

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELOCTA 2000 I.U. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon nominal olarak 2000 I.U. efmoroktokog alfa içerir. Rekonstitüye edildikten sonra, enjeksiyonluk çözeltinin her mL'si yaklaşık 667 I.U. efmoroktokog alfa içerir.

Potens (I.U.), Avrupa Farmakopesinin kromojenik tayini kullanılarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Faktör VIII standardını referans alan bir dahili standardına karşı belirlenmektedir. ELOCTA'nın spesifik aktivitesi 4000-10200 I.U./mg proteindir.

Efmoroktokog alfa (rekombinant insan pıhtılaşma faktörü VIII, Fc füzyon proteini (rFVIII_{FC})) 1890 amino asit içerir. Hücre kültürü prosesinde, saflaştırma ya da son formülasyonda insan veya hayvan kaynaklı herhangi bir ekzojen protein ilavesi olmaksızın insan embriyonik böbrek (HEK) hücre hattında rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum 0,6 mmol (14 mg)/flakon

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Toz: liyofilize, beyaz ile kırık beyaz arası toz veya topaklaşmış toz.

Çözücü: enjeksiyonluk su, berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ELOCTA, hemofili A (konjenital faktör VIII eksikliği) hastalarında kanamanın tedavisinde ve profilaksisinde endikedir.

ELOCTA, tüm yaş gruplarında kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi hemofili tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yerine koyma tedavisinin dozu ve süresi faktör VIII eksikliğinin şiddetine, kanamanın yerine ve boyutuna ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan rekombinant faktör VIII Fc ünite sayısı, faktör VIII ürünleri için geçerli DSÖ standardına bağlı olan Uluslararası Ünite (I.U.) şeklinde ifade edilmektedir. Plazmadaki faktör VIII aktivitesi ya yüzde (normal insan plazmasına göre) ya da Uluslararası Ünite (plazmadaki faktör VIII için Uluslararası Standarta göre) şeklinde ifade edilmektedir.

Bir Uluslararası Ünite (I.U.) rekombinant faktör VIII Fc aktivitesi, 1 mL normal insan plazmasındaki VIII'in miktarına eşdeğerdir.

Gerektiğinde uygulanan tedavi

Gereken rekombinant faktör VIII Fc dozunun hesaplaması, vücut ağırlığının kg'ı başına 1 Uluslararası Ünite (I.U.) faktör VIII'in, plazma faktör VIII aktivitesini 2 I.U./dL yükselttiği ampirik bulguya dayanmaktadır. Gereken doz, aşağıdaki formül kullanılarak belirlenmektedir:

Gereken ünite = vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör VIII artışı (%) (I.U./dL) x 0,5 (I.U./dL başına I.U./kg)

Uygulanacak miktarın ve uygulama sıklığının her zaman bireysel vakadaki klinik etkililiğe göre ayarlanması gerekmektedir.

Aşağıdaki hemorajik durumlarda faktör VIII aktivitesi, karşılık gelen süreler içinde belirtilen plazma aktivitesi seviyesinin (normalin yüzdesi veya I.U./dL) altına düşmemelidir. Kanama epizotlarında ve cerrahide doz uygulamasına yol göstermesi için Tablo 1 kullanılabilir.

Tablo 1: Kanama epizotlarının tedavisi ve cerrahi için ELOCTA doz uygulama kılavuzu

Kanama derecesi / Cerrahi prosedür tipi	Gerekli olan Faktör VIII seviyesi (%) (I.U./dL)	Doz uygulama sıklığı (saat)/ Tedavinin süresi (gün)
<u>Kanama</u>		
Erken dönemdeki hemartroz, kas kanaması veya ağız kanaması	20-40	Ağrının gösterdiği kanama epizotu düzelene ya da iyileşme sağlanana kadar en az bir gün boyunca enjeksiyon her 12 ila 24 saatte bir tekrarlanır. ¹
Daha yoğun hemartroz, kas kanaması veya hematoma	30-60	Ağrı ya da akut sakatlık düzelene kadar enjeksiyon 3-4 gün veya daha uzun süreyle her 12 ila 24 saatte bir tekrarlanır. ¹
Yaşamı tehdit eden kanamalar	60-100	Tehdit ortadan kalkana kadar enjeksiyon her 8 ila 24 saatte bir tekrarlanır.
<u>Cerrahi</u>		
Diş çekimi dahil minör cerrahi	30-60	İyileşme sağlanana kadar en az bir gün boyunca enjeksiyon her 24 saatte tekrarlanır.
<u>Majör cerrahi</u>	80-100 (operasyon öncesi ve sonrası)	Yeterli yara iyileşmesi olana kadar gerektikçe enjeksiyon her 8 ila 24 saatte bir tekrarlanır, ardından %30 ila %60 faktör VIII aktivitesini (I.U./dL) korumak için en az 7 gün daha tedaviye devam edilir.

¹ Bazı hastalarda ve durumlarda, doz uygulama aralığı 36 saate kadar uzatılabilir. Farmakokinetik veriler için bkz. Bölüm 5.2.

Profilaksi

Uzun süreli profilaksi için önerilen doz her 3 ila 5 günde bir 50 I.U./kg'dır. Doz, hastanın yanıtına göre, 25 ila 65 I.U./kg aralığında ayarlanabilir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Bazı durumlarda, özellikle daha genç hastalarda, daha kısa doz uygulama aralıkları veya daha yüksek dozlar gerekli olabilir.

Tedavinin izlenmesi

Tedavi süresince, uygulanacak dozun ve tekrarlanan enjeksiyonların sıklığına yön vermesi için faktör VIII seviyelerinin uygun şekilde tayin edilmesi (tek aşamalı pıhtılaşma veya kromojenik ölçümlerle) tavsiye edilmektedir. Her bir hasta farklı yarılanma ömrü ve toparlanma zamanı nedeniyle FVIII'e yanıtta da farklılık gösterebilir. Vücut ağırlığına bağlı doz için az kilolu veya aşırı kilolu hastalarda ayarlama yapılması gerekebilir. Özellikle majör cerrahi müdahalelerde, pıhtılaşma analizi (plazma faktör VIII aktivitesi) ile yerine koyma tedavisinin dikkatli bir şekilde izlenmesi zorunludur.

Hastaların kan örneklerinde faktör VIII aktivitesini belirlemek için *in vitro* aktive parsiyel tromboplastin zamanına dayanan (aPTT) tek aşamalı pıhtılaşma tayini kullanıldığında, plazma faktör VIII aktivitesi sonuçları hem aPTT reaktifinin tipinden hem de tayinde kullanılan referans standarttan önemli oranda etkilenebilir. Bu, özellikle laboratuvar ve/veya tayinde kullanılan reaktifler değiştirildiğinde önemlidir.

Uygulama şekli:

ELOCTA, intravenöz kullanım içindir.

ELOCTA birkaç dakika içinde intravenöz yolla enjekte edilmelidir. Uygulama hızı, hastanın rahatlık düzeyine göre belirlenir ve 10 mL/dakikayı geçmemelidir.

Uygulama öncesinde tıbbi ürünün rekonstitüsyonuna ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ELOCTA, böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

ELOCTA, karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altı çocuklar için daha sık veya daha yüksek dozlar gerekebilir (bkz. Bölüm 5.1). 12 yaş ve üzeri ergenler için doz önerisi, erişkinlerdeki ile aynıdır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı deneyim mevcuttur.

4.3. Kontrendikasyonlar

ELOCTA, etkin maddeye (rekombinant insan pıhtılaşma faktör VIII ve/veya Fc bölgesine) veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

ELOCTA ile alerjik tip aşırı duyarlılık reaksiyonları olasıdır. Eğer aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkarsa, hastalara bu tıbbi ürünün kullanımını derhal bırakmaları ve hekimleriyle iletişime geçmeleri önerilmelidir. Hastalar kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüs sıkışması, hırıltı, hipotansiyon ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Anafilaktik şok durumunda, şok için standart tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

İnhibitörler

Faktör VIII'e karşı nötralizan antikörlerin (inhibitörler) oluşumu, hemofili A hastalarının tedavisinde bilinen bir komplikasyondur. Modifiye tavin yöntemi kullanılarak mL plazma başına Bethesda Birimi (BU) ile ölçülen bu inhibitörler genellikle, faktör VIII prokoagülan aktivitesine karşı olan IgG immüno globulinlerdir. İnhibitör geliştirme riski, faktör VIII'e maruziyet kadar hastalığın şiddeti ile ilişkili olup, bu risk maruziyetin ilk 50 gününde en yüksek düzeydedir. Ancak risk nadir olmasına rağmen yaşam boyunca devam eder.

İnhibitör gelişiminin klinik önemi inhibitör titresine bağlı olacaktır; düşük titrenin teşkil ettiği yetersiz klinik yanıt riski, yüksek titrelili inhibitörlere kıyasla daha az olacaktır.

Genel olarak, pıhtılaşma faktör VIII ürünleri ile tedavi edilen tüm hastalar, uygun klinik gözlemler ve laboratuvar testleri ile inhibitörlerin gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Eğer beklenen faktör VIII aktivitesi plazma seviyeleri elde edilmezse veya kanama uygun bir dozla kontrol edilmezse, faktör VIII inhibitörü varlığına yönelik testler yapılmalıdır. Yüksek inhibitör seviyelerine sahip hastalarda, faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer terapötik seçenekler değerlendirilmelidir. Bu gibi hastaların tedavisi, hemofili tedavisi ve faktör VIII inhibitörleri konusunda deneyimli bir hekim tarafından yönetilmelidir.

Kardiyovasküler olaylar

Kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalarda, FVIII ile yerine koyma tedavisi kardiyovasküler riski artırabilir.

Kateter ile ilişkili komplikasyonlar

Eğer bir santral venöz damar yolu cihazı (CVAD) gerekli ise, lokal enfeksiyonlar, bakteremi ve kateter yeri trombozunu içeren CVAD ile ilişkili komplikasyon riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Belirtilen uyarılar ve önlemler hem erişkinler hem çocuklar hem de ergenler için geçerlidir.

Bu tıbbi ürün her flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Bununla birlikte, vücut ağırlığına ve pozolojiye bağlı olarak, hasta bir flakondan daha fazla kullanılabilir (flakon başına miktar hakkında bilgi için Bölüm 2'ye bakınız). Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnsan pıhtılaşma faktör VIII (rDNA) ile diğer tıbbi ürünler arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir. ELOCTA ile herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ELOCTA, açıkça belirtilmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde ELOCTA ile üreme çalışması yapılmamıştır. Farelerde plasental geçiş çalışması yapılmıştır (bkz. Bölüm 5.3). Kadınlarda hemofili A'nın seyrek görülmesine bağlı olarak, gebelik süresince faktör VIII kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, faktör VIII gebelik süresinde yalnızca açıkça belirtilmişse kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Efmoroktokog alfa'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Efmoroktokog alfa'nın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ELOCTA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ELOCTA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır ve emzirme süresinde yalnızca açıkça belirtilmişse kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Herhangi bir fertilite verisi bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde ELOCTA ile herhangi bir fertilite çalışması yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ELOCTA'nın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aşırı duyarlılık reaksiyonları veya alerjik reaksiyonlar (anjiyoödem, infüzyon bölgesinde yanma ve batma hissi, üşüme, yüz kızarıklığı, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüs darlığı, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum) seyrek olarak gözlenmiştir ve bazı durumlarda şiddetli anafilaksiye (şok dahil) ilerleyebilir.

ELOCTA dahil faktör VIII ile tedavi edilen hemofili A hastalarında nötralizan antikorların (inhibitörler) gelişimi görülebilir. Bu tür inhibitörler ortaya çıkarsa, durum yetersiz klinik yanıt olarak kendini gösterecektir. Bu gibi durumlarda uzman bir hemofili merkezi ile irtibata geçilmesi önerilmektedir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

Aşağıda sunulan Tablo 2, MedDRA sistem organ sınıflandırmasına göredir (SOC ve Tercih edilen Terime göre). Advers reaksiyonların sıklığı, 276'sı daha önce tedavi görmüş (TGH'ler) ve 103'ü daha önce hiç tedavi görmemiş (HTGH'ler) olmak üzere toplam 379 şiddetli hemofili A hastasıyla yapılan klinik çalışmalara dayanmaktadır. Klinik çalışmalarla ilgili ek ayrıntılar için Bölüm 5.1'e bakınız.

Advers reaksiyonların sıklığı şu sisteme göre değerlendirilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 2: Klinik çalışmalarda ELOCTA için bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklık ¹
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Faktör VIII inhibisyonu*	Çok yaygın (HTGH) ² Yaygın olmayan (TGH) ²
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı Sersemlik Disguzi	Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Bradikardi	Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon Ateş basması Anjiyopati ⁴	Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Alt karın ağrısı	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Papüler döküntü Döküntü	Yaygın (HTGH) ³ Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Artralji Miyalji Sırt ağrısı Eklem şişmesi	Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Cihaz ile ilişkili tromboz Halsizlik Göğüs ağrısı Soğuk hissetme Sıcak hissetme	Yaygın (HTGH) ³ Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Prosedürel hipotansiyon	Yaygın olmayan

HTGH (Daha önce hiç tedavi görmemiş hastalar) TGH (Daha önce tedavi görmüş hastalar)

¹ Ters belirtilmediği sürece, advers ilaç reaksiyonları ve sıklık sadece TGH'lerde meydana gelenlere dayanmaktadır.

² Sıklık, tüm FVIII ürünleriyle ilgili, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı çalışmalara dayanır.

³ Advers ilaç reaksiyonları ve sıklık sadece HTGH'lerde meydana gelenlere dayanmaktadır.

⁴ Araştırmacı terimi: *ELOCTA enjeksiyonundan sonra vasküler ağrı*

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik ile erişkin hastalar arasında advers reaksiyonlarda yaşa özgü farklılıklar gözlenmemiştir. Çocuklarda görülen advers reaksiyonların sıklığının, tipinin ve ciddiyetinin erişkinlerle aynı olması beklenmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir doz aşımı semptomu bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, kan koagülasyon faktörü VIII
ATC kodu: B02BD02

Etki mekanizması

Faktör VIII/von Willebrand faktörü, farklı fizyolojik fonksiyonlara sahip 2 molekülden (faktör VIII ve von Willebrand faktörü) oluşur. Faktör VIII hemofili hastasına infüzyon ile verildiğinde, hastanın dolaşımındaki von Willebrand faktörüne bağlanır. Aktive edilmiş faktör VIII, faktör X'un aktive edilmiş faktör X'a dönüşümünü hızlandıran aktive edilmiş faktör IX için kofaktör olarak görev yapar. Aktive edilmiş faktör X, protrombini trombine dönüştürür. Trombin daha sonra fibrinojeni fibrine dönüştürür ve pıhtı oluşur.

Hemofili A, fonksiyonel faktör VIII Fc seviyelerindeki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan X'e bağlı kalıtsal bir kan pıhtılaşma bozukluğudur ve kendiliğinden veya kaza ya da cerrahi travmalar sonucunda eklemelerde, kaslarda veya iç organlarda kanamayla sonuçlanır. Replasman tedavisi ile plazma faktör VIII seviyeleri artar ve böylelikle faktör eksikliğinin geçici olarak düzeltilmesi ve kanama eğilimlerinin düzeltilmesi sağlanır.

Önemli olarak, yıllık kanama oranları (ABR) farklı faktör konsantrasyonları arasında ve farklı klinik çalışmalar arasında karşılaştırılabilir değildir.

ELOCTA (efmoroktokog alfa) uzun yarılanma ömrüne sahip tamamen rekombinant bir füzyon proteinidir. ELOCTA insan immüoglobulini G1'in Fc domenine kovalent bağlı, rekombinant B domeni çıkarılmış insan pıhtılaşma faktör VIII'den oluşur. İnsan immüoglobulini G1'in Fc bölgesi, neonatal Fc reseptörüne bağlanır. Bu reseptör yaşam süresince eksprese edilir ve bu immüoglobulinleri dolaşıma geri döndürerek bu proteinleri lizozomal degradasyondan koruyan doğal bir yolağın parçasıdır; bu da proteinlerin yarı ömürlerinin uzaması ile sonuçlanır. Efmoroktokog alfa neonatal Fc reseptörüne bağlanarak lizozomal degradasyonu geciktirmek ve endojen faktör VIII'den daha uzun bir plazma yarılanma ömrüne olanak vermek üzere aynı doğal yolağı kullanır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Daha önce tedavi görmüş hastalarda (TGH) ELOCTA'nın güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetiği 2 çok uluslu, açık etiketli, pivotal faz 3 çalışmada, yani Çalışma I ve Çalışma II'de (bkz. Pediatrik popülasyon) ve bir uzatma çalışmasında (Çalışma III) dört yıla kadar süre ile değerlendirilmiştir. Toplamda 276 TGH, hasta başına ortalama 294 (1-735) maruziyet günü ile toplam 80848 maruziyet günü boyunca takip edilmiştir. Ek olarak, ELOCTA'nın daha önce hiç tedavi görmemiş hastalarda (HTGH) güvenliliğini ve etkililiğini değerlendirmek için bir faz 3 çalışma (Çalışma IV) gerçekleştirilmiştir (bkz. Pediatrik popülasyon).

Çalışma I'e şiddetli hemofili A'sı olan, önceden hiç tedavi görmemiş toplam 165 erkek hasta (12 ila 65 yaş aralığında) kaydedilmiştir. Çalışmaya girmelerinden önce profilaksi rejimlerinde olan gönüllüler bireyselleştirilmiş profilaksi koluna alınmıştır. Giriş öncesinde gerektiğinde uygulanan tedavide olan gönüllüler ise ya bireyselleştirilmiş profilaksi koluna alınmış ya da haftalık profilaksi veya gerektiğinde uygulanan tedavi kollarına randomize edilmiştir.

Profilaksi rejimi:

Bireyselleştirilmiş profilaksi: Her 3 ila 5 günde bir 25 ila 65 I.U./kg'dır.

Haftalık profilaksi: 65 I.U./kg

Çalışma I'i tamamlayan 153 gönüllüden 150'si Çalışma III'e kaydedilmiştir (uzatma çalışması). Çalışma I + III'de toplam medyan zaman 4,2 yıldır ve maruziyet gününün medyan sayısı 309'dur.

Bireyselleştirilmiş profilaksi: Çalışma I'de yıllık medyan faktör tüketimi 4212 I.U./kg (min. 2877, maks. 7943) ve Çalışma III'de 4223 I.U./kg (min. 2668, maks. 8317) idi. İlgili medyan Yıllık Kanama Oranı (ABR) 1,60 (min. 0, maks. 18,2) ve 0,74 (min. 0, maks. 15,6) idi.

Haftalık profilaksi: Yıllık medyan faktör tüketimi Çalışma I'de 3805 I.U./kg (min. 3353, maks. 6196) Çalışma III'de 3510 I.U./kg (min. 2758, maks. 3984) idi. İlgili medyan ABR 3,59 (min. 0, maks. 58,0) ve 2,24 (min 0, mak. 17,2) idi.

Gerektiğinde uygulanan tedavi: Yıllık medyan faktör tüketimi, Çalışma I'deki gerektiğinde uygulanan tedavi koluna randomize edilen 23 hasta için 1039 I.U./kg (min. 280, maks. 3571) ve Çalışma III'de en az bir yıl boyunca gerektiğinde uygulanan tedavide kalan 6 hasta için 671 I.U./kg (min. 286, maks. 913) idi.

Gerektiğinde uygulanan tedaviden haftalık profilaksiye geçirilen gönüllülere ait medyan ABR Çalışma III boyunca 1,67 olmuştur.

Kanamaların tedavisi: Her kanamayı kontrol etmek için Çalışma I ve III sırasında 43,8 I.U./kg (min. 13,0, maks. 172,8) medyan doz ile 2490 kanama olayı tedavi edilmiştir. İlk enjeksiyonların %79,2'si hastalar tarafından mükemmel veya iyi olarak değerlendirdi.

Perioperatif tedavi (cerrahi profilaksi): Çalışma I ve Çalışma III'de toplam 48 majör cerrahi operasyon gerçekleştirilmiştir ve 34 gönüllüde değerlendirilmiştir. Hemostatik yanıt, doktorlar tarafından 44 major cerrahinin 3'ünde iyi, 41'inde mükemmel olarak değerlendirilmiştir. Operasyon sırasında hemostazı korumak için medyan doz 60,6 I.U./kg (min. 38, maks. 158) olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Çalışma II'ye şiddetli hemofili A'sı olan, önceden tedavi görmüş 12 yaşından küçük toplam 71 pediyatrik erkek hasta kaydedilmiştir. Kaydedilen 71 hastanın 69'u en az bir ELOCTA dozu

almıştır ve etkililik açısından değerlendirilebilir olmuştur (35'i 6 yaşından küçüktür ve 34'ü 6 ila 12 yaş aralığındadır). Başlangıç profilaktik rejim, ilk gün 25 I.U./kg'dan, bunu takiben dördüncü gün 50 I.U./kg'dan oluşmuştur. 80 I.U./kg'a kadarki dozlarla ve 2 gün gibi kısa doz uygulama aralıklarına izin verilmiştir ve çalışmadaki sınırlı sayıda hastada kullanılmıştır. Çalışma II'yi tamamlayan 67 gönüllüden 61'i Çalışma III'e (uzatma çalışması) kaydedilmiştir. Çalışma II +III'de medyan toplam süre 3,4 yıl ve maruziyet gününün medyan sayısı 332 olmuştur.

6 yaşın altındaki çocuklar için profilaksi: Medyan doz aralığı Çalışma II ve Çalışma III'de 3,50 gündür. Yıllık medyan faktör tüketimi Çalışma II'de 5146 I.U./kg (min. 3695, maks. 8474) ve Çalışma III'de 5418 I.U./kg (min. 3435, maks. 9564) olmuştur. İlgili medyan Yıllık Kanama Oranı (ABR) 0,00 (min. 0, maks. 10,5) ve 1,18 (min. 0, maks. 9,2) olmuştur.

6 ila 12 yaş arasındaki çocuklar için profilaksi: Medyan doz aralığı Çalışma II'de 3,49 gün ve Çalışma III'de 3,50 gündür. Yıllık medyan faktör tüketimi Çalışma II'de 4700 I.U./kg (min. 3819, maks. 8230 I.U./kg) ve Çalışma III'de 4990 I.U./kg (min. 3856, maks. 9527) olmuştur. İlgili medyan ABR 2,01 (min. 0, maks. 27,2) ve 1,59 (min. 0, maks. 8) olmuştur.

12 ila 18 yaş arasındaki 12 ergen gönüllü profilaktik tedavide yetişkin çalışma popülasyonuna dahil edilmiştir. Yıllık medyan faktör tüketimi Çalışma I'de 5572 I.U./kg (min. 3849, maks. 7035) ve Çalışma III'de 4456 I.U./kg (min. 3563, maks. 8011) olmuştur. İlgili medyan ABR 1,92 (min. 0, maks. 7,1) ve 1,25 (min. 0, maks. 9,5) olmuştur.

Kanamaya tedavisi: Her kanamayı kontrol etmek için 63 I.U./kg (min. 28, maks. 186) olan bir medyan doz ile Çalışma II ve III sırasında 447 kanama olayı tedavi edilmiştir. İlk enjeksiyonun %90,2'si hastalar ya da onların hasta bakıcıları tarafından mükemmel ya da iyi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma IV'te, şiddetli hemofili A'sı olan 6 yaşından küçük, önceden hiç tedavi görmemiş (HTGH) 103 erkek hasta değerlendirmiştir. Hastalar, hasta başına ortanca 100 (aralık 0-649) maruziyet günü olmak üzere toplam 11255 maruziyet günü boyunca izlenmiştir. Çoğu gönüllü (N= 81) epizodik tedaviyle başlamış, ardından profilaksiye geçmiştir (N= 69). 89 HTGH çalışma sırasında herhangi bir zamanda profilaksi almıştır. Profilakside önerilen başlangıç dozu 3-5 günlük aralıklarla 25-80 IU/kg'dır. Profilaksi alan gönüllüler için, ortanca ortalama haftalık doz 101,4 IU/ g (aralık: 28,5-776,3 IU/kg) ve ortanca doz aralığı 3,87 gün (aralık 1,1 ila 7 gün) olmuştur. Ortanca yıllık faktör tüketimi 3971,4 IU/kg olmuştur. Yıllık Kanama Oranı 1,49 (min. 0,0, maks. 18,7) bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ELOCTA ile tüm farmakokinetik çalışmalar, önceden tedavi görmüş şiddetli hemofili A hastalarında yürütülmüştür. Bu bölümde sunulan veriler, kromojenik yöntem ve tek aşamalı pıhtılaşma testiyle elde edilmiştir. Kromojenik yöntem verilerinden elde edilen farmakokinetik parametreler, tek aşamalı yöntemle elde edilenlere benzerdir.

Farmakokinetik özellikler, ELOCTA (rFVIIIIFc) kullanan 28 gönüllüde (15 yaş ve üzeri) değerlendirilmiştir. En az 96 saatlik (4 gün) bir arınma periyodunu takiben, gönüllüler tek bir 50 I.U./kg ELOCTA dozu almıştır. Dozdan önce ve dozdan sonraki 120 saate (5 gün) kadar 7 zaman noktasında farmakokinetik örnekleri toplanmıştır. ELOCTA'nın 50 I.U./kg dozundan sonraki farmakokinetik parametreler Tablo 3 ve 4'te sunulmaktadır.

Tablo 3: Tek aşamalı pıhtılaşıma yöntemi kullanılarak ELOCTA'nın farmakokinetik parametreleri

Farmakokinetik parametreler ¹	ELOCTA (%95 GA)
	N=28
Artımlı Geri Kazanım (I.U./kg başına I.U./dL)	2,24 (2,11-2,38)
EAA/Doz (I.U./kg başına I.U.*s/dL)	51,2 (45,0-58,4)
C _{maks} (I.U./dL)	108 (101-115)
KL (mL/s/kg)	1,95 (1,71-2,22)
t _{1/2} (s)	19,0 (17,0-21,1)
OKS (s)	25,2 (22,7-27,9)
V _{ss} (mL/kg)	49,1 (46,6-51,7)

¹ Farmakokinetik parametreler Geometrik Ortalama (%95 GA) olarak verilmektedir
Kısaltmalar: GA = güven aralığı; C_{maks}= maksimum aktivite; EAA = FVIII aktivitesi-zaman eğrisi altındaki alan; t_{1/2}= terminal yarılanma ömrü; KL = klerens; V_{ss} = kararlı durumda dağılım hacmi; OKS = ortalama kalma süresi.

Tablo 4: Kromojenik yöntem kullanılarak ELOCTA'nın farmakokinetik parametreleri

Farmakokinetik parametreler ¹	ELOCTA (%95 GA)
	N=27
Artımlı Geri Kazanım (I.U./kg başına I.U./dL))	2,49 (2,28-2,73)
EAA/Doz (I.U./kg başına I.U.*s/dL)	47,5 (41,6-54,2)
C _{maks} (I.U./dL)	131 (104-165)
KL (mL/s/kg)	2,11 (1,85-2,41)
t _{1/2} (s)	20,9 (18,2-23,9)
OKS (s)	25,0 (22,4-27,8)
V _{ss} (mL/kg)	52,6 (47,4-58,3)

¹ Farmakokinetik parametreler Geometrik Ortalama (%95 GA) olarak verilmektedir
Kısaltmalar: GA = güven aralığı; C_{maks}= maksimum aktivite; EAA = FVIII aktivitesi-zaman eğrisi altındaki alan; t_{1/2}= terminal yarılanma ömrü; KL = klerens; V_{ss} = kararlı durumda dağılım hacmi; OKS = ortalama kalma süresi.

Farmakokinetik veriler ELOCTA'nın dolaşımında uzun bir yarılanma ömrü olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

Çalışma I'de ergenler (dozdan önce farmakokinetik örnekleme yapılmış, ardından dozdan sonra 120 saate (5 gün) kadarki çoklu zaman noktalarında değerlendirme yapılmıştır) ve çalışma II'de çocuklar (dozdan önce farmakokinetik örnekleme yapılmış, ardından dozdan sonra 72 saate (3 gün) kadar çoklu zaman noktalarında değerlendirme yapılmıştır) için ELOCTA'nın

farmakokinetik parametreleri belirlenmiştir. Tablo 5 ve 6’da 18 yaşın altındaki gönüllülerin pediyatrik verilerinden hesaplanan farmakokinetik parametreler sunulmaktadır.

Tablo 5: Tek aşamalı pıhtılaşma yöntemi kullanılarak pediyatrik hastalar için ELOCTA’nın farmakokinetik parametreleri

Farmakokinetik parametreler ¹	Çalışma II		Çalışma I*
	<6 yaş	6 ila <12 yaş	12 ila <18 yaş
	N = 23	N = 31	N = 11
Artımlı Geri Kazanım (I.U./kg başına I.U./dL)	1,90 (1,79-2,02)	2,30 (2,04-2,59)	1,81 (1,56-2,09)
EAA/Doz (I.U./kg başına I.U.*s/dL)	28,9 (25,6-32,7)	38,4 (33,2-44,4)	38,2 (34,0-42,9)
t _{1/2} (s)	12,3 (11,0-13,7)	13,5 (11,4-15,8)	16,0 (13,9-18,5)
OKS (s)	16,8 (15,1-18,6)	19,0 (16,2-22,3)	22,7 (19,7-26,1)
KL (mL/s/kg)	3,46 (3,06-3,91)	2,61 (2,26-3,01)	2,62 (2,33-2,95)
V _{ss} (mL/kg)	57,9 (54,1-62,0)	49,5 (44,1-55,6)	59,4 (52,7-67,0)

¹ Farmakokinetik parametreler Geometrik Ortalama (%95 GA) olarak verilmektedir

Kısaltmalar: GA = güven aralığı; EAA = FVIII aktivitesi-zaman eğrisi altındaki alan; t_{1/2} = terminal yarılanma ömrü; KL = klerens; OKS = ortalama kalma süresi, V_{ss} = kararlı durumda dağılım hacmi;

* 12 ila <18 yaş için farmakokinetik parametreler, Çalışma I’de farklı örnek alma şemalarıyla tüm kollardaki gönüllüleri içermiştir.

Tablo 6: Kromojenik yöntem kullanılarak pediyatrik hastalar için ELOCTA’nın farmakokinetik parametreleri

Farmakokinetik parametreler ¹	Çalışma II		Çalışma I*
	<6 yaş	6 ila <12 yaş	12 ila <18 yaş
	N = 24	N = 27	N = 11
Artımlı Geri Kazanım (I.U./kg başına I.U./dL)	1,88 (1,73-2,05)	2,08 (1,91-2,25)	1,91 (1,61-2,27)
EAA/Doz (I.U./kg başına I.U.*s/dL)	25,9 (23,4-28,7)	32,8 (28,2-38,2)	40,8 (29,3-56,7)
t _{1/2} (s)	14,3 (12,6-16,2)	15,9 (13,8-18,2)	17,5 (12,7-24,0)
OKS (s)	17,2 (15,4-19,3)	20,7 (18,0-23,8)	23,5 (17,0-32,4)
KL (mL/s/kg)	3,86 (3,48-4,28)	3,05 (2,62-3,55)	2,45 (1,76-3,41)
V _{ss} (mL/kg)	66,5 (59,8-73,9)	63,1 (56,3-70,9)	57,6 (50,2-65,9)

¹ Farmakokinetik parametreler Geometrik Ortalama (%95 GA) olarak verilmektedir

Kısaltmalar: GA = güven aralığı; EAA = FVIII aktivitesi-zaman eğrisi altındaki alan; t_{1/2} = terminal yarılanma ömrü; KL = klerens; OKS = ortalama kalma süresi, V_{ss} = kararlı durumda dağılım hacmi;

* 12 ila <18 yaş için farmakokinetik parametreler, Çalışma I’de farklı örnek alma şemalarıyla tüm kollardaki gönüllüleri içermiştir.

Ergenler ve erişkinler ile karşılaştırıldığında, 12 yaşın altındaki çocuklarda, diğer pıhtılaşma faktörlerine ait gözlemlerle uyumlu şekilde, klerens daha yüksek ve yarılanma ömrü daha kısa olabilir. Doz uygulanırken yapılırken bu farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, akut ve tekrarlı doz toksisitesi (lokal toksisite ve güvenlik farmakolojisinin değerlendirmelerini içeren) çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır. Genotoksisite, karsinojenite, üreme toksisitesi ve embriyofetal gelişim araştırmaları yapılmamıştır. Plasental transfer çalışmasında, ELOCTA'nın farelerde plasentayı az miktarda geçtiği gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz

Sükroz

Sodyum klorür

Histidin

Kalsiyum klorür dihidrat

Polisorbat 20

Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)

Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı)

Çözücü

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün, diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

Bazı enjeksiyon ekipmanlarının iç yüzeyine pıhtılaşma faktörü VIII'in adsorpsiyonunun sonucu olarak tedavi başarısız olabileceğinden sadece verilen infüzyon seti kullanılmalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

4 yıl

Raf ömrü boyunca ürün, oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) yalnızca bir kez 6 ayı geçmeyen bir süre için saklanabilir. Ürünün buzdolabından çıkarıldığı tarih kutu üzerine kaydedilmelidir. Oda sıcaklığında saklandıktan sonra ürün buzdolabına geri konulmamalıdır. Flakon üzerinde yazan son kullanma tarihinden sonra veya karton kutu buzdolabından çıkarıldıktan 6 ay sonra (hangisi daha erken ise) kullanmayınız.

Rekonstitüsyon sonrası

Rekonstitüsyondan sonra, oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) saklandığında 6 saate kadar kimyasal ve fiziksel stabilitesi gösterilmiştir. Ürünü doğrudan güneş ışığından koruyunuz. Rekonstitüsyondan sonra, eğer 6 saat içinde kullanılmazsa ürün atılmalıdır. Mikrobiyolojik açıdan, ürün sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım içi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Flakonu ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün rekonstitüsyonundan sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her ambalaj;

- klorobütil kauçuk tıpalı 1 adet tip 1 cam flakon içinde toz
 - bromobütil lastik piston tıpalı kullanıma hazır tip 1 cam enjektör içinde 3 mL çözücü
 - 1 adet piston çubuğu
 - rekonstitüsyon için 1 adet steril flakon adaptörü
 - 1 adet steril infüzyon seti
 - 2 adet alkollü mendil
 - 2 adet flaster
 - 1 adet gazlı bez
- çermektedir.

Tek kullanımlık 1 flakon ve 1 kullanıma hazır enjektörlük ambalaj büyüklüğü

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Flakondaki enjeksiyonluk liyofilize toz, rekonstitüsyon için steril flakon adaptörü kullanılarak kullanıma hazır enjektörde bulunan çözücü (enjeksiyonluk su) ile rekonstitüye edilmelidir. Flakon tozun tamamı çözününceye kadar yavaşça döndürülmelidir.

Rekonstitüye tıbbi ürün uygulamadan önce partikül madde ve renk değişikliği açısından gözle incelenmelidir. Çözelti, berrak ile hafif opalesan ve renksiz olmalıdır. Bulanık olan ya da tortu içeren çözeltileri kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Proceutica İlaç Pazarlama ve Danışmanlık A.Ş.

Huzur Mah. Metin Oktay Cad.

Nurol Life Blok No:3 İç Kapı No: 49

34396 Sarıyer/İstanbul

Tel : +90 212 843 47 44

Faks : +90 212 843 47 45

8. RUHSAT NUMARASI

2022/187

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Hazırlama ve Uygulama Talimatları

ELOCTA; enjeksiyonluk toz, kullanıma hazır enjektörde temin edilen çözücü ile çözüldükten sonra intravenöz (IV) enjeksiyon ile uygulanır. ELOCTA ambalajı şunları içerir:



- A) 1 adet toz içeren flakon
- B) Kullanıma hazır enjektör içinde 3 mL çözücü
- C) 1 adet piston çubuğu
- D) 1 adet flakon adaptörü
- E) 1 adet infüzyon seti
- F) 2 adet alkollü mendil
- G) 2 adet flaster
- H) 1 adet gazlı bez

ELOCTA, enjeksiyonluk veya infüzyonluk diğer çözeltilerle karıştırılmamalıdır.

Ambalajı açmadan önce ellerinizi yıkayın.

Hazırlama:

1. Doğru ilacı içerdiğinden emin olmak için paketin adını ve dozunu kontrol ediniz. ELOCTA kutusu üzerindeki son kullanma tarihini kontrol ediniz. Son kullanma tarihi geçmiş ise ürünü kullanmayınız.

2. Eğer ELOCTA buzdolabında saklanmış ise ELOCTA flakonunun (A) ve çözücü içeren enjektörün (B) kullanmadan önce oda sıcaklığına gelmesini bekleyiniz. Harici ısı kullanmayınız.

3. Flakonun temiz bir yüzey üzerine koyunuz. Plastik geçme kapağı ELOCTA flakonundan çıkarınız.

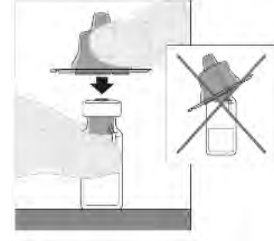


4. Flakonun üst kısmını, pakette verilen alkollü bezlerden (F) biriyle siliniz ve kurumaya bırakınız. Silindikten sonra flakonun üst kısmına dokunmayınız ya da başka herhangi bir şeyin dokunmasına izin vermeyiniz.

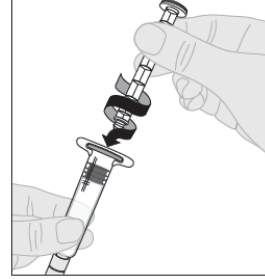


5. Şeffaf plastik flakon adaptöründen koruyucu kağıdı (D) çıkarınız. Adaptörü koruyucu yuvasından çıkarmayınız. Flakon adaptörü paketinin iç kısmına dokunmayınız.

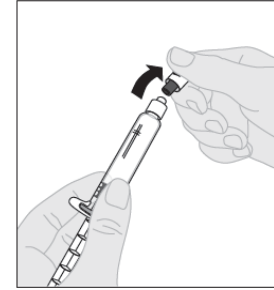
6. Flakonu düz bir yüzeye yerleştiriniz. Flakon adaptörünü koruyucu yuvasından tutarak flakonun üstüne düz bir şekilde yerleştiriniz. Adaptörü, flakon tıpasını delen adaptörün sivri ucu ile flakonun üst kısmına oturana kadar aşağı doğru sertçe bastırınız.



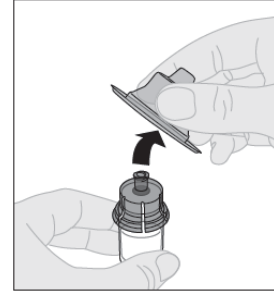
7. Piston çubuğunun (C) ucunu, enjektör pistonundaki açıklığa sokarak piston çubuğunu çözücü enjektörüne takınız. Piston çubuğunu, enjektör pistonuna sağlam bir şekilde oturana kadar saat yönünde çeviriniz.



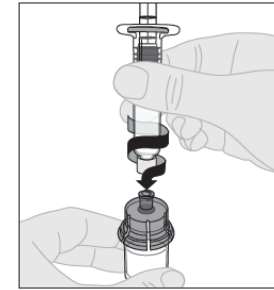
8. Beyaz, emniyet kilitli plastik kapağı, kopana kadar delikli kapaktan eğip çözücü enjektöründen kırarak çıkarınız. Kapağı düz bir yüzey üzerine baş aşağı koyarak elinizden bırakınız. Kapağın iç kısmına ya da enjektör ucuna dokunmayınız.



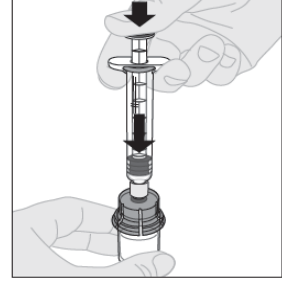
9. Koruyucu yuvayı adaptörden çıkarınız ve atınız.



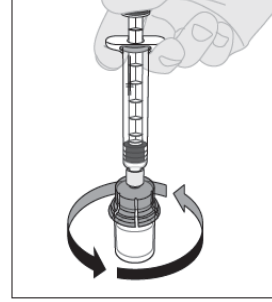
10. Enjektörün ucunu adaptör girişine yerleştirerek çözücü enjektörünü flakon adaptörüne takınız. Sertçe itiniz ve sağlam bir şekilde takılana kadar enjektörü saat yönünde döndürünüz.



11. Çözücünün tamamını ELOCTA flakonuna enjekte etmek için piston çubuğunu yavaşça aşağıya doğru bastırınız.

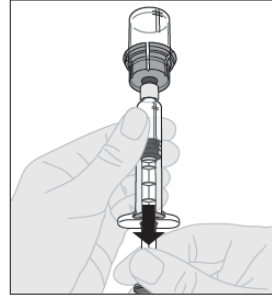


12. Enjektör hala adaptöre bağlı ve piston çubuğu basılı haldeyken, toz çözülene kadar flakonun hafifçe ve dairesel hareketlerle döndürünüz. Çalkalamayınız.

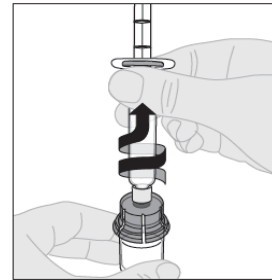


13. Nihai çözelti, uygulanmadan önce incelenmelidir. Çözelti berrak ile hafif bulanık arası ve renksiz görünmelidir. Bulanık ise veya gözle görülebilir partiküller içeriyorsa çözeltiyi kullanmayınız.

14. Enjektörün piston çubuğunun tamamen basılı olduğundan emin olduktan sonra flakonun baş aşağı çeviriniz. Çözeltinin tamamını flakon adaptöründen enjektöre çekmek için piston çubuğunu yavaşça çekiniz.



15. Enjektörü flakon adaptöründen hafifçe çekerek ve flakonun saat yönünün tersine çevirerek çıkarınız.



Not: Eğer her enjeksiyonda bir ELOCTA flakonundan daha fazla kullanıyorsanız her flakon, önceki basamaklara (basamaklar 1 ila 13) göre ayrı ayrı hazırlanmalıdır ve flakon adaptörü yerinde bırakılarak çözücü şırıngası çıkarılmalıdır. Ayrı flakonların her biri için hazırlanan içeriğin çekilmesi için tek bir büyük luer kilitli enjektör kullanılabilir.

16. Flakonun ve adaptörünü atınız.

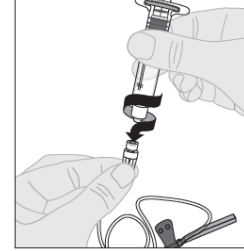
Not: Eğer çözelti hemen kullanılmıyorsa enjektör kapağı dikkatle enjektör ucuna geri takılmalıdır. Enjektör ucuna veya kapağının iç kısmına dokunmayınız.

Hazırlama sonrasında ELOCTA, uygulanmadan önce oda sıcaklığında 6 saate kadar saklanabilir. Bu süre sonunda hazırlanan ELOCTA atılmalıdır. Doğrudan güneş ışığından koruyunuz.

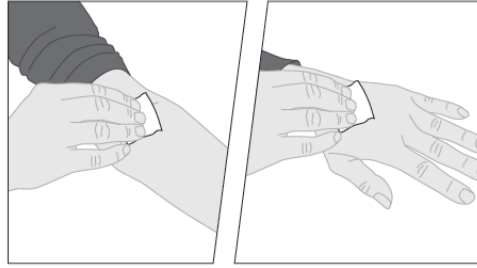
Uygulama (İntravenöz enjeksiyon):

ELOCTA, bu ambalaj ile sağlanan infüzyon seti (E) kullanılarak uygulanmalıdır.

1. İnfüzyon setinin paketini açınız ve tüpün ucundaki kapağı çıkarınız. İçinde hazırlanan ELOCTA çözeltisi bulunan enjektörü, infüzyon setinin tüpünün ucuna, saat yönünde çevirerek takınız.



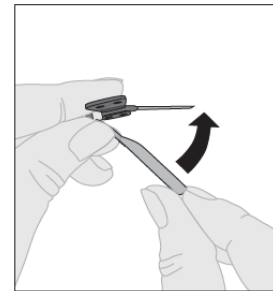
2. Eğer gerekirse turnike yapınız ve pakette verilen diğer alkollü bez ile deriyi iyice silerek enjeksiyon bölgesini hazırlayınız.



3. İnfüzyon setinin tüpünde hava varsa, sıvı infüzyon seti iğnesine ulaşana kadar piston çubuğuna yavaşça bastırarak havayı çıkarınız. Çözeltiyi iğnenin içinden geçirmeyiniz. Şeffaf plastik koruyucu kapağı iğneden çıkarınız.

4. İnfüzyon setinin iğnesini, doktorunuzun veya hemşirenizin gösterdiği gibi bir damara batırınız ve turnikeyi çıkarınız. Tercih ediyorsanız iğnenin plastik kanatlarını enjeksiyon bölgesinde tutmak için pakette verilen flasterlerden (G) birini kullanabilirsiniz. Hazırlanan çözelti birkaç dakika boyunca intravenöz yolla enjekte edilmelidir. Doktorunuz sizin için daha rahat hale getirmek amacıyla önerilen enjeksiyon hızını değiştirebilir.

5. Enjeksiyonu tamamladıktan ve iğneyi çıkardıktan sonra iğne koruyucusunu katlamanız ve iğne üzerine geçirmeniz gerekir.



6. Lütfen kullanılmış iğneyi, varsa kullanılmamış çözeltiyi, enjektörü ve boş flakonu uygun bir tıbbi atık kutusu içinde güvenli bir şekilde atınız çünkü bu materyaller, doğru şekilde atılmadığında, başkalarına zarar verebilir. Ekipmanı tekrar kullanmayınız.