

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

WINRHO® SDF 1500 IU (300 mcg) / 1,3 ml IV/IM enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakonda, 1500 IU (300 mikrogram) insan Anti-D immünoglobulini içeren steril çözelti bulunur.

1500 IU (300 mikrogram) içeren bir flakon, yaklaşık olarak 17 mL Rho (D) pozitif kırmızı kan hücresinin (RBC) bağışıklık kazandırma potansiyelini etkin biçimde baskılamaya yeterli anti Rho (D) içermektedir.

Bir mikrogram= 5 IU dir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

IV/IM enjeksiyon için, steril, renksiz berrak çözelti içeren flakon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Gebelik ve gebelik ile ilgili diğer koşullar

WINRHO® SDF, daha önce Rho (D) faktörüne karşı duyarlılaşmamış Rho (D) negatif annelerde Rh immunizasyonunun önlenmesi için endikedir.

WINRHO® SDF, Rh antikorları geliştirme riski taşıyan Rho (D) negatif kadınların Rh immunizasyonunun önlenmesi için önerilmektedir. Rho (D) immünoglobulin (İnsan), Rho (D) pozitif fetus taşıyan ve daha önceden duyarlı olmayan Rho (D) negatif annede, Rh antikorlarının gelişmesini önler, böylece fetüste veya yenidoğanda hemolitik hastalık oluşumunu önler.

Yukarıdaki koşulları sağlayan kadınlara WINRHO® SDF uygulaması, çocuğun babası Rho (D) pozitif ise veya bilinmiyorsa, yaklaşık 28 haftalık gebelikte yapılmalıdır.

WINRHO® SDF, bebek Rho (D) pozitif veya bilinmiyorsa doğumdan sonraki 72 saat içinde uygulanmalıdır.

WINRHO® SDF uygulaması, ayrıca aynı kadınlarda, fetüsün veya babanın kan tipinin Rho (D) negatif olduğu doğrulanmadığı sürece, spontan veya uyarılmış abortus, amniyosentez, koryon villus örneklemesi, rüptüre tubal gebelik, karın travması veya transplasental kanamadan sonra 72 saat içinde uygulanması önerilir. Düşük tehdidi nedeniyle anne kanaması durumunda mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır.

Kan transfüzyonu

WINRHO® SDF'nin çocuk sahibi olunabilecek yaşlarda iken, Rho (D) pozitif kırmızı kan hücreleri veya Rho (D) pozitif kırmızı kan hücreleri içeren kan bileşenleri ile transfekte edilmesi durumunda, Rho (D) negatif kız çocuklarda ve kadın yetişkinlerde, alloimmunizasyonu önlemek için önerilir. Transfüzyon yapılan Rho (D) pozitif kan, toplam dolaşımdaki kırmızı hücrelerin %20'sinden daha azını temsil ediyorsa, tedavi ancak bundan sonra yapılmalıdır (değişim öncesi transfüzyon olmadan).

İmmün Trombositopenik purpura (ITP)

WINRHO® SDF splenektomi yapılmamış olan Rho D (+)] hastalarda aşırı kanamayı önlemek için trombosit sayısında bir artış gerektiren, kronik veya akut ITP’li çocukların, kronik ITP’li yetişkinlerin ve HIV enfeksiyonu izleyen ITP hastası yetişkin veya çocukların tedavisinde endikedir.

WINRHO® SDF 'nin güvenliği ve etkinliği, trombositopeninin ITP dışı nedenleri olan hastalarda veya daha önce splenektomi yapılmış hastalar için klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:

Rh immünizasyon profilaksisi

Gebelik ve gebelikle ilgili diğer koşullar

WINRHO® SDF intravenöz ya da intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır.

Gebelikle ilgili endikasyonlar ve önerilen doz:

Endikasyon	Uygulama zamanı	Doz (IM ya da IV uygulanacak)
Gebelik		
Rutin doğum öncesi profilaksi	Gebeliğin 28 ila 30. haftasında*	1500 IU (300 mikrogram)
Doğum sonrası profilaksi (yalnızca yeni doğan Rh (D) pozitif ise ya da bilinmiyorsa gereklidir)	Rh (D) pozitif bebeğin doğumundan itibaren 72 saat içerisinde**	600 IU (120 mikrogram)
Gebelikle ilgili durumlar		
Gebelikle ilgili komplikasyonlar (düşük, kürtaj, düşük tehdidi, dış gebelik ya da hidatiform mol, doğum öncesi kanamadan kaynaklı transplasental kanama.)	Komplikasyondan itibaren 72 saat içerisinde	1500 IU (300 mikrogram)
Gebelik esnasında invazif Prosedürler (amniyosentez, koryonik biopsi)† ya da gebelikle ilgili manüplatif prosedürler (dış versiyon, karın travması)	Prosedürden itibaren 72 saat içerisinde	1500 IU (300 mikrogram)

IU, Uluslararası birim

* WINRHO® SDF gebelik sürecinde erken bir zamanda uygulanacaksa, pasif olarak kazanılmış uygun anti-Rh seviyelerini korumak amacıyla, WINRHO® SDF’nin 12 haftalık aralıklarla uygulanması önerilmektedir.

** 72. saatte bebeğin Rh durumu halen bilinmiyor ise, doğum sonrası 72. saatte WINRHO® SDF anneye uygulanmalıdır. Eğer 72 saatten daha uzun bir süre geçmişse, WINRHO® SDF bekletilmemeli, doğumdan sonra 28. güne kadar en kısa sürede uygulanmalıdır.

† Amniyosentez ve koryonik villus örnekleme için hamilelik sırasında her 12 haftada bir tekrarlayın.

Kan nakli

Kan uyumsuzluğu içeren transfüzyonların ya da büyük çaplı fetal kanamaların tedavisinde WINRHO® SDF aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde uygulanmalıdır.

Uygulama yolu	WINRHO® SDF dozu	
	Rho (D) pozitif tam kana maruz kaldıysa	Rho (D) pozitif kırmızı kan hücrelerine maruz kalmışsa
Damar içine (IV)	45 IU (9 mikrogram)/mL kan	90 IU (18 mikrogram)/mL kırmızı kan hücresi
Kas içine (IM)	60 IU (12 mikrogram)/mL kan	120 IU (24 mikrogram)/mL kırmızı kan hücresi

Yukarıdaki tablodan hesaplanan toplam doza ulaşana dek, IV yoldan her 8 saatte bir 3000 IU (600 mikrogram) uygulanır.

Yukarıdaki tablodan hesaplanan toplam doza ulaşana dek, IM yoldan her 12 saatte bir 6000 IU (1200 mikrogram) uygulanır.

300 IU/kg'ı (60 mikrogram / kg) aşan anti-D immünoglobulin dozları alan, uyumsuz kan nakli uygulanan ve ITP'li hastalar, artmış bir ürperme, ateş ve baş ağrısı ile daha büyük bir hemoglobin düşüşü ve intravasküler hemoliz (IVH) geliştirme riski altındadır.

İmmün Trombositopenik Purpura (ITP):

ITP tedavisinde WINRHO® SDF damar içine uygulanmalıdır.

Tüm ITP hastalarını, WINRHO® SDF ile tedavi etmeye karar vermeden önce, kan grubu analizi, kan sayımı, retikülosit sayımı, DAT (Direkt Antiglobulin Testi) ve ölçüm çubuğu idrar analizi yapılmalıdır.

Hemoliz bulgusu olan ya da hemoliz riski altında olan hastalarda diğer tedaviler **kullanılmalıdır** (Bkz: bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

ITP'li bireyler için, 125 ila 300 IU/kg (25-60 mikrogram/kg) vücut ağırlığında IV bir doz önerilmektedir.

WINRHO® SDF kilogram (kg) başına ağırlığa dayalı bir rejim üzerinden uygulandığından, uygun olmayan şekilde ağırlık birimi olarak pound (lbs) kullanımı, önemli ölçüde bir WINRHO® SDF doz aşımına sebep olacağından, hastanın ağırlık tayini kilogram (kg) cinsinden yapılmalıdır.

WINRHO® SDF'nin 300 IU/kg (60 mikrogram)/kg'ı aşan dozlarda ITP tedavisinde güvenlik ve etkililiği değerlendirilmemiştir, bu nedenle önerilmemektedir.

Başlangıç dozu

Hastanın Rho (D) pozitif olduğu doğrulandıktan sonra, ITP tedavisi için 250 IU/ kg (50 mikrogram/kg) vücut ağırlığında bir başlangıç dozu önerilmektedir.

Eğer hastanın hemoglobin seviyesi 8 ila 10 g/dL arasında ise, hastadaki aneminin şiddetini artırma riskini en aza indirmek amacıyla 125 ila 200 IU/kg (25-40 mikrogram/kg) azaltılmış bir doz verilmelidir (Bkz; bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Eğer arzu edilirse başlangıç dozu, ayrı günlerde verilecek bölünmüş iki doz olarak uygulanabilir.

Hemoglobin seviyesi 8 g/dL'den daha düşük olan hastalarda, aneminin şiddetini artırma riskinden dolayı alternatif tedaviler uygulanmalıdır.

İdame dozu

Eğer trombosit seviyesini artırmak amacıyla müteakip tedavi gerekli ise, 125 ila 300 IU/kg (25-60 mikrogram/kg) vücut ağırlığında IV yolla WINRHO® SDF önerilmektedir.

Uygulama sıklığı ve kullanılan doz trombosit seviyesi, kırmızı kan hücresi sayısı, hemoglobin ve retikülosit seviyelerinin değerlendirilmesi suretiyle, hastanın klinik yanıtına dayalı olarak uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

Diğer ürünlerle eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Uygulama öncesi ürünü oda sıcaklığına getiriniz.

WINRHO® SDF gibi parenteral ürünler, uygulamadan önce partikül ve renk değişikliği için kontrol edilmelidir.

Ürün uygun bir damara aseptik koşullarda, 5 ila 15 saniyede 1500 IU (300 mikrogram) enjeksiyon hızıyla uygulanır. İntravenöz uygulama öncesinde WINRHO® SDF'nin seyreltilmesi tercih ediliyor ise, seyreltici olarak normal salin kullanınız. Dekstroz %5 kullanmayınız. Hiçbir diğer seyreltici test edilmemiştir.

Kas içi enjeksiyonlar, üst kolun deltoit kası içine ya da üst kalçanın anterolateral kısmına yapılmalıdır. Siyatik sinirinin zedelenme riskinden dolayı, kaba etli bölge sürekli enjeksiyon bölgesi olarak kullanılmamalıdır. Eğer kaba et bölgesi kullanılacaksa, sadece üst dış çeyrek kullanılır.

Hazırlanışı:

WINRHO® SDF, Rho (D) immüoglobulin (insan)'a ait etikette yazılı dozu elde etmek için flakon içeriğinin tamamı çekilmelidir. Doz hesaplaması için flakonun bir kısmı gerekiyor ise, hesaplama hedef dolum hacmine dayalı olarak yapılmalıdır (hedef dolum hacmi 600 IU için 0,5mL, 1500 IU için 1,3 ml'dir).

Flakon içeriğinin kolayca çekilmesi için, steril bir şırınganın pistonunu (iğne ve iğne koruması yerinde) içerisine hava girmesine izin vermek amacıyla geri çekiniz. Flakonun içerisine hava enjekte etmek için şırınganın pistonuna basınız. Flakonu ters çeviriniz ve flakonun içeriğini şırıngaya çekiniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır. Herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır. Herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

WINRHO® SDF çocuklarda kronik ya da akut ITP'nin tedavisi ve HIV enfeksiyonuna sekonder gelişen ITP hastası çocuklarda değerlendirilmiştir. ITP'li çocuklardaki doz önerisi yetişkinlerdeki ile aynıdır.

Geriatrik popülasyon:

WINRHO® SDF ile klinik çalışmalara katılan 65 yaş ve üzeri denek sayısının kısıtlı olması sebebiyle, bu 65 yaş ve üzeri deneklerde daha genç deneklere kıyasla, tedavide farklılıklar belirlenememektedir.

300 IU/kg'ı geçen dozlarda, WINRHO® SDF alan hastalar, ayrıca artmış hemoliz geliştirme konusunda artan bir risk altında olabilirler. IVH ve komplikasyonları ile bağlantılı ölümle sonuçlanan nadir vakaların çoğu eşlik eden rahatsızlıklara sahip ilerlemiş yaştaki (65 yaş üzeri) hastalarda meydana gelmiştir.

Genelde yaşlanmış hastaların tedavisinde dozun belirlenmesinde dikkatli olunmalı, karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonları bir arada yer alan hastalıklar ve diğer ilaç tedavileri doz seçiminde hesaba katılmalı, 65 yaş üstü hastalarda WINRHO® SDF uygulanırken tedaviye düşük dozda başlanmalı ve verilen dozun seyri takip edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Rh immunizasyonunun profilaksisinde:

WINRHO® SDF aşağıdaki durumlarda **uygulanmamalıdır:**

- Bebekler dahil olmak üzere Rho (D) pozitif hastalara
- Özellikle standart Rh antikor tarama testleri ile kanıtlanmış, Rh immunizasyonu olan Rh (D) negatif kadınlara
- İnsan immüoglobulinlerine karşı, anafaktik ya da ciddi sistemik reaksiyon geçmişi olan hastalarda,
- Ig A yetersizliği olan hastalarda,
- IgA'ya karşı antikorları veya IgA aşırı duyarlılık öyküsü olanlarda,
- Bu ilaca ya da formülasyonundaki ya da ambalajındaki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlı olan kişilerde.

İmmün Trombositopenik Purpura (ITP) tedavisinde:

WINRHO® SDF aşağıdaki durumlarda **uygulanmamalıdır:**

- Rho (D) negatif kişilerde,
- Splenektomi yapılmış kişilerde,

- Lösemi, Lenfoma ya da EBV veya HCV gibi aktif viral enfeksiyonlar dahil diğer koşullara sekonder ITP olan hastalarda,
- Akut hemolitik reaksiyon'a (AHR) ait komplikasyonlara zemin hazırlayan, altta yatan kardiyak, renal ya da hepatik ilave hastalıklara sahip yaşlılarda,
- Otoimmün hemolitik anemi (Evan's sendromu), ya da antifosfolipit antikor sendrom kanıtı olan hastalarda.
- Bu ilaca veya diğer insan bağışıklık globulinlerine anafilaktik veya diğer ciddi sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalar,
- Ig A yetersizliği olan hastalarda,
- IgA'ya karşı antikorları veya IgA aşırı duyarlılık öyküsü olanlarda,
- Bu ilaca ya da formülasyonundaki ya da ambalajındaki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan kişilerde.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: İNTRAVASKÜLER HEMOLİZ (IVH)

Bu uyarı, Rh izoimmünizasyonunun baskılanması için tedavi edilen Rho(D)-negatif hastalar için geçerli değildir.

- İmmün trombositopenik purpura (ITP) için WINRHO® SDF ile tedavi edilen hastalarda ölüme yol açan intravasküler hemoliz (IVH) bildirilmiştir.
- IVH, klinik olarak tehlikeli anemiye ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere çoklu organ sistemi yetmezliğine yol açabilir.
- Şiddetli anemi, akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gibi ciddi komplikasyonlar da bildirilmiştir.
- ITP için WINRHO® SDF ile tedavi edilen hastalar, uygulamadan sonra en az 8 saat boyunca sağlık hizmetleri sağlanabilen bir ortamda yakından izlenmelidir. Hematüri ve hemoglobinüriyi izlemek için uygulama öncesi ve uygulamadan 2 saat, 4 saat sonra idrar dipstik testleri yapılmalıdır. Hastalar uyarılmalı ve sırt ağrısı, üşüme, titreme, ateş ve idrarda renk değişikliği veya hemoglobinüri dahil IVH belirti ve semptomları izlenmelidir. IVH'in bu belirti ve/veya semptomlarının 8 saat içinde olmaması, IVH'nin sonradan oluşmayacağını göstermez. WINRHO® SDF uygulamasından sonra IVH belirtileri ve/veya semptomları mevcutsa veya bundan şüpheleniliyorsa, plazma hemoglobin, haptoglobin, LDH ve plazma bilirubini (direk ve indirek) dahil olmak üzere tedavi sonrası laboratuvar testleri yapılmalıdır.
- WINRHO® SDF aldıktan sonra ITP hastalarına transfüzyon yapılacaksa, devam eden hemolizi alevlendirmemek için Rho(D)-negatif kırmızı kan hücreleri kullanılmalıdır.

CİDDİ UYARILAR VE ÖNLEMLER

Altta yatan kardiyak, renal ya da hepatik ilave hastalıklara sahip ileri yaştaki hastalar (>65 yaş), IVH geliştirdikleri takdirde, ciddi renal, hepatik ya da kardiyovasküler komplikasyonlar geliştirme açısından daha yüksek bir risk altında olurlar. (Bkz: bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Doktorlara, eğer bir hastada hemoliz bulgusu var ise (%3'ten büyük retikülositoz) ya da hasta yüksek hemoliz riski altında ise alternatif tedavilerin kullanılması gereği tavsiye edilmektedir. Doktorlar WINRHO® SDF'nin risk ve yararlarını değerlendirmeli, ITP için tedavi edilen hastaları, belirti ve semptomlar hakkında uyarmalıdır.

Çok nadir IgA-noksanlığı ya da insan immünoglobulin'e karşı aşırı duyarlılık vakalarında, aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilmektedir. (Bkz: bölüm 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

WINRHO® SDF maltoz içerir. IVIG ürünlerindeki maltozun, bazı kan şekeri test sistemlerinde yanlış yüksek kan şekeri seviyeleri verdiği gösterilmiştir. (bkz: bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Hastalarda enfeksiyon, enflamasyon, kanser ve/veya eşlik eden başka bir otoimmün hastalık (SLE, antifosfolipid sendrom) mevcutsa yüksek olasılıkla akut intravasküler hemoliz gelişme riski vardır. Diğer ITP hastalarında da WINRHO® SDF kullanımıyla akut intravasküler hemoliz gelişme riski ekarte edilemez. WINRHO® SDF verilen tüm hastalar bu açıdan monitörize edilmelidir.

Uygulanacak WINRHO® SDF dozu hesaplanırken dikkat edilmelidir. Ürün için uluslararası birim (IU) ile mikrogram (µg) arasında veya hastanın vücut ağırlığı için pound (lbs) veya kilogram (kg) arasında meydana gelebilecek bir karışıklık, ya ciddi bir hemolitik reaksiyona yol açabilecek bir doz aşımına ya da etkili olmayacak kadar düşük bir doz uygulamasına yol açabilir.

Virüs güvenliği,

WINRHO® SDF, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. WINRHO® SDF’de Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Ayrıca;

WINRHO® SDF kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun asıların (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hastalar açısından WINRHO® SDF her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

Rh immünizasyonu profilaksisi

Rh immünizasyonu profilaksisi için WINRHO® SDF uygulamasını takiben hastalar, muhtemel yan etkiler için **en az 20 dakika** gözlem altında tutulmalıdır. Bu ürün, pasif bağışıklık kazandırıcı ajanların kullanımı ve Rh (D) pozitif kırmızı kan hücreleri alan sensitize olmamış Rh (D) negatif hastaların yönetimi konusunda deneyimli, nitelikli bir sağlık uzmanının gözetimi altında uygulanmalıdır.

Tedavi ve komplikasyonların uygun bir biçimde yönetimi, yalnızca yeterli tanı ve tedavi imkanlarının halihazırda bulunduğu durumda mümkündür.

Hamileliğin ileri döneminde ya da doğumu takiben meydana gelen büyük bir fetomaternal kanama, zayıf bir karışmış alan (mixed field) pozitif Du test sonucuna sebep olabilir. Pozitif Du test sonucuna sahip bir hasta, büyük miktardaki bir fetomaternal kanama için taranmalı ve WINRHO® SDF dozu bu doğrultuda ayarlanmalıdır.

ITP tedavisi

ITP tedavisi için WINRHO® SDF (IV) uygulamasını takiben hastalar muhtemel yan etkilerin izlenmesi amacıyla, **en az sekiz saat** gözlem altında tutulmalıdır. Bu ürün, pasif bağışıklık kazandırıcı ajanların kullanımı ve ITP teşhisi konmuş hastalar konusunda, deneyimli, nitelikli bir

sağlık uzmanının gözetimi altında uygulanmalıdır.

Tedavi ve komplikasyonların uygun bir biçimde yönetimi, yalnızca, yeterli tanı ve tedavi imkanlarının halihazırda bulunduğu durumda mümkündür.

WINRHO® SDF'nin etkililiği intramüsküler ya da subkutan yollarla belirlenmemiş olduğundan, ITP tedavisi için **intravenöz yol ile uygulanmalıdır.**

WINRHO® SDF etkililiği bu hastalarda kanıtlanmamış olduğundan, Rho (D) negatif ya da splenektomi yapılmış bireylerde uygulanmamalıdır.

ITP hastalarının WINRHO® SDF ile tedavisini takiben, IVH'ye ait ciddi advers olaylar bildirilmiştir

Tromboembolik olaylar

İmmünglobulin tedavisi alan hastalarda tromboz oluşabilir.

Arteriyel veya venöz tromboz hikayesi olan hastalar, çoklu kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalar, ileri yaştaki hastalar, bozulmuş kalp debisine sahip hastalar, hiperkoagülabilité bozukluğuna sahip hastalar, uzun süre hareketsiz kalan hastalar, östrojen kullanımı hikayesi olan hastalar, kalıcı santral vasküler kateter bulunan hastalar ve/veya bilinen ya da şüphe edilen hipervizkoziteye sahip hastalar risk altındadır. Bilinen risk faktörlerinin yokluğunda da tromboz oluşabilir.

WINRHO® SDF uygulamasını takiben trombotik advers olayları yaşama riski oldukça düşük olsa da, kriyoglobulinler, açlık kilomikronemi/belirgin derecede yüksek trigliseridler, ya da monoklonal gammopatilere sahip olanlar dahil, hipervizkozite riski altındaki hastalarda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca IVIG uygulaması ile miyokardiyal enfarktüs, felç, pulmoner emboli ve derin damar trombozları gibi tromboembolik olaylar arasında bir bağlantıya dair (WINRHO® SDF durumunda, risk hastalarında hemoliz ile ilişkili olabilir) klinik kanıt da mevcuttur.

Obez hastalar ile trombotik olaylar için önceden var olan risk faktörlerine sahip (65 yaş üzeri), hipertansiyon, diyabet ve iskemik rahatsızlıklar ya da trombotik episodlar dahil vasküler hastalık geçmişi, edinilmiş ya da kalıtsal trombofilik hastalıklara sahip hastalar, uzun süre hareketsiz olan veya şiddetli hipovolemik hastalar gibi hastalarda, WINRHO® SDF reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Hemoliz

WINRHO® SDF'nin ITP tedavisindeki etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da, anti-D'nin Rho (D) RBC'ye bağlandığı ve akabinde antikor-kaplı RBC komplekslerinin oluştuğu kabul edilmektedir. Retiküloendotel sistemde bulunan makrofajlar tarafından, antikor kaplı RBC komplekslerinin öncelikli olarak yok edilmeleri sebebiyle, antikor kaplı RBC komplekslerinin immün aracılı klirensi, antikor kaplı trombositleri koruyacaktır. Bu faaliyetin yan etkisi hemoglobin seviyelerinde yaşanacak bir düşüştür (ekstravasküler hemoliz). ITP çalışmalarından elde edilen veriler sonucu, WINRHO® SDF uygulamasından sonra 7 gün içerisinde hemoglobin seviyelerinde taban değerden en az 1,2 g/dL'lik maksimum bir düşüş olduğu kanıtlanmıştır.

ITP tedavisi olan çoğu vakada, pazarlama sonrası intravasküler hemoliz (IVH)'e ait belirtiler olarak, uygulamayı takiben 4 saat içerisinde ortaya çıkan sırt ağrısı, üşüme ve titreme, ateş ile farklı renkte idrar gibi semptomlar bildirilmiştir. WINRHO® SDF uygulamasını takiben hemoglobin seviyelerinde beklenen maksimum düşüş (ekstravasküler hemoliz) genellikle 3,0 g/dL'den azdır ve uygulama sonrası 7 ila 14 gün içerisinde meydana gelir.

İntravasküler hemoliz geçiren hastalarda, hemoglobin seviyelerindeki düşüş tipik olarak $\geq 3,0$ g/dL'dir ve genellikle WINRHO® SDF uygulamasını takiben 72 saat içerisinde meydana gelir.

Ayrıca IVH'e ait bildirilmiş potansiyel olarak ciddi komplikasyonlar, klinik olarak riskli anemi, akut renal yetmezlik, ya da bazı vakalarda ölümcül yaygın damar içi pıhtılaşmayı (DIC) içermektedir.

IVH ve komplikasyonlarına ait riskin boyutu bilinmemektedir. Ancak, özellikle on bin vakada bir'den daha az sıklıkta ortaya çıkan DIC için "yaygın olmayan" ($>0,1$) olarak bildirilmektedir.

Anti-D uygulamasını takiben bildirilen nadir vakalarda, cinsiyetin, birlikte uygulanan kan ve kan ürünlerinin ya da daha önce uygulanan WINRHO® SDF tedavisinin IVH'in ve komplikasyonlarının oluşmasında fark edilebilir herhangi bir katkısı olmamıştır. (Bkz: bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler)

Lösemi ya da lenfoma gibi hematolojik malignitelere ve ayrıca aktif HCV ve EBV ile viral enfeksiyonlara sekonder gelişen ITP'li hastalarda, çok sayıda IVH vakası bildirilmiştir. Bu vakaların bazıları ölümle sonuçlanmıştır.

Hassas hastalarda, klinik olarak riskli hemolitik anemi, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS)'nu tetikleme potansiyeline sahiptir, ayrıca IVH, böbrek yetmezliği ya da DIC'yi tetikleyebilmektedir.

Yatkınlaştırıcı koşullara sahip hastalarda, IVH'e ait renal ve kardiyovasküler komplikasyonlar daha sık ortaya çıkabilir.

Eş zamanlı koşullara sahip yaşlı hastalar (65 yaş üzeri), daha yüksek bir akut hemolitik reaksiyondan sekel geliştirme riski altında olabilirler (Bkz: bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Doktorlara, eğer bir hastada hemoliz bulgusu varsa (%3'ten büyük retikülositoz) ya da hasta yüksek hemoliz riski altındaysa (daha önceki immünoglobulin uygulamasına atfedilmeyen pozitif DAT), alternatif tedavilerin uygulanması gerektiği tavsiye edilir.

WINRHO® SDF uygulamasını takiben Rho (D) pozitif ITP hastaları, intravasküler hemoliz ve komplikasyonlarına ait şu belirti ve semptomlar için izlenmelidir:

- Hemoglobinüri ya da hemoglobinem
- Solgunluk
- Hipotansiyon
- Taşikardi
- Oligüri ya da anüri
- Ödem
- Artan berelenme ile ITP popülasyonunda tespit edilmesi zor olabilecek kanama ve pıhtılaşma süresinde uzama.

ITP tedavisi için WINRHO® SDF almaya elverişli hastalar için doktorlar, WINRHO® SDF'nin risk ve faydalarını değerlendirmeli, pazarlama sonrası gözlem yoluyla bildirilen ciddi advers olaylar ile bağlantılı belirti ve semptomlar hakkında hastaları uyarmalıdır.

ITP için WINRHO® SDF ile tedavi edilen hastalar uygulamadan sonra en az sekiz saat boyunca bir sağlık kurumunda yakından izlenmelidir. Hematüri ve hemoglobinüriyi izlemek için bir dipstick ile, başlangıçta ve uygulamadan 2 saat sonra, 4 saat sonra ve izleme süresinin bitiminden hemen önce idrar tahlili yapılacaktır. Hastaları sırt ağrısı, titreme-ateş, ateş ve rengi değişmiş idrar veya hematüri dahil olmak üzere IVH belirtileri ve semptomları bakımından izlenmelidir. Bu işaretlerin ve/veya IVH semptomlarının sekiz saat içinde görülmemesi, IVH'nin daha sonra ortaya çıkmayacağı anlamına gelmez. WINRHO® SDF uygulamasından sonra IVH belirtileri ve/veya semptomları varsa veya şüpheleniliyorsa, plazma hemoglobin, haptoglobin, LDH ve plazma bilirubin (doğrudan ve dolaylı) ölçümleri dahil olmak üzere tedavi sonrası laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Taburcu edilmeden önce hastalar, en az 72 saat boyunca, özellikle idrar renginde değişiklik olmak üzere IVH'ye ait belirti ve semptomları kendi başlarına takip etmeleri konusunda bilgilendirilmeli ve **WINRHO® SDF uygulamasını takiben meydana gelen IVH'ye ait belirtiler / semptomlar olması durumunda, derhal tıbbi yardım için başvurmaları gerektiği söylenmelidir.**

Hastalar, sırt ağrısı, idrar renginde değişiklik, azalan idrar çıkışı, ani kilo alımı, sıvı tutulumu / ödem ve/veya nefes darlığı semptomlarını **derhal doktorlarına bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.**

İntravasküler hemoliz'e ait ciddi bir komplikasyonun teşhisi, laboratuvar testlerine bağlıdır.

Eğer hastalara kan nakli yapılacaksa, mevcut IVH'yi alevlendirmemek amacıyla Rho (D) negatif kırmızı kan hücreleri (PRBCler) kullanılmalıdır. Eğer hasta normalden daha düşük bir hemoglobin seviyesine sahipse (10 g/dL'den az), hastadaki aneminin şiddetini artırma riskini en

aza indirmek amacıyla, 125 ila 200 IU/kg vücut ağırlığında (25 ila 40 mikrogram/kg) azaltılmış bir doz verilmelidir. 8 g/dL'den daha düşük bir hemoglobin seviyesine sahip hastalarda aneminin şiddetini artırma riskinden dolayı alternatif tedaviler kullanılmalıdır (bkz: Bölüm 4.2. pozoloji ve uygulama şekli).

Akut Renal Yetmezlik

WINRHO® SDF IV uygulaması sonrası renal yetmezlik:

WINRHO® SDF de dahil olmak üzere immünoglobulin tedavisi gören hastalarda akut böbrek yetmezliği, ozmotik nefropati, akut tübüler nekroz, proksimal tübüler nefropati ve ölüm meydana gelebilir. Bu böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği raporları, stabilizör olarak süktroz içeren ve günlük 400 mg süktroz (veya daha yüksek) dozlarında uygulanan birçok lisanslı IVIG ürününün kullanımı ile ilişkili olmasına rağmen, WINRHO® SDF dengeleyici olarak sakaroz içermez.

Daha önceden var olan renal yetmezlik, diabetes mellitus, hipovolemi, aşırı kilo, sepsis, eş zamanlı uygulanan nefropatik ilaç kullanımı ya da 65 yaş üzeri gibi önceden var olan risk faktörleri taşıyan hastalarda, hemoglobinüri (IVH'yi belirtmektedir) ile ilişkili olabilir.

WINRHO® SDF 'nin ilk infüzyonundan önce ve daha sonra böbrek fonksiyon bozukluğu / başarısızlığı riski taşıyan hastalar için kan üre azotu (BUN) ve serum kreatinin ölçümü dahil olmak üzere böbrek fonksiyonlarını değerlendirin.

Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı

IVIG uygulanan hastalarda nadiren non-kardiyojenik pulmoner ödem [nakil ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)] bildirimleri olmuştur.

TRALI, şiddetli solunum güçlüğü, pulmoner ödem, hipoksemi, normal sol ventrikül fonksiyon ve ateş ile karakterize edilmekte olup, genellikle nakil sonrası 1 ila 6 saat içerisinde meydana gelmektedir.

TRALI'li hastalar, uygun solunum desteği ile oksijen tedavisi kullanılarak idame edilebilir. WINRHO® SDF uygulaması sonrası nadiren de olsa, TRALI görülme olasılığı göz ardı edilmemelidir.

Önceden solunum rahatsızlığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

WINRHO® SDF uygulanan bireyler, pulmoner advers reaksiyonlar için takip edilmelidir. Eğer TRALI'dan şüpheleniliyorsa, ürün ve hasta serumu içerisinde anti-nötrofil antikorlarının varlığı için uygun testler yapılmalıdır.

Aşırı duyarlılık

WINRHO® SDF uygulamasını takiben, alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz: bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). WINRHO® SDF, aşırı duyarlılık, anafilaksi ve şok yönetimi konusunda eğitilmiş uygun ekipman, ilaç ve personelin bulunduğu bir ortamda uygulanmalıdır. WINRHO® SDF'ye karşı alerji ya da anafilaktik bir reaksiyon durumunda, subkutan epinefrin hidroklorür enjeksiyonu yapılmalı ve akabinde eğer gerekli olursa hidrokortizon uygulanmalıdır.

WINRHO® SDF, eser miktarda Ig-A içermektedir. (Belirtildiği gibi uygun hazırlandığında, 40 mikrogram/mL'den daha fazla IgA içermez.) WINRHO® SDF seçilmiş Ig-A eksikliği olan bireyleri tedavi etmek amacıyla başarılı bir şekilde kullanılmış olsa da, doktorlar WINRHO® SDF tedavisinin muhtemel faydalarını aşırı duyarlılık reaksiyonları için potansiyele karşı tartıp değerlendirmelidir. Ig-A eksikliği olan bireyler, Ig-A içeren kan bileşenlerinin uygulanması sonrasında, Ig-A antikorları ve anafilaktik reaksiyonlar geliştirme potansiyeline sahiptirler.

Burks ve arkadaşları (1986) 15 mikrogram IgA/mL'lik az miktardaki bir kan ürününün bile Ig-A noksan bireylerde anafilaktik reaksiyona neden olduğunu bildirmiştir.

İnsan globulini'ne anafilaktik ya da ciddi sistemik reaksiyon geliştirdiği bilinen bireylere, WINRHO® SDF ya da diğer herhangi bir immünoglobulin (insan) uygulanmamalıdır.

Hastalar, kurdeşen, genelleşmiş ürtiker, göğüste baskı hissi, hırıltı, düşük tansiyon ve anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç - ilaç etkileşimleri

Ciddi ilaç etkileşimleri:

Etkililiği azaltılmış canlı virüs aşılı; immunoglobulin uygulaması, etkililiği azaltılmış canlı virüs aşılarının etkililiğini, sonraki 3 ay ya da daha fazla bir süre boyunca azaltabilir.

İmmünoglobulin uygulaması, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı virüs aşılarının etkililiğini azaltabilir. Canlı virüs aşılılarıyla aşılama, WINRHO® SDF uygulamasından sonra yaklaşık 3 aya kadar ertelenmelidir.

Canlı virüs aşılmasından kısa süre sonra WINRHO® SDF alan hastalar, immünoglobulinin uygulanmasından 3 ay sonra tekrar aşılmalıdır.

Rho(D) immünoglobulin (insan)	Ref	Etki	Klinik yorum
Etkililiği azaltılmış canlı virüs aşılı (ör: kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği)	T	İmmünoglobulin etkililiği azaltabilir.	Eğer WINRHO® SDF aşılama sonras 14 gün içerisinde verilirse tekrar aşılama düşünölmelidir.

T=Teorik

Diğer ilaçlarla etkileşim belirlenmemiştir.

WINRHO® SDF'nin diğer ilaçlardan ayrı olarak uygulanması önerilir.

İlaç / besin / bitkisel ürün etkileşimi

Gıda, alkol ve diğer bitkisel ürünlerle etkileşimi bilinmemektedir.

İlaç - laboratuvar testleri ile etkileşimi

Pasif olarak uygulanan anti-Rho (D)'nin varlığı, direkt antiglobulin ve dolaylı antiglobulin (Coomb's) testinin pozitif sonuçlarına yol açabilir. Direkt ve dolaylı antiglobulin testlerinin yorumlanması hastanın altta yatan klinik durumu ve destekleyici laboratuvar verileri bağlamında yapılmalıdır. Pasif olarak uygulanmış Rh antikorunun maternal ya da fetal kanda varlığı, antiglobulin (Coomb's) testinin pozitif sonuçlanmasına yol açabilir.

Anti-D antikoruna ek olarak, WINRHO® SDF eser miktarda anti-C, E, A ve B antikorları içerir. Bu antikorlar laboratuvar tarama testleri ile tespit edilebilirler.

WINRHO® SDF'ye ait sıvı formölasyon maltoz içermektedir. IVIG ürünleri içerisindeki maltozun bazı kan glukoz test sistem tiplerinde, yanlışlıkla yüksek kan glukoz seviyeleri verdiği gösterilmiştir. (örneğin, glukoz dehidrojenaz pirrolokinolinkinon (GOH-PQQ) ya da glukoz-dye - oksiredüktaz metodlarına dayalı sistemler ile). Yanlışlıkla daha yüksek glukoz değeri okuma potansiyelinden dolayı, WINRHO® SDF sıvı dahil, maltoz-içeren parenteral ürünler kullanan hastalarda kan glukoz seviyelerini test ya da takip etmek için yalnızca glukoz-spesifik test sistemleri kullanılmalıdır.

Test şeritlerinin dahil, kan glukoz test sistemlerine ait ürün bilgileri, sistemin maltoz-içeren parenteral ürünler ile birlikte kullanımının uygun olup olmadığının belirlenmesi amacıyla dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Herhangi bir belirsizlik durumunda, sistemin maltoz içeren parenteral ürünler ile birlikte kullanımının uygun olup olmadığının belirlenmesi amacıyla, test sisteminin üreticisi ile irtibata geçilmelidir.

ITP tedavisi

Anti-D uygulamasından sonra, intravasküler hemoliz ve onun komplikasyonlarına ait bulguları ve/veya semptomları ortaya çıkan ITP hastalarında, CBC (yani hemogloblin, trombosit sayımları), haptogloblin, plazma hemogloblin, idrar dipstick testi, mikroskopik idrar analizi, böbrek fonksiyonunun değeriendirilmesi (yani BUN, serum kreatinin), karaciğer fonksiyonu (örn. LDH, direkt ve indirekt bilirubin) ve D-dimer veya Fibrin Degradasyon Ürünleri (FDP) veya Fibrin Split Ürünleri (FSP) gibi DIC spesifik testleri içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan doğrulayıcı laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ait ek bilgiler

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Bu konuda hiçbir etkileşim çalışması yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Bu konuda hiçbir etkileşim çalışması yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Bu konuda hiçbir etkileşim çalışması yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü / Kontrasepsiyon

Mevcut verilere göre WINRHO® SDF'nin, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımının, gelecekteki gebeliğe zararlı bir etkisi yoktur.

WINRHO® SDF ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır.

Gebelik dönemi

Mevcut verilere göre WINRHO® SDF'nin, gebe kadınlarda Rh immünizasyonunun önlenmesinde kullanımı fetüste hasar oluşturmaz.

WINRHO® SDF gebelikte ITP tedavisi için önerilmez. WINRHO® SDF gebe kadınlarda risk / yarar değerlendirmesi bazında, açık olarak gerekliyse kullanılmalıdır.

WINRHO® SDF gerekli olmadıkça, (annenin kan grubunun Rho (D) pozitif olduğu durumlarda, annenin sensizite durumuna maruz kalmaması halinde) gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Doğum anında, WINRHO® SDF'nin güvenli kullanımı bildirilmemiştir.

Laktasyon dönemi

Mevcut verilere göre, WINRHO® SDF'nin, anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Anti-D immüno globulinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve WINRHO® SDF tedavisinin çocuk açısından zararı dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Klinik öncesi veriler ve literatür bilgilerine göre gelişim veya üreme toksisitesi olarak insanlara özel bir zararı olmadığı tespit edilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

WINRHO® SDF'nin, araç ve makine kullanmaya zarar verdiğini gösteren herhangi bir belirti yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırılması şöyledir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor)

En ciddi advers reaksiyonlar ITP tedavisi için WINRHO® SDF alan hastalarda gözlenmiştir. Bunlar şunları içerir: intravasküler hemoliz, anemi, akut böbrek yetmezliği ve DIC, bazı durumlarda ölüme yol açar.

Olumsuz ilaç Reaksiyonuna Genel Bakış

Yukarıda tarif edilen advers reaksiyonlara ek olarak, şu advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası deneyimde, ITP ve/veya Rh immünizasyonunun önlenmesinde tedavi edilen hastalarda seyrek olarak bildirilmiştir ve WINRHO® SDF kullanımı ile geçici olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir: asteni, karın veya sırt ağrısı, hipotansiyon, solgunluk, ishal, artmış LDH, artralji, kas ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, hipertansiyon, hiperkinezi, uyku hali, vazodilatasyon, kaşıntı, döküntü ve terleme.

Bu türdeki tüm ilaçlarda olduğu gibi, kan ürünlerine aşırı duyarlılığı olan kişilerde WINRHO® SDF ile alerjik veya anafilaktoid reaksiyonun uzak bir şansı vardır. Anında reaksiyon (anafilaksi), çökme, hızlı nabız, sık solunum, solgunluk, siyanoz, ödem veya genel ürtiker ile karakterizedir.

Rh İmmünizasyon Profilaksisi

Rho (D) immünoglobulin (İnsan) e karşı reaksiyonlar Rho (D) negatif bireylerde nadirdir.

Az sayıda vakada enjeksiyon bölgesinde rahatsızlık ve hafif şişme ve sıcaklıkta hafif bir artış bildirilmiştir.

ITP tedavisi

ITP olan Rho (D) pozitif hastalara WINRHO® SDF, Rho (D) immünoglobulin (İnsan) uygulanır. Bu nedenle, Rho (D) pozitif kırmızı kan hücrelerinin yok edilmesi ile bağlantılı olarak, özellikle hemoglobinin azaldığı yan etkiler beklenebilir.

Klinik Çalışma Advers İlaç Reaksiyonları

Klinik çalışmalar çok spesifik koşullar altında gerçekleştirildiğinden, klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyon hızları, uygulamada gözlenen oranları yansıtmayabilir ve başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlarla karşılaştırılmamalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen advers ilaç reaksiyon bilgileri, ilaca bağlı advers olayların tanımlanması ve yaklaşık oranların hesaplanması için faydalıdır.

Rh İmmünizasyon Profilaksisi

WINRHO® SDF'ye ait güvenlik, bebeğin babasının Rho (D) pozitif olduğu ya da bilinmediği gebe Rho (D) negatif kadınlarda (n=2062) gerçekleştirilen klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Klinik çalışmalarda yalnızca 1 advers reaksiyon bildirilmiştir. Bu advers reaksiyon, kısa süre içerisinde oldukça yüksek miktarda (12 x 600 IU) doz uygulaması nedeniyle gerçekleşmiştir.

Sağlıklı 5 Rho (D) negatif erkek üzerinde gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, gönüllülere IV infüzyon yoluyla Rho (D) pozitif fetal kırmızı hücreler uygulanmış ve ardından 1-2 gün sonra fetal kırmızı hücreler, 600 IU (120 mikrogram) IV WINRHO® SDF uygulaması ile temizlenmiştir. Bu deneklere WINRHO® SDF uygulamasından sonra 6 ila 8. saatlerde granülosit [4,25'ten 7,88 x10⁹/L'ye (p<0,01)] ve monosit [0,38'den 0,64x10⁹/L'ye (p<0,02)] ortalama seviyelerinde bir artış olmuştur. Fagositik lokositlerin seviyeleri, WINRHO® SDF tedavisinden 24 saat sonra, tedavi önceki seviyelerine geri dönmüştür. WINRHO® SDF'ye ait bu etkinin, dolaşımda hiç Rho (D) pozitif kırmızı hücre yokken, daha yüksek WINRHO® SDF dozlarında gözlemlendiğinden, Rho (D) pozitif fetal kırmızı hücrelere ait anti-Rho (D) aracılı klirensten kaynaklandığına inanılmaktadır.

ITP tedavisi

WINRHO® SDF'nin güvenliği akut ve kronik ITP'li çocuklarda ve yetişkinlerde ve HIV'e sekonder ITP'li yetişkinlerde ve çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda (n = 161) değerlendirilmiştir. 91 hastada (%57) toplam 417 advers olay bildirilmiştir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı (hastaların %14'ü), ateş (hastaların %11'i) ve asteni (hastaların %11'i) idi. 46 hastada (%29) toplam 117 advers ilaç reaksiyonu bildirilmiştir. Baş ağrısı, titreme ve ateş en sık ilişkili yan etkilerdi (Tablo 1). Uygulama başına güvenlik profili ile ilgili olarak, klinik çalışmalardaki 848 infüzyonun 60'ı (%7), çalışma ilacı ile ilişkili olduğu düşünülen en az bir advers olay ile ilişkilendirilmiştir. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı (19 infüzyon; %2), titreme (14 infüzyon; <%2) ve ateş (dokuz infüzyon; %1) idi. Hepsi immünoglobulin infüzyonu ile ilişkili beklenen advers olaylardır.

Tablo1: WINRHO® SDF ile Tedavi Gören ITP'li Hastalarda Advers İlaç Reaksiyonları ≥%5

Organ sistemi	Advers reaksiyon	Tüm çalışmalar	Pediyatrik	Yetişkin
		Hastalar (%)		
Tüm vücut sistemleri	Tüm	46 (29)	19 (26)	27 (31)
Tüm vücut	Tüm	40 (25)	19 (26)	21 (24)
	Asteni	6 (4)	2 (3)	4 (5)
	Titreme	13 (8)	4 (5)	9 (10)
	Ateş	9 (6)	5 (7)	4 (5)
	Baş ağrısı	18 (11)	8 (11)	10 (12)
	Enfeksiyon	4 (3)	4 (5)	0 (0)

Sinir sistemi	Tüm	9 (6)	4 (5)	5 (6)
	Baş dönmesi	6 (4)	2 (3)	4 (5)

<%5 görülen advers ilaç reaksiyonları şunlardır:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anemi, hipokromik anemi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Kilo artışı.

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anksiyete, baş dönmesi, hipertoni, hipostezi, uyku hali, titreme.

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Yüksek tansiyon, çarpıntı.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın: Astım, dispne, farenjit, rinit.

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Anoreksi, ishal, gastroenterit, gastrointestinal hastalıklar, glosit, ülseratif ağız iltihabı, kusma.

Deri ve deri altı doku hastalıklar:

Yaygın: Ürtiker.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Eklem ağrısı.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Karın ağrısı, halsizlik, sırt ağrısı, enfeksiyon, kırıklık, ağrı.

WINRHO® SDF'nin güvenilirliği akut ITP'li çocuklarda, yüksek doz IVIG (20g/kg); düşük doz IVIG (0,8 g/kg) ve prednizon ile karşılaştırılmıştır. WINRHO® SDF grubunda en sık bildirilen advers etkiler titreme, ateş ve baş ağrısı idi (Tablo 2), bu tüm ITP çalışmalarında bildirilen ilgili advers olaylara benzer idi (Tablo 1). Yüksek doz ve düşük doz IVIG uygulamalarından sonra en sık bildirilen advers etkiler baş ağrısı ve kusma ve prednizon uygulamasından sonra ise iştah artışıdır.

Tablo 2: Akut ITP'li çocuklarda ≥%5'lik bir oluş sıklığına sahip advers ilaç reaksiyonları

Vücut sistemi tercih edilen tanım	Yüksek doz IVIG	Düşük doz	Prednizon	WINRHO® SDF
	(2,0 g/kg) N=35	(0,8 g/kg) N=34	(4,0 mg/kg/gün) N=39	(250 IU/KG IV) N=38
	Hasta Sayısı (%)			
Tüm vücut sistemleri	21 (%60)	14 (%41)	15 (%39)	10 (%26)
<u>Sinir Sistemi hastalıkları</u>	4 (%11)	1 (%3)	6 (%15)	0
Duygusal eğilim	0	0	3 (%8)	0
Sinirlilik	0	0	2 (%5)	0
Titreme	2 (%6)	0	1 (%3)	0
<u>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</u>	0	2 (%6)	1 (%3)	2 (%5)
<u>Gastrointestinal hastalıklar</u>	10 (%29)	5 (%15)	9 (%23)	3 (%8)
Anoreksi	0	0	0	2 (%5)

İshal	0	0	2 (%5)	1 (%3)
Hazımsızlık	0	0	2 (%5)	0
İştah artışı	0	0	5 (%13)	0
Kusma	10 (%30)	5 (%15)	3 (%8)	1 (%3)
<u>Deri ve deri altı doku hastalıkları</u>	1 (%3)	0	2 (%5)	0
Sivilce	0	0	2 (%5)	0
<u>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin rahatsızlıklar</u>	19 (%54)	10 (%29)	5 (%13)	10 (%26)
Karın ağrısı	0	3 (%9)	3 (%8)	2 (%5)
Ürperme	5 (%14)	1 (%3)	0	3 (%8)
Ateş	9 (%26)	3 (%9)	1 (%3)	3 (%8)
Baş ağrısı	12 (%34)	8 (%24)	2 (%5)	3 (%8)

Önerilen etki mekanizması sebebiyle, (yani Fc blokajı, anti RBC antikorları ile trombositlerin korunması) WINRHO® SDF'nin Rho (D) pozitif hastalara uygulanmasının, bir dereceye kadar ekstrasvasküler hemoliz yaratacağı beklenmektedir. WINRHO® SDF uygulamasından sonra, 7 gün içerisinde hemogloblin seviyelerindeki ortalama düşüş, tüm ITP çalışmalarında 1,2 g/dL olmuştur. Yapılan çalışmalarda WINRHO® SDF uygulamasını takiben hemogloblin seviyelerindeki düşüş doza bağımlı gibi görülmüştür.

Önerilen başlangıç IV dozu olan 250 IU (50 mikrogram)/kg ile tedavi edilen hastaların yer aldığı 4 klinik çalışmada, hemogloblinde ortalama maksimum azalış, 1,70 g/dL (+0,40 ila 6,1 g /dL) arası olmuştur. 125-200 IU (25-40 mikrogram)/kg arasında daha düşük bir dozda hemogloblindeki maksimum azalış, 0,81 g/dL (+0,65 ila 1,9 g/dL arası) olmuştur.

137 hastanın yalnızca 5'i hemogloblinde 4 g/dL'den (4,2 ila 6,1 g/dL aralığı) daha büyük bir maksimum azalışa sahip olmuşlardır.

Çoğu vakada RBC yıkımının dalakta gerçekleştiğine inanılmaktadır. Ancak WINRHO® SDF uygulamasından sonra dakikalar içerisinde ve birkaç güne kadar ortaya çıkan sırt ağrısı, titreme, ürperti ve/veya hemogloblinüri dahil IVH ile tutarlı belirti ve semptomlar bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası veriler:

Pazarlama sonrası olayların değerlendirme ve yorumlanmasını, altta yatan teşhis, birlikte kullanılan ilaçlar, önceden var olan durumlar ve pasif gözetimin doğasından gelen kısıtlamalar karıştırmaktadır. Klinik raporların karışıklığı ile sunulan az miktarda pre- ve post- WINRHO® SDF verisi bulunmasından dolayı, aşağıdaki vakalar için neden sonuç ilişkisi tanımlanamamıştır, bununla birlikte bunlar seyrek veya çok seyrek olarak bildirilmişlerdir.

Pazarlama sonrası olayların değerlendirilmesi ve yorumlanması, altta yatan tanı, eşlik eden ilaçlar, önceden var olan koşullar ve pasif süreyansın doğal sınırlamaları ile karıştırılmaktadır. Klinik raporların karmaşıklığı ve sağlanan minimum WINRHO® SDF öncesi ve sonrası verisi nedeniyle, aşağıdaki durumlar için nedensellik tanımlanamamıştır.

WINRHO® SDF'nin, Mart 1993 ten ve Mart 2010'a pazarlama sonrası gözetiminde Cangene şirketi toplam ciddi 187 şüpheli ve doğrulanmış IVH vakası bildirmiştir. Bu 187 değişik ciddi vakadan, 54 vaka kesinlikle IVH (hemogloblinüri ve/veya hemogloblinemi bulguları ile) , 60'ı olası IVH ve 56'sı muhtemel IVH olarak nitelendirilmiştir. Kalan bildirilmiş vakalar ya muhtemelen IVH değildir (n=11) ya da bu vakalar için ilave klinik bilgi mevcut değildir. (n=6) Bildirilen 54 ciddi kesin IVH vakasından 23'ü renal yetmezlik akut başlangıcı ya da alevlenmesi ile ilişkilendirilmiş 11 vaka DIC ile, 13 vaka kardiyovasküler olaylar ile, 6 vaka ise solunum güçlüğü sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Bildirilen 54 ciddi IVH vakasından 17'si ölümle sonuçlanmıştır. Ölümle sonuçlanan hastaların yaklaşık %76'sı 65 yaş üzerinde olup, 17 ölümcül vakadan 16'sında (%94) hastalar, ölümcül sonuçlara yol açan başlatılmış ya da alevlenmiş patolojik durumlara sahip olarak kabul edilen, altta yatan beraber seyreden ciddi hastalık geçmişi sahiptir.

WINRHO® SDF uygulamasını takiben IVH etiyolojisi bilinmemektedir. Bu advers olay ile ilişkili risk faktörleri; aktif viral enfeksiyonlar (EBV ya da HCV dahil), hematolojik maligniteler (Non-Hodgkins Lenfoma, Hodgkin's hastalığı ya da Kronik Lenfositik Lösemi dahil), otoimmün bozukluklar (SLE, Antifosfolipid Sendromu ve Otoimmün hemolitik anemi), gibi eşlik eden hastalıklara sahip ilerlemiş yaş (65 yaş üzeri) renal yetmezlik ön-tedavisi, düşük hemogloblin

seviyeleri (< 10 g/dL) ön tedavisi, birlikte uygulanan paketlenmiş kırmızı kan hücreleri (PRBC)'ler 300 IU / kg'ı aşan WINRHO® SDF dozudur. Zemin hazırlayan rahatsızlıklara sahip ve ileri yaştaki hastalarda (>65 yaş), IVH görülme oral, IVH komplikasyonu oranı ve ölüm dahil komplikasyonların şiddeti, 65 yaşın altındaki hastalarda görülenlerden oldukça daha yüksektir.

Pazarlama sonrası görülen istenmeyen etkiler, belirsiz boyuttaki bir popülasyon tarafından gönüllülük esasına dayalı bir şekilde bildirildiğinden gerçek görülme sıklık oranları kesin olarak hesaplanamaz; ancak bunlar seyrek veya çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Rh immünizasyon profilaksisi için tedavi edilen tüm hastalarda pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonları:

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık ve anafilaktik reaksiyon/şok, endüryasyon, kaşıntı ve / veya şişme dahil enjeksiyon bölgesi reaksiyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Kaşıntı ve döküntü, aşırı terleme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Göğüs ağrısı, yorgunluk, ödem, ağrı

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: İntravasküler hemoliz, yaygın damar içi pıhtılaşma, hemoglobinemi

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: Kalp yetmezliği, miyokard enfarktüs, taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Akut solunum yetmezliği sendromu, transfüzyon ile ilişkili ağır akciğer hasarı

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Mide bulantısı

Hepato-bilier hastalıklar:

Bilinmiyor: Sarılık

Kas - iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Kas ağrısı, kas spazmı, eller ve ayaklarda ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Renal yetmezlik, anüri, kromatüri, hemoglobinüri, hematüri

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

WINRHO® SDF IV uygulaması sonrası renal yetmezlik, şeker hastalığı, hacim düşüklüğü, aşırı kilo, sepsis, eş zamanlı uygulanan nefrotoksik ilaç kullanımı ya da 65 yaş üzeri gibi önceden var olan risk faktörleri taşıyan hastalarda hemoglobinüri (IVH'yi belirtmektedir) ile ilişkili olabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Bildirilen klinik çalışma, kardiyorespiratuvar kompensasyon, hepatik yetmezlik, ya da renal yetmezlik gibi ilave rahatsızlıklara sahip ileri yaştaki hastaların (65 yaş üzeri), IVH gibi akut hemolitik bir reaksiyon meydana geldiği takdirde, artan bir sekel geliştirme riski altında olabileceklerini akla getirmektedir.

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 (TÜFAM)'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

ITP tedavisi ve Rh immünizasyon profilaksisi

Pazarlama sonrası spontan bildirimde, WINRHO® SDF için önerilenden daha yüksek dozların uygulandığı, doz hesaplaması ile ilişkili kısıtlı sayıda ilaç hata raporu olmuştur. Bu hesaplama hataları µg (mikrogram) ile IU (1µg=5 IU) arasındaki karışıklıktan, kilogram ile pound arasındaki karışıklıktan ve büyük bir fetomaternal kanamayı takiben gerekli dozun yanlış hesaplanmasından doğmuştur.

ITP hastalarında bildirilen advers olaylar, ürperme, ateş, baş ağrısı ve büyük hemoglobin düşüşlerini kapsamaktayken, RH immünizasyon hastalarının profilaksisinde hiçbir hemolitik reaksiyon bildirilmemiştir.

Mikrogram ile IU arasındaki karışıklıktan dolayı bir doz aşımını kapsayan bir ITP vaka raporunda eşlik eden belirgin hastalıkları olan bir hasta IVH geliştirmiş ve ölümle sonuçlanmıştır.

Tedavi: Doz aşımı durumunda, hastalar hemoliz belirti ve semptomları için yakından takip edilmeli ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: İmmün sera ve immünoglobulinler: Anti-D (Rho) immünoglobulin.
ATC kodu: J06BB01

Etki mekanizması

Rh immünizasyon profilaksisi

WINRHO® SDF, amniyosentez ya da karın travmasını takiben, düşük (doğal ya da uyarılmış), Rho (D) pozitif bebek doğumu esnasında oluşan fetomaternal bir kanamanın sonucu olarak Rho (D) pozitif kanla karşı karşıya kalan Rho (D) negatif kişilerde izoimmünizasyonun önlenmesi için kullanılır. Anti-Rho (D) antikorunun Rho (D) negatif anneye uygulanması, müteakip anti-Rho (D) antikor oluşumu ile bir bağışıklık tepkisini önler. Kesin etki mekanizması henüz belirlenmemiştir.

WINRHO® SDF, Rho (D) pozitif bir bebeğin Rho (D) negatif bir anneden doğumundan itibaren 72 saat içinde uygulandığında Rh alloimmünizasyon insidansını %12-13'ten %1-2'ye indirecektir. %1-2 çoğunlukla hamileliğin son üç ayında alloimmünizasyondan kaynaklanmaktadır. Tedavi hem doğum öncesi 28 haftalık gebelikte hem de doğum sonrası verildiğinde Rh immünizasyon oranı yaklaşık %0,1'e düşer.

ITP tedavisi

WINRHO® SDF ile kronik ITP'li (ITP süresi > 6 ay) çocuklarda yapılan bir klinik çalışmada, anti-Rho (D) uygulaması trombosit sayısını $36 \pm 14 \times 10^9 / L$ 'den $263 \pm 138 \times 10^9 / L$ 'ye yükseltmiş; pik trombosit seviyeleri WINRHO® SDF tedavisinden yaklaşık bir hafta sonra kaydedilmiş; WINRHO® SDF'nin trombosit seviyeleri üzerindeki etkisi, tedavinin başlamasından itibaren ortalama 29 günlük bir süre sonra sonlanmıştır. HIV enfeksiyonuna sekonder ITP de dahil olmak üzere değişen etiyolojilere sahip ITP'li yetişkinlerin ve çocukların klinik çalışmalarında karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, trombosit düzeylerinde çocuklarda yetişkinlere göre daha büyük artışlar görülmüştür.

WINRHO® SDF, splenektomi yapılmış Rho (D) pozitif ITP'li hastalarda trombosit sayısını arttırmak ve bu hasta popülasyonunda klinik kanama belirtilerini hafifletmek için kullanılır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak anti-Rho (D) (anti-D) 'nin Rho (D) RBC'ye bağlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir, bu da anti-D kaplı RBC komplekslerinin üretilmesine yol açmaktadır. Bu, Fc reseptör blokajı ile sonuçlanır, retiküloendotelial sistemde bulunan makrofajlar tarafından antikor kaplı RBC komplekslerinin seçilerek ortadan kaldırılması nedeni ile antikor kaplı trombositler korunur.

Genel özellikler:

WINRHO® SDF enjeksiyonu sonrası, Rho (D) pozitif RBC'lerin kan dolaşımından temizlenmesini (klirens) ölçen iki farmakodinamik çalışma (WR-002 VE 5696-2) gerçekleştirilmiştir. 15 Rho (D) negatif deneğe fetal Rho (D) pozitif eritrosit ve akabinde IM (n= 10) ya da IV (n=5) olarak

WINRHO® SDF verilmiştir. Rho (D) pozitif RBC'lerin klirensi 24 saat içerisinde tamamlanmıştır. Altı ay sonra 5 denek Rho (D) pozitif RBC ile tekrar sınanmış ve hiçbir ikinci bir WINRHO® SDF uygulaması sonrası sekonder bir immün yanıt bulgusu göstermemiştir. İkinci enjeksiyondan sonra 102. güne kadar, deneklerin hiçbirinin serumunda, kanıtlanabilir anti (D) antikorları mevcut olmamıştır.

Bu farmakodinamik sonuçlar, Rho (D) pozitif kana maruz bırakılmış Rho (D) negatif kadınlarda Rh alloimmünizasyon profilaksisi ile tutarlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

WINRHO® SDF'nin IM ve IV uygulama sonrası farmakokinetik özellikleri değerlendirilmiştir (WS-031).

WINRHO® SDF IV ve IM uygulaması sonrası eğrinin altında kalan alan (EAA_{0-t}) benzerdir. Bu da IM uygulamasının neredeyse %100 biyoyararlanıma sahip olduğunu akla getirmektedir. IV uygulamayı takiben doruk seviyeler (C_{maks}) IM uygulamadan daha yüksektir. IM uygulama sonrası yarılanma ömrü (t_{1/2}), IV uygulamadan daha uzun olmuştur.

WINRHO® SDF'nin liyofilize ve sıvı formülasyonlarının farmakokinetiği 2 klinik çalışmada karşılaştırılmıştır (WS-029 ve WS-038). WS-029'da, 2 formülasyonun IV uygulamasının farmakokinetik parametreleri değerlendirildi. Liyofilize ve sıvı WINRHO® SDF 'nin IV uygulamalarından sonra ölçülen EAA_{0-t} ve C_{maks} ortalama değerleri benzerdi. Bununla birlikte, %90 güven aralığı, gerçek ürün potensi düzeltmesinden sonra EAA_{0-t} oranı için önceden tanımlanmış %80 ila 125 aralığının dışında kalmıştır. 2 formülasyonun IV uygulamasından sonraki t_{1/2} benzerdi. WINRHO® SDF 'nin liyofilize ve sıvı formülasyonlarının IM uygulamalarının farmakokinetiği de karşılaştırılmıştır (WS-038). İki formülasyonun IM uygulamalarından sonra elde edilen EAA_{0-t} ve C_{maks} değerleri karşılaştırılabilir seviyede idi, ancak karşılaştırılabilirliği göstermek için bazı denekler hariç tutulmuştur. Bu çalışmadan elde edilen veriler, önceden tanımlanmış kriterlere dayanarak biyoeşdeğerliği göstermek için yetersizdi. t_{1/2} değerleri, liyofilize ve sıvı WINRHO® SDF 'nin IM uygulamasından sonra aynıydı (26 gün).

Emilim:

WINRHO® SDF, IV yoldan uygulamasını takiben plazma doruk konsantrasyonuna 2 saat içerisinde ulaşmaktadır. WINRHO® SDF'nin IM yoldan uygulamasını takiben doruk konsantrasyonuna ulaşması ise yaklaşık 4 ila 12 gün sürmektedir. 600 IU (120 mikrogram) WINRHO® SDF hamile olmayan deneklere uygulandığında, pasif anti-Rho (D) antikor doruk düzeyleri IV uygulama sonrasında yaklaşık 20 ng/mL ve IM uygulama sonrasında 40 ng/mL olarak tespit edilmiştir.

Dağılım:

WINRHO® SDF hamile kadınlara yalnızca, doz olarak 600 IU (120 mikrogram) uygulandığında pasif anti-Rho (D) antikorları 6 haftadan uzun bir süre boyunca dolaşımda tespit edilememektedir. Bu nedenle antenatal uygulama için 1500 IU (300 mikrogram) dozu kullanılmalıdır.

WINRHO® SDF'nin IV uygulamasını takiben biyoyararlanımı hızlı ve tamdır. Pasif antikorlar hızla plazma ve ekstraselüler boşluk arasında dağılır. WINRHO® SDF ve diğer hiperimmün ürünlere ait farmakokinetik çalışmalardan elde edilen EAA karşılaştırmalarına dayanarak IM uygulamanın neredeyse %100 biyoyararlanıma sahip olduğu düşünülmektedir.

Biyotransformasyon:

İmmünoglobulinler ve immün kompleksler retiküloendotelial sistem de metabolize olurlar.

Eliminasyon:

Yapılan pek çok farmakokinetik çalışma WINRHO® SDF'nin, normal ve sağlıklı kişilerde eliminasyon yarılanma ömrünün IV uygulamayı takiben, 18-24 gün ve IM uygulamayı takiben, 24-30 gün arasında olduğunu göstermiştir. Eliminasyon yarılanma ömrünün, hastadan hastaya değişiklikler göstermesi mümkündür.

Etki süresi:

WINRHO® SDF'nin ITP hastalarında trombositleri artırdığı gösterilmiştir. Trombosit sayısı genellikle bir ila iki gün içinde artmakta olup, tedavinin başlangıcından sonra 7 ila 14 gün içinde doruk yapar. Yanıtın süresi değişkendir, ancak ortalama süre yaklaşık 30 gündür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

IV İmmünoglobulinlerin klinik çalışmalar ve literatür bazında farmakokinetiklerinin doğrusal olduğu bildirilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvan toksisite çalışmaları:

Akut toksisite:

Yapılan hayvan çalışmalarında herhangi bir akut toksisite görülmemiştir. İnsan çalışmalarında ise WINRHO® SDF ile ilişkilendirilebilecek tek toksisite belirtisi hafif kompanse hemolizdir.

Gelişme veya üreme toksisitesi:

WINRHO® SDF ile gelişme veya üreme toksisitesi üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Teratojenite:

WINRHO® SDF ile teratojenite üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Genotoksisite:

WINRHO® SDF ile genotoksisite üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Maltoz
Polisorbat 80
Triton X-100
Tri-n-bütil fosfat

6.2. Geçimsizlikler

WINRHO® SDF diğer başka bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

WINRHO® SDF'yi 2-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Oda sıcaklığında tutulduğunda 12 saat içinde kullanılmalıdır. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız. Son kullanma tarihi geçen ürünleri kullanmayınız. Flakon tek kullanım içindir. Kullanılmayan kısmı atınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk tapalı, flip-off kapaklı 3 ml'lik flakonda steril çözelti.

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

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

Uygulama öncesi ürünü oda sıcaklığına getiriniz. Diğer ürünlerle eş zamanlı olarak uygulamayınız.

Artan ürünleri kullanmayınız kullanılmayan kısmı atınız.

WINRHO® SDF kullanılmadan önce gözle kontrol edilmeli, içinde partikül veya renginde bir değişiklik varsa kullanılmamalıdır.

İlaç verme hızı 5-15 saniye olarak ayarlanmalıdır. Virütik (Enfeksiyöz) maddelerin bulaşmasını önlemek amacı ile her kişi için ayrı bir flakon, steril şırınga ve iğne kullanılması gerekmektedir.

Rh immünizasyonu profilaksisi;

WINRHO® SDF uygulamasını takiben hastalar, muhtemel yan etkiler için **en az 20 dakika** gözlem altında tutulmalıdır. Bu ürün, pasif bağışıklık kazandırıcı ajanların kullanımı ve Rh (D) pozitif kırmızı kan hücreleri alan sensitize olmamış Rh (D) negatif hastaların yönetimi konusunda deneyimli, nitelikli bir sağlık uzmanının gözetimi altında, yalnızca yeterli tanı ve tedavi imkanlarının halihazırda bulunduğu sağlık kuruluşunda uygulanmalıdır.

ITP tedavisi:

Bu ürün, pasif bağışıklık kazandırıcı ajanların kullanımı ve ITP teşhisi konmuş hastalar konusunda deneyimli, nitelikli bir sağlık uzmanının gözetimi altında uygulanmalıdır.

Tedavi ve komplikasyonlarının uygun bir biçimde yönetimi yalnızca, yeterli tanı ve tedavi imkanlarının halihazırda bulunduğu durumda mümkündür.

7. RUHSAT SAHİBİ

RA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14 Ümraniye 34768 İSTANBUL

Tel: (216) 633 60 00

Fax: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI:

2022/406

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.07.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ