuukautta GMT	272	881 (735, 1 057)	266	467 (376, 580)	1,89 ^c (1,42, 2,50)

Lyhenteet: GMT = geometrinen keskiarvotitteri; SARS-CoV-2 = vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä, koronavirus 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2); SRR = serovasteprosentti.

Log-muunnettu neutraloivien vasta-aineiden titteriarvo päivänä 29 (1 kuukauden kohdalla) analysoitiin kovarianssimallilla (ANCOVA). Tutkimussuunnitelmassa ennalta määriteltynä faktoreina käytettiin sukupuolta ja ajanjaksoa viimeisestä (3.) rokotuksesta (< 5 kuukautta, ≥ 5 kuukautta). GMT-tittereitä lähtötilanteessa, 3, 6 ja 12 kuukauden kohdalla ei ole korjattu.

Jos mitattu vasta-ainetitteri oli määrittelyn alarajan alapuolella, arvo imputoitiin puoleksi määrittelyn alarajasta. Serovasteen määritelmänä oli vähintään nelinkertainen tehosteannoksen jälkeisten neutraloivien vasta-aineiden titterien lisääntyminen lähtötilanteen titteristä tai puolet määrittelyn alarajasta, jos niitä ei ollut havaittavissa lähtötilanteessa.

^a N = niiden tutkittavien määrä, joilla on kyseisen määrittelyn osalta kelvolliset määrittelytulokset tietyllä näytteenottohetkellä.

^b Ennalta määritetyt kriteerit täyttyivät yhdenvertaisuuden osalta: 95 %:n luottamusvälin alaraja (LL) GMT-titterien (Kostaive/verrokkirokote) osalta oli yli 0,67, ja 95 %:n luottamusvälin alaraja SRR-prosenttien (Kostaive miinus verrokkirokote) erolle oli yli -10 %. Paremmuustestiä alkuperäisen kannan osalta ei ollut määritetty etukäteen. Analyysi suoritettiin PPS-1-joukossa.

^c Analyysi suoritettiin PPS-1-ic-joukossa, joka oli muokattu versio PPS-1-joukosta. Tässä muokatussa joukossa tutkittavat, joilla oli positiivinen nukleokapsidivasta-ainetestin tulos, suljettiin pois kaikista myöhemmistä immunogeenisuuden analyyseistä.

^d Ennalta määritetyt kriteerit täyttyivät sekä yhdenvertaisuuden että paremmuuden osalta. Paremmuuskriteerit: 95 %:n luottamusvälin alaraja GMT-suhteen osalta ylittää 1,0 ja 95 %:n luottamusvälin alaraja SRR-eron osalta ylittää 0 %. Analyysi suoritettiin PPS-1-joukossa.

* Verrokkirokote: tosinameraani (BNT162b2)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Kostaive-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän COVID-19:n ehkäisyssä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Yleinen toksisuus

Kostaive-valmisteella tehtiin yleinen toksisuustutkimus kaneilla (lihakseen annettiin yhteensä 3 annosta, joista jokainen ylittää ihmisen annoksen, kerran kahdessa viikossa).

Seuraavia inflammatoriseen vasteeseen sopivia löydöksiä havaittiin: ohimenevä nousu kehon keskilämpötilassa (enintään ~1,7 °C:n nousu), muutokset laboratoriokokeissa (punasolujen muutokset, jotka ovat yhdenmukaisia tulehduksen aiheuttaman erytropoieesin vähenemisen kanssa, minimaalisesti tai hieman vähentynyt verihiutaleiden määrä, minimaalisesti lisääntynyt neutrofiilien ja/tai monosyyttien määrä, hieman tai kohtalaisesti lisääntynyt fibrinogeeni ja minimaalisesti suurentunut globuliini ja/tai minimaalisesti vähentynyt seerumin albumiinipitoisuus ja seerumin sytokiinien lisääntyminen) sekä inflammatoriset löydökset pernassa ja imusolmukkeissa (lymfosyyttien sellulaarisuuden lisääntyminen).

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Rokotteen ainesosien (lipidit ja mRNA) ei odoteta olevan genotoksisia.

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta tutkittiin kaneilla hedelmällisyyttä, alkion-sikiön kehitystä ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa, jossa naaraskanit rokotettiin lihakseen ennen parittelua ja gestaaion aikana (saivat 5 rokoteannosta, jotka kukin ylittävät ihmisen annoksen, parittelua edeltävän päivän 28 ja gestaatiopäivän 28 välillä). SARS-CoV-2:n neutraloivia vasta-ainevasteita havaittiin emoilla parittelua edeltävästä ajasta tutkimuksen loppuun gestaatiopäivään 28 saakka sekä sikiössä ja jälkeläisillä, mikä viittaa emon vasta-aineiden siirtymiseen istukan kautta.

Rokotteeseen liittyviä vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen, alkion ja sikiön kehitykseen tai syntymän jälkeiseen kasvuun ja kehitykseen ei havaittu. Tietoja Kostaive-valmisteen erittymisestä äidinmaitoon ei ole saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Di(pentadekaani-8-yyli)-4,4'-((((3-(dimetyyliamino)propyyli)tio)karbonyyli)atsanediyyli)dibutyraatti (ATX-126)

Kolesteroli

1,2-Distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)

1,2-Dimyristoyyli-rac-glysero-3-metoksipolyetyleeniglykoli-2000 (PEG2000-DMG)

Sakkaroosi

Kaliumsorbaatti

Natriumkloridi

Trometamoli

Poloksameeri 188 (sisältää antioksidanttia – butyloitua hydroksitolueenia)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta -15– -25 °C:ssa.

Injektiopulloja voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa (enintään 25 °C) enintään 4 tunnin ajan ennen käyttökuntoon saattamista.

Käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste

Valmistelun jälkeen käyttökuntoon saatetun rokotteen injektiopullo on säilytettävä jääkaapissa tai huoneenlämpötilassa (2–25 °C) ennen antoa, ja se on annettava 6 tunnin kuluessa injektiopullon tulpan ensimmäisestä puhkaisusta.

Kun rokote on sulatettu tai saatettu käyttökuntoon, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

Kemiallisen ja fysikaalisen käytön aikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 6 tuntia 2–25 °C:ssa, ja se sisältää kuljetuksen tänä aikana. Mikrobiologisesta näkökulmasta, kun injektiopullon tulppa on puhkaistu rokotteen käyttökuntoon saattamista varten, valmistetta voidaan säilyttää enintään 6 tunnin ajan jääkaapissa tai huoneenlämpötilassa (2–25 °C). Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatettu rokote on hävitettävä 6 tunnin kuluttua.

6.4 Säilytys

Säilytä pakastettuna -15– -25 °C:ssa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kuiva-aine, joka on injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (bromobutylikumia) ja muovinen repäisykorkki, jossa on sinetti (alumiinipoimutus).

Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusitoista (16) 0,5 ml:n annosta; ks. kohta 6.6.

Pakkauskoko: 20 moniannosinjektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmisteltava rokote aseptisia tekniikoita käyttäen, jotta valmisteltu dispersio on steriili.

Käytä käyttökuntoon saattamiseen VAIN 10 ml:n steriiliä 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai vastaavaa liuosta.

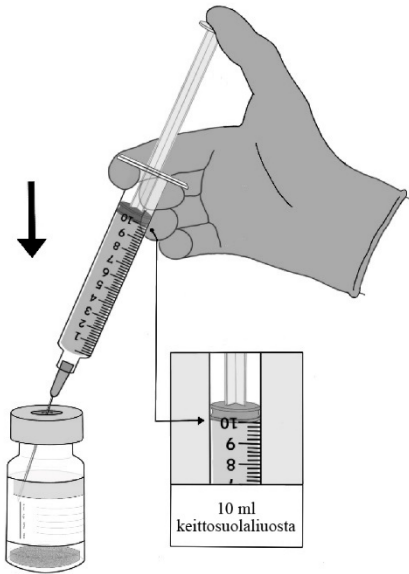
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen rokote on valkoinen tai luonnonvalkoinen, opaalinhohtoinen suspensio (pH: 7,5–8,5); osmolaliteetti: 300–400 mOsm/kg.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää kuusitoista (16) 0,5 ml:n annosta.

Vedä 0,5 ml rokotetta yksittäin käytettäviin ruiskuihin.

- Jokaisen annoksen on sisällettävä 0,5 ml käyttökuntoon saatettua injektiodispersiota.

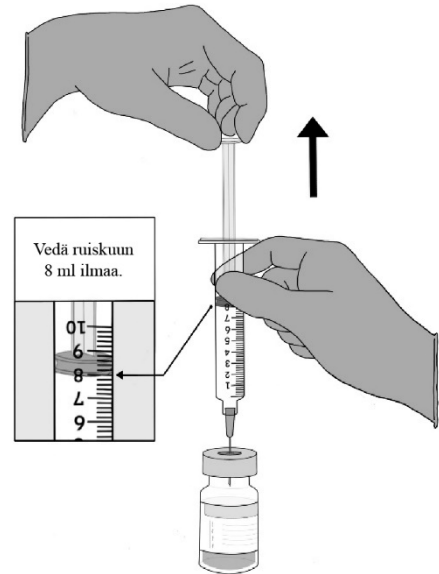
- Jos injektiopullossa jäljellä oleva rokotemäärä ei riitä täyteen 0,5 ml:n annokseen, älä anna jäljelle jäänyttä rokotetta. Hävitä sen sijaan injektiopullo ja jäljellä oleva tilavuus.
- Useasta injektiopullostsa saatua ylimääräistä rokotetta ei saa yhdistää.
- Valmistelun jälkeen täytetyt ruiskut on säilytettävä jääkaapissa tai huoneenlämpötilassa (2–25 °C) ennen antoa (mukaan lukien kuljetus tänä aikana), ja ne on annettava 6 tunnin kuluessa injektiopullon tulpan ensimmäisestä puhkaisusta.
- Käyttökuntoon saatettu rokote on hävitettävä 6 tunnin kuluttua.

Kostaive injektiokuiva-aineen yksittäisten annosten valmistelu injektiodispersiota varten	
VAIHE A. Injektiopullojen silmämääräinen tarkastus ja lämpötilan tasaaminen 1. Anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpötilaan vähintään tunnin ajan. Injektiopulloja voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa (enintään 25 °C) enintään 4 tunnin ajan ennen käyttökuntoon saattamista. 2. Tarkasta silmämääräisesti, ettei pakkauksen sulkimessa ole värimuutoksia tai näkyviä vikoja tai vaurioita (esim. murtumia, lasinsiruja, löysiä korkkeja, puuttuvia tulppia jne.). • Injektiopullon on sisällettävä valkoista/luonnonvalkoista kiinteää ainetta. ÄLÄ KÄYTÄ, jos pakkauksessa on vaurioita tai muita vikoja. ÄLÄ KÄYTÄ, jos puhkaisematon injektiopullo on huoneenlämpötilassa yli 4 tuntia.	
VAIHE B. Keittosuolaliuoksen lisääminen rokotteeseen 1. Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä välittömästi lämpötilan täysimääräisen tasaamisen jälkeen. 2. Hanki 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (keittosuolaliuosta). Vedä uutta steriiliä 10 ml:n ruiskua ja 23G:n neulaa käyttäen 10 ml 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. 3. Poista injektiopullon repäisykorkki. 4. Käytä injektiopullon tulppaan desinfiointipyyhettä. Jotta varmistetaan, että 10 ml 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä lisätään, ruiskua ei saa poistaa injektiopullostsa vaiheiden 5–8 aikana. 5. Puhkaise tulppa keittosuolaliuosruiskun neulalla. • Kirjaa ensimmäisen tulpan puhkaisun päivämäärä ja kellonaika sekä aika, jolloin rokote on hävitettävä. (Huomaa, että rokote on annettava 6 tunnin kuluessa tulpan puhkaisusta.) 6. Lisää hitaasti puolet (5 ml) 10 ml:sta 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä injektiopulloon sisäseinämää pitkin. 7. Tasaa injektiopullon paine vetämällä noin 3 ml ilmaa pullosta keittosuolaliuosruiskuun samalla, kun neula pysyy nesteen yläpuolella. 8. Toisen ja kolmannen 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteen lisäyksen osalta lisää 2–3 ml, ohjaten liuoksen virtauksen valmisteen injektiopullon sisäseinämälle. • Tasaa injektiopullon paine vetämällä ilmaa injektiopullostsa keittosuolaliuosruiskulla jokaisen lisäyksen jälkeen. Toista vaiheet tarvittavin osin, jotta kaikki 10 ml 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä on lisätty. Älä lisää enempää kuin 10 ml 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.	

Kostaive injektiokuiva-aineen yksittäisten annosten valmistelu injektiodispersiota varten

VAIHE C. Tasaa pullon paine

1. Kun 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste on lisätty, tasaa paine ennen kuin poistat neulan injektiopullosta vetämällä ilmaa tyhjän keittosuolaliuosruiskun 8 ml:n viivaan asti.
2. Aseta neula huolellisesti liuoksen yläpuolelle (välttämällä vahingossa käyttökuntoon saatettua rokotetta).
3. Poista tyhjä keittosuolaliuosruisku ja neula injektiopullosta ja hävitä ne.



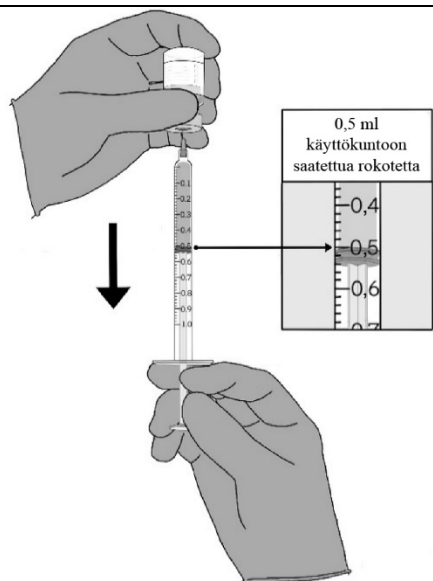
VAIHE D. Sekoita ja tarkasta silmämääräisesti käyttökuntoon saatettu rokote

1. Käännä injektiopulloa varovasti ylösalaisin toistuvasti vähintään yhden minuutin ajan, kunnes kiinteä aine on saatettu täysin käyttökuntoon.
 - Älä ravista tai käytä vortexia..
 - Vältä vaahdon muodostumista.
2. Tarkasta rokotteen injektiopullo silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Nesteen pitää olla valkoinen tai luonnonvalkoinen opaalinhohtoinen suspensio.
 - ÄLÄ KÄYTÄ, jos siinä havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia.
3. Käyttökuntoon saatetun rokotteen injektiopullo tai täytetyt ruiskut on säilytettävä jääkaapissa tai huoneenlämpötilassa (2–25 °C) ennen antoa, ja ne on käytettävä 6 tunnin kuluessa tulpan ensimmäisestä puhkaisusta.



VAIHE E. Ruiskun valmistelu

1. Varmista, että ilmakuplia ei ole, ja vedä 0,5 ml rokotetta steriilillä 1 ml:n ruiskulla.
2. Kirjaa ensimmäisen tulpan puhkaisun päivämäärä ja kellonaika.
 - Jokaista täytettyä ruiskua käytetään yhteen annokseen.
 - Säilytä täytetyt ruiskut jääkaapissa tai huoneenlämpötilassa (2–25 °C) ennen antoa.
 - Jokainen ruisku on käytettävä mahdollisimman pian, mutta viimeistään 6 tunnin kuluessa tulpan ensimmäisestä puhkaisusta.



Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1873/001

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. helmikuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN
(VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EY 114 artiklan mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä,
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kostaive injektiokuiva-aine dispersiota varten
COVID-19 sa-mRNA-rokote
tsapomeraani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää kuusitoista (16) 0,5 ml:n annosta.
Yksi annos (0,5 ml) sisältää 5 mikrogrammaa tsapomeraania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Lipidi ATX-126, kolesteroli, 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC), 1,2-dimyristoyyli-rac-glysero-3-metoksyipolyetyleeniglykoli-2000 (PEG2000-DMG), sakkaroosi, kaliumsorbaatti, natriumkloridi, trometamoli, poloksameeri 188.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine dispersiota varten
20 moniannosinjektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä avaamaton injektiopullo pakastettuna -15 °C – -25 °C:ssa alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä rokote käyttökuuntoon saattamisen jälkeen 2–25 °C:ssa ja **käytä 6 tunnin kuluessa.**

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1873/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIANNOSINJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kostaive injektiokuiva-aine dispersiota varten
COVID-19 sa-mRNA-rokote
tsapomeraani

i.m.

2. ANTOTAPA

Lihakseen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen kuusitoista (16) 0,5 ml:n annosta

6. MUUTA

Hävityspäivämäärä/-aika:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Kostaive injektiokuiva-aine dispersiota varten COVID-19 sa-mRNA-rokote tsapomeraani

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tämän rokotteen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kostaive on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Kostaive-valmistetta
3. Miten Kostaive-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kostaive-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kostaive on ja mihin sitä käytetään

Kostaive on rokote, joka auttaa suojaamaan vähintään 18-vuotiaita aikuisia SARS-CoV-2:n aiheuttamalta COVID-19:ltä.

Kostaive valmistaa kehoa puolustautumaan COVID-19:ää vastaan. Se sisältää molekyyliä nimeltä sa-mRNA, joka sisältää ohjeet piikkiproteiinin kopiointiin. Piikkiproteiini on SARS-CoV-2-viruksen pinnalla oleva proteiini, joka viruksen on saatava kehon solujen sisään.

Kun henkilö saa rokotteen, jotkut hänen soluistaan lukevat sa-mRNA:n antamat ohjeet ja tuottavat tilapäisesti piikkiproteiinia. Tämän jälkeen henkilön immuunijärjestelmä tunnistaa proteiinin vieraaksi ja tuottaa vasta-aineita ja aktivoi T-solut (valkosolut) hyökkäämään sitä vastaan.

Jos henkilö myöhemmin joutuu kontaktiin SARS-CoV-2:n kanssa, hänen immuunijärjestelmänsä tunnistaa sen ja on valmis puolustamaan kehoa sitä vastaan.

Koska Kostaive ei sisällä virusta immunitetin tuottamiseksi, et voi saada siitä COVID-19:ää.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Kostaive-valmistetta

Rokotetta ei saa antaa,

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän rokotteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat rokotteen, jos

- sinulla on joskus ollut vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia jonkin muun rokotepistoksen jälkeen tai sen jälkeen, kun sinulle on aiemmin annettu Kostaive-valmistetta.
- olet hermostunut rokotusprosessin suhteen tai olet joskus pyörtnyt neulanpistoksen jälkeen.
- sinulla on korkea kuume tai vaikea infektio; saatat kuitenkin saada rokotuksen, jos sinulla on lievä kuume tai ylähengitystieinfektio, kuten flunssa.
- sinulla on verenvuoto-ongelma, sinulle tulee mustelmia helposti tai käytät lääkettä veritulppien ehkäisyyn.
- sinulla on heikentynyt immuunijärjestelmä, joka johtuu HIV-infektiosta tai immuunijärjestelmään vaikuttavasta lääkkeestä, kuten kortikosteroidista.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Kostaive-valmistetta.

Sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen riski on suurentunut muiden COVID-19-rokotteiden saamisen jälkeen. Nämä tilat voivat kehittyä muutaman päivän kuluessa rokotuksen jälkeen ja niitä ilmenee pääasiassa 14 päivän kuluessa. Rokotuksen jälkeen sinun on oltava valppaana sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen merkkien, kuten hengenahdistuksen, sydämentykytyksen ja rintakivun, varalta. Sinun on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon, jos näitä oireita ilmenee.

Lapset ja nuoret

Kostaive-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille. Tällä hetkellä ei ole tarpeeksi tietoa Kostaive-valmisteen käytöstä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Kostaive

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai olet äskettäin saanut jonkin muun rokotteen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät tai epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tämä rokote.

Tämän rokotteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja.

Kostaive-valmistetta voidaan antaa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkin Kostaive-valmisteen hättäväikutukset, jotka on lueteltu kohdassa 4 (Mahdolliset hättäväikutukset), voivat väliaikaisesti heikentää kykyäsi ajaa autoa ja käyttää koneita. Odota ennen ajamista tai koneiden käyttöä, kunnes kaikki rokotteen vaikutukset ovat hävinneet.

Kostaive sisältää kaliumia ja natriumia

Tämä rokote sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”. Tämä rokote sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Kostaive-valmistetta annetaan

Kostaive annetaan yhtenä 0,5 ml:n pistoksena olkavarren lihakseen.

Jos sinut on aiemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, sinun pitää saada Kostaive-annos vähintään 5 kuukautta viimeisimmän annoksen jälkeen.

Jos sinulla on kysyttävää Kostaive-valmisteen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset: voi esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10 000:sta

- anafylaksia (äkillinen, vaikea allerginen reaktio, johon liittyy oireita, kuten hengitysvaikeuksia, turvotusta, pyörrytystä, nopea syke, hikoilu ja tajunnan menetys)

Hakeudu **kiireellisesti** lääkärinhoitoon, jos sinulla ilmenee anafylaksian oireita.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulle kehittyy muita haittavaikutuksia. Niitä voivat olla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä

- kipu pistoskohdassa
- aristus pistoskohdassa
- väsymyksen tunne (uupumus)
- vilunväristykset
- kuume
- nivelkipu
- lihaskipu
- päänsärky
- huimauksen tunne.

Yleiset haittavaikutukset: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- ripuli
- huonovointisuus (pahoinvointi)
- oksentelu
- ihon kovettuminen pistoskohdassa
- turvotus pistoskohdassa
- punoitus pistoskohdassa
- ihon kutina pistoskohdassa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- allergiset reaktiot (nokkosihottuma ja/tai ihottuma).

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon

- vähäinen neutrofiilien (veren valkosolutyypin) määrä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän rokotteiden turvallisuudesta.

5. Kostaive-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Seuraavat säilytystä, vanhenemista, käyttöä ja käsittelyä koskevat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä avaamattomat injektiopullot pakastettuna -15 °C – -25 °C:ssa alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Injektiopulloja voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa (enintään 25 °C) enintään 4 tunnin ajan ennen käyttökuntoon saattamista.

Valmistelun jälkeen käyttökuntoon saatetun rokotteen injektiopullo tai täytetyt ruiskut on säilytettävä jääkaapissa tai huoneenlämpötilassa (2–25 °C) ennen antoa (mukaan lukien kuljetuksen aikana), ja ne on annettava 6 tunnin kuluessa valmisteen tulpan ensimmäisestä puhkaisusta.

Injektiopulloja, joiden lämpötila on tasattu, voidaan käsitellä huoneenvalossa.

Kun rokote on sulatettu tai saatettu käyttökuntoon, sitä ei saa pakastaa uudelleen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kostaive sisältää

- Vaikuttava aine on itseään amplifioiva lähetti-RNA (sa-mRNA), jota kutsutaan tsapomeraaniksi.
- Tämä on moniannosinjektiopullo, joka käyttökuntoon saattamisen jälkeen sisältää kuusitoista (16) 0,5 ml:n annosta.
- Yksi annos (0,5 ml) sisältää 5 mikrogrammaa tsapomeraania (kapseloituna lipidinanohiukkasiin).
- Muut aineet ovat: di(pentadekaani-8-yyli)-4,4'-((((3-(dimetyyliamino)propyyli)tio)karbonyyli)atsanediyyli)dibutyyraatti (ATX-126), kolesteroli, 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC), 1,2-dimyristoyyli-rac-glysero-3-metoksipolyetyleeniglykoli-2000 (PEG2000-DMG), sakkaroosi, kaliumsorbaatti, natriumkloridi, trometamoli ja poloksameeri 188 (sisältää antioksidanttia – butyloitua hydroksitolueenia).
Katso kohta 2, ”Kostaive sisältää kaliumia ja natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kostaive on valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe/kakku, joka toimitetaan lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa ja alumiinisinetti.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen rokote on valkoinen tai luonnonvalkoinen, opaalinhohtoinen suspensio (pH: 7,5–8,5). Yksi injektiopullo sisältää kuusitoista (16) 0,5 ml:n annosta.

Pakkauskoko: 20 moniannosinjektiopulloa

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

0,5 ml:n kerta-annos.

Henkilöille, jotka on aiemmin rokotettu COVID-19-rokotteella, Kostaive annetaan vähintään 5 kuukautta viimeisimmän annoksen jälkeen.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Käsittelyohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava Kostaive aseptista tekniikkaa käyttäen, jotta valmistelu dispersio on steriili.

- Käytä käyttökuntoon saattamiseen VAIN 10 ml:n steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneestettä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää kuusitoista (16) 0,5 ml:n annosta.

Vedä 0,5 ml rokotetta yksittäin käytettäviin ruiskuihin.

- Jokaisen annoksen on sisällettävä 0,5 ml käyttövalmista Kostaive-valmistetta.
- Jos injektiopullossa jäljellä oleva rokotemäärä ei riitä täyteen 0,5 ml:n annokseen, älä anna jäljelle jäänyttä rokotetta. Hävitä sen sijaan injektiopullo ja jäljellä oleva tilavuus.
- Älä yhdistä jäljelle jäänyttä rokotetta useista injektiopulloista.
- Valmistelun jälkeen täytetyt ruiskut on säilytettävä jääkaapissa tai huoneenlämpötilassa (2 °C – 25 °C) ennen antoa (mukaan lukien kuljetus tänä aikana), ja ne on annettava 6 tunnin kuluessa injektiopullon tulpan ensimmäisestä puhkaisusta.
- Käyttökuntoon saatettu rokote on hävitettävä 6 tunnin kuluttua.

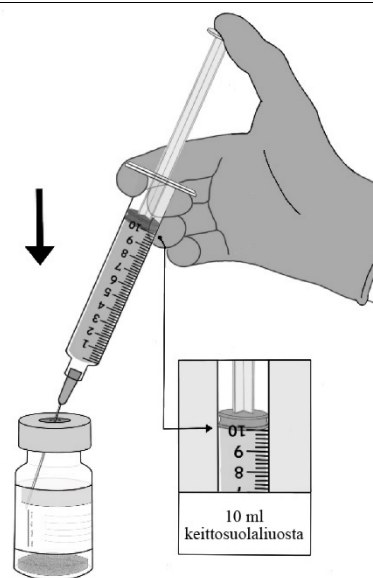
Kostaive injektiokuiva-aineen yksittäisten annosten valmistelu injektiodispersiota varten**VAIHE A. Injektiopullojen silmämääräinen tarkastus ja lämpötilan tasaaminen**

1. Anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpötilaan vähintään tunnin ajan. Injektiopulloja voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa (enintään 25 °C) enintään 4 tunnin ajan ennen käyttökuntoon saattamista.
2. Tarkasta silmämääräisesti, ettei pakkauksen sulkimessa ole värimuutoksia tai näkyviä vikoja tai vaurioita (esim. murtumia, lasinsiruja, löysiä korkkeja, puuttuvia tulppia jne.).
 - Injektiopullon on sisällettävä valkoista/luonnonvalkoista kiinteää ainetta.

ÄLÄ KÄYTÄ, jos pakkauksessa on vaurioita tai muita vikoja.
ÄLÄ KÄYTÄ, jos puhkaisematon injektiopullo on huoneenlämpötilassa yli 4 tuntia.

VAIHE B. Keittosuolaliuoksen lisääminen rokotteeseen

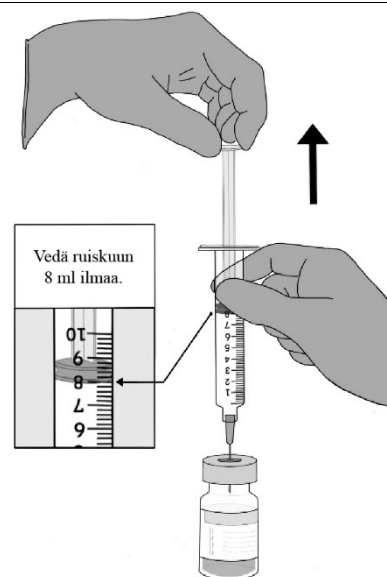
1. Käyttökuntoon saattaminen on tehtävä välittömästi lämpötilan täysimääräisen tasaamisen jälkeen.
2. Hanki 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä (keittosuolaliuosta). Vedä uutta steriiliä 10 ml:n ruiskua ja 23G:n neulaa käyttäen 10 ml 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.
3. Poista injektiopullon repäisykorkki.
4. Käytä injektiopullon tulppaan desinfiointipyyhettä.
Jotta varmistetaan, että 10 ml 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä lisätään, ruiskua ei saa poistaa injektiopullosta vaiheiden 5–8 aikana.
5. Puhkaise tulppa keittosuolaliuosruiskun neulalla.
 - Kirjaa ensimmäisen tulpan puhkaisun päivämäärä ja kellonaika sekä aika, jolloin rokote on hävitettävä. (Huomaa, että rokote on annettava 6 tunnin kuluessa tulpan puhkaisusta.)
6. Lisää hitaasti puolet (5 ml) 10 ml:sta 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä injektiopulloon sisäseinämää pitkin.
7. Tasaa injektiopullon paine vetämällä noin 3 ml ilmaa pullosta keittosuolaliuosruiskuun samalla, kun neula pysyy nesteen yläpuolella.
8. Toisen ja kolmannen 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteen lisäyksen osalta lisää 2–3 ml, ohjaten liuoksen virtauksen valmisteen injektiopullon sisäseinämälle.
 - Tasaa injektiopullon paine vetämällä ilmaa injektiopullosta keittosuolaliuosruiskulla jokaisen lisäyksen jälkeen. Toista vaiheet tarvittavin osin, jotta kaikki 10 ml 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä on lisätty. Älä lisää enempää kuin 10 ml 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

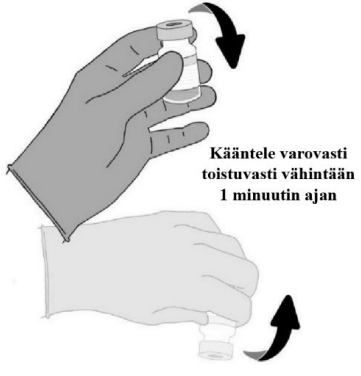
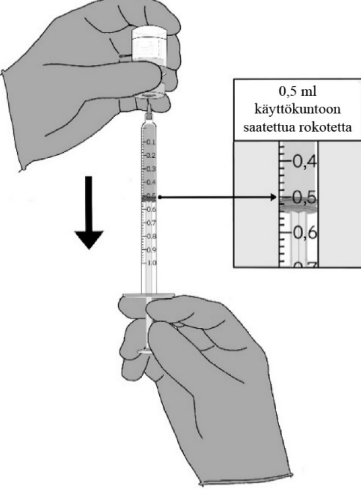


Yksittäisten Kostaiven 5 mikrogramman/annos (0,5 ml) injektiokuiva-aineen dispersiota varten valmistelu

VAIHE C. Tasaa pullon paine

1. Kun 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste on lisätty, tasaa paine ennen kuin poistat neulan injektiopullosta vetämällä ilmaa tyhjän keittosuolaliuosruiskun 8 ml:n viivaan asti.
2. Aseta neula huolellisesti liuoksen yläpuolelle (välttämällä vahingossa käyttökuntoon saatettua rokotetta).
3. Poista tyhjä keittosuolaliuosruisku ja neula injektiopullosta ja hävitä ne.



VAIHE D. Sekoita ja tarkasta silmämääräisesti käyttökuntoon saatettu rokote 1. Käännä injektiopulloa varovasti ylösalaisin toistuvasti vähintään yhden minuutin ajan, kunnes kiinteä aine on saatettu täysin käyttökuntoon. • Älä ravista tai käytä vortexia. • Vältä vaahdon muodostumista. 2. Tarkasta rokotteen injektiopullo silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Neste on pitää olla valkoinen tai luonnonvalkoinen opaalinhohtoinen suspensio. • ÄLÄ KÄYTÄ, jos siinä havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia. 3. Käyttökuntoon saatetun rokotteen injektiopullo tai täytetyt ruiskut on säilytettävä jääkaapissa tai huoneenlämpötilassa (2–25 °C) ennen antoa, ja ne on käytettävä 6 tunnin kuluessa tulpan ensimmäisestä puhkaisusta.	
VAIHE E. Ruiskun valmistelu 1. Varmista, että ilmakuplia ei ole, ja vedä 0,5 ml rokotetta steriilillä 1 ml:n ruiskulla. 2. Varmista, ettei ilmakuplia ole. 3. Kirjaa ensimmäisen tulpan puhkaisun päivämäärä ja kellonaika. • Jokaista täytettyä ruiskua käytetään yhteen annokseen. • Säilytä täytetyt ruiskut jääkaapissa tai huoneenlämpötilassa (2–25 °C) ennen antoa. • Jokainen ruisku on käytettävä mahdollisimman pian, mutta viimeistään 6 tunnin kuluessa tulpan ensimmäisestä puhkaisusta.	

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.