

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

WINRHO SDF 1500 IU (300 mikrogram) IV/IM enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon.

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

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

1500 IU (300 mikrogram) 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

Liyofilize tozda: 0.04 M Sodyum klorür

Çözücüde : %0.8 Sodyum klorür , 10mM Sodyum fosfat monobazik monohidrat, Sodyum fosfat dibazik dodekahidrat.

Yardımcı maddeler için 6.1 bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

IV/IM enjeksiyon için, steril, liyofilize beyaz toz ve renksiz berrak çözücü.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### Gebelik ve gebelikle ilgili diğer koşullar

1. Babanın ve bebeğin Rho D (-) olduğunun kesinlikle bilindiği ve alloimmünizasyon gelişmiş, etkilenmiş Rh /rh olguları hariç olmak üzere, Rho D (-) kadına; annenin ve bebeğin kan gruplarına bakılmaksızın Rho D (+) bebek doğumundan sonra ilk 72 saat içinde uygulanır.
2. Babanın Rho D (-) olduğunun kesinlikle bilindiği durumlar hariç Rho D (-) gebelerde şüphelenilen ya da kanıtlanmış fetomaternal kanama, annenin geçirdiği karın travmaları, fetal invaziv işlemler (koryon villus biopsi, aminosentez, fetal kan örneklenmesi, fetal cerrahi vb.) eksternal sefalik versiyon, antepartum kanama, dış gebelik, düşük tehdidi ya da düşükler ve mol gebelikleri sonrasında kullanılır.
3. Antenatal profilaksi amacı ile 28 ila 32 nci haftalar arasında endikedir.
4. Rho D (-) kız çocukları ve doğurma çağındaki yetişkin kadınlarda, kan ve kan ürünlerinin uyumsuz transfizyonu sonrası uygulanır. Tedavi yalnızca, eğer nakledilen Rho D (+) kan,

dolaşımdaki toplam kırmızı hücrelerin %20'sinden az ise gerçekleştirilmelidir (önceki kan değişimi olmadan).

#### Immum Trombositopenik purpura (ITP)

[Splenektomi yapılmamış olan Rho D (+)]

- Kronik veya akut ITP'li çocukların,
- Kronik ITP'li yetişkinlerin,
- HIV enfeksiyonu izleyen ITP hastası yetişkin veya çocukların tedavisinde endikedir.
- Gerçek kronik refrakter idiopatik trombositopenik purpura (ITP)'de eşlik eden enfeksiyon, enflamasyon, kanser ve başka otoimmün hastalığın olmadığı hallerde trombosit sayısını geçici yükseltmek için endikedir.

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

##### **Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi :**

##### Gebelik ve gebelikle ilgili diğer koşullar

WINRHO SDF intravenöz ya da intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır.

Gebelikle ilgili endikasyonlar ve önerilen doz:

<b>Endikasyon</b>		<b>Doz (IM ya da IV uygulanacak)</b>
Gebelik		
Rutin doğum öncesi profilaksi	Gebeliğin 28 ila 30'uncu haftasında*	1500 IU (300 mikrogram)
Doğum sonrası profilaksi (yalnızca yeni doğan Rh (D) pozitif ise 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 nci saatte bebeğin Rh durumu halen bilinmiyor ise, doğum sonrası 72 nci saatte WINRHO SDF anneye uygulanmalıdır. Eğer 72 saatten daha uzun bir süre geçmişse, WINRHO SDF bekletilmemeli, doğumdan sonra 28 nci güne kadar en kısa sürede uygulanmalıdır.

Fetal/neonetal anemi , rahim içi fetüs ölümü , anne ve fetüste büyük bir kanama ( >4mL (%0.7 ile 0.8 kadın)) olmasından şüphe duyulduğu durumlarda bunun büyüklüğü uygun bir yöntemle saptanmalıdır. Örneğin: fetal HbF'sini tespit etmekte kullanılan Kleihauer- Betke asit elüsyon testi veya Rho –D pozitif hücrelerini hasseten belirleyen akış sitometresi gibi yöntemler kullanılabilir.

Buna göre anti-D immünoğlobulin dozları 0.5 mL fetal kırmızı kan hücreleri başına (10 mikrogram veya 50 IU) verilmelidir.

### Kan nakli

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

Uygulama yolu	WINRHO SDF dozu	
	Eğer Rho (D) pozitif tam kana maruz kaldıysa	Tam kan eğer Rho (D) pozitif kırmızı kan hücrelerine maruz kalmışsa
Damar içine (IV)	45 IU (9 mikrogram)/mL kan	90 IU (18mikrogram)/mL kırmızı kan hücresi
Kas içine (IM)	60 IU (12 mikrogram)/mL kan	120 IU (24mikrogram)/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 immünoğlobulin dozları alan, uyumsuz kan nakli uygulanan ve ITP'li hastalar, artmış bir ürperme, ateş ve baş ağrısı ile daha büyük bir hemoglobin düşüşü ve 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 ve ölçüm çubuğu idrar analizi yapılmalıdır.

Hemoliz bulgusu olan ya da hemoliz riski altında olan hastalarda diğer tedaviler **kullanılmaldır**.  
(Bkz : uyarılar ve önlemler )

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 güvenilirlik ve etkinliği 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; uyarılar ve önlemler, hematolojik )

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:**

WINRHO SDF, sadece birlikte verilen steril seyreltici içinde çözülerek hazırlanır. Eğer sulandırılarak hazırlanan ürün hemen kullanılmayacaksa, oda ısısında en fazla 4saat saklanabilir. 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. Su içerisinde 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 kullanılmalıdır. Eğer kaba et bölgesi kullanılacaksa, sadece üst dış çeyrek kullanılır.

### Rekonstitüsyon

WINRHO SDF, yalnızca birlikte verilen flakonda bulunan steril seyreltme çözelti ile hazırlanır. Hazırlama işlemi aseptik ortamda yapılır.

1. Kullanmadan hemen önce sulandırınız.
2. Çözücü ve ürün flakonlarının kapaklarını çıkarınız.
3. Kauçuk tapanın açığta kalan orta kısmını, uygun bir dezenfektan ile siliniz.
4. Uygun bir şırınga kullanarak seyrelticiyi çekiniz. 1500 IU (300 mikrogram) için, IV enjeksiyonda 2.5 mL, ya da IM enjeksiyon için 1.25 mL steril çözücü kullanınız. Kullanılmayan çözücüyü atınız.
5. Çözücüyü, yavaşça liyofilize tanecikler içeren flakonun cam iç duvarına gelecek şekilde, açılı bir biçimde enjekte ediniz.
6. Tanecikleri, flaconu dikkatlice yana yatırıp, ters çevirerek ıslatınız, çalkalamayınız. Köpüklenmekten kaçınınız. Dik durumdaki flaconu, çözülene kadar, nazikçe döndürünüz. (en fazla on dakika).

WINRHO'nun sulandırılarak hazırlanması;

Flakon miktarı	Flakona eklenecek olan çözücü hacmi	Ortalama kullanılabilir hacim	Mevcut nominal konsantrasyon
IV enjeksiyon 1500 IU (300 mikrogram )	2.5 mL	2.4mL	600 IU (120 mikrogram) / mL
IM enjeksiyon 1500 IU (300 mikrogram )	1.25mL	1.2 ml	1200 IU (240 mikrogram) / mL

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan kişilerde IV infüzyon dikkatle kullanılmalıdır; infüzyon hızının düşürülmesi ve infüzyonun kesilmesi gerekebilir.

#### **Karaciğer yetmezliği :**

IVIG ürünlerinin karaciğer hastalığı olan kişilerde farmakokinetikleri ile ilgili literatürde herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

WINRHO 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.

## **Geriyatrik 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 belirlenmemektedir.

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 ölümlerle 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**

WINRHO SDF, aşağıdaki özelliklere sahip hastalara **uygulanmamalıdır**.

- İnsan immünooglobulinlerine karşı, anaflaktik yada ciddi sistemik reaksiyon geçmişi olan hastalarda.
- Ig A yetersizliği olan hastalarda.
- Bu ilaca ya da formülasyonundaki ya da ambalajındaki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan kişilerde

Rh immünizasyonunun önlenmesinde.

WINRHO SDF aşağıdaki durumlarda **uygulanmamalıdır**.

- Bebekler dahil olmak üzere Rho (D) pozitif hastalara.
- Özellikle standart Rh antikör tarama testleri ile kanıtlanmış, Rh immünizasyonu olan Rh (D) negatif kadınlara.

İmmün Trombositopenik Purpura (ITP) tedavisinde:

WINRHO SDF aşağıdaki durumlarda **uygulanmamalıdır**.

- Rho (D) negatif kişilerde,
- Splenektomi yapılmış kişilerde,
- Enfeksiyon, enflamasyon, kanser ve eşlik eden otoimmün hastalıklara (SLE, antifosfolipit sendromu), sekonder immün trombositopenik purpura'da,
- 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 antikör sendrom kanıtı olan hastalarda.

#### 4.4 . Özel kullanım uyarı ve önlemleri

##### **UYARI : DAMAR İÇİ HEMOLİZ**

**Ölüme yol açan damar içi hemoliz (IVH) WINRHO SDF ile immün trombositopenik purpura (ITP) tedavisi alan hastalar için rapor edilmiştir.**

**Damar içi hemoliz akut solunum güçlüğü sendromu (ARDS) dahil kliniksel olarak tehlike arz eden anemiye ve çoklu sistem organ çalışmazlığına yol açabilir.**

**Ciddi anemi, akut böbrek yetersizliği, böbreğin çalışmaması ve dağınık damar içi koagülasyon (DIC) dahil ciddi komplikasyonlar ayrıca rapor edilmiştir.**

ITP için bir sağlık kuruluşunda WINRHO SDF ile tedavi edilen hastaları, ilacın verilmesinden sonra en az 8 saat süreyle yakından izleyin. İlacın verilmesinden 2 saat ve 4 saat sonra ve izleme süresinin sona ermesinden önce 2 saat süreyle baseline üzerinde dipstikle bir idrar tahlili yapın. Hastaları uyarın ve sırt ağrısı, sarsılarak üşüme, ateş ve rengi bozulmuş idrar veya kanlı idrar (hematüri) dahil damar içi hemolizin semptomlarını ve belirtilerini izleyin. Sekiz saat içinde damar içi hemolizin bu belirtilerinin ve/veya semptomlarının olmayışı müteakiben IVH'nin oluşmayacağını göstermemektedir. Eğer IVH'nin belirtileri ve/veya semptomları mevcutsa veya WINRHO'nun verilmesinden sonra bunların ortaya çıkacağından şüphe ediliyorsa plazma hemoglobin, haptogloblin, LDH ve plazma bilirubin (direk ve indirek) dahil tedavi sonrası laboratuvar testleri yapılmalıdır.

##### **CİDDİ UYARILAR VE ÖNLEMLER**

İnsan plazma havuzlarından hazırlanan WINRHO SDF, virüsler gibi enfeksiyöz ajanlar içerebilir. (Bkz: Aşağıdaki **Genel** kısmına)

WINRHO SDF ile tedaviyi takiben, intravasküler hemolize (IVH) ve komplikasyonlarına ait advers olaylar bildirilmiştir.

Lösemi ya da lenfoma gibi hematolojik malignitelere veya aktif HCV ve EBV ile viral enfeksiyonlara sekonder gelişen ITP'li hastalarda çok sayıda IVH vakası bildirilmiştir. Bu vakaların bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Hassas hastalarda klinik olarak riskli hemolitik anemi; akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), hemoglobinüri ya da hemoglobinemi böbrek yetmezliği ya da DIC'yi tetikleme potansiyeline sahiptir. Altta yatan kardiyak, renal ya da hepatik ilave hastalıklara sahip ileri yaşta hastalar (>65 yaş), IVH geliştirdikleri takdirde, ciddi renal, hepatik ya da kardiyovasküler komplikasyonlar geliştirme açısından daha yüksek bir risk altında olurlar. (Bkz: geriyatrik popülasyon). 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 immunoglobulin'e karşı aşırı duyarlılık vakalarında, aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilmektedir.(Bkz: duyarlılık kısmına)

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 kullanımıyla akut intravasküler hemoliz gelişme riski ekarte edilemez. WINRHO verilen tüm hastalar bu açıdan monitörize edilmelidir.

Uygulanacak WINRHO SDF dozu hesaplanırken dikkat edilmelidir. Ürün için uluslar arası birim (IU) ile mikrogram ( $\mu\text{g}$ ) 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.

İnsan plazmasından yapılan ürünler virüsler gibi hastalığa sebep olan enfeksiyöz ajanlar içerebilirler. Üretimde uygulanan plazma, kurallara uygun olarak HIV, Hepatit B, Hepatit C gibi

lipit zarflı ve lipit zarfsız virüsleri etkisiz hale getirecek şekilde işleminden geçirilmiştir. Ancak bulaşıcı hastalıkları taşıma riskini tamamen yok saymak mümkün değildir.

WINRHO SDF'nin imali için kullanılan anti-D plazma yüksek riskli davranışları ortadan kaldırmaya yönelik sözlü taramayı başarıyla tamamlayan, tekrarlayıcı donörlerden elde edilmektedir. Kaynak plazma donörleri yaptıkları ilk bağış ve yıllık her fiziki inceleme esnasında, vCJD ve CJD riskleri için sorgulanmakta ve tüm kan donörleri her bağışta vCJD ve CJD riskleri için sorgulanmaktadır.

#### Rh immünizasyonunun önlenmesi :

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  $D_u$  test sonucuna sebep olabilir. Pozitif  $D_u$  test sonucuna sahip bir hasta, büyük miktardaki bir fetomaternal kanama için taranmalı ve WINRHO SDF dozu bu doğrultuda ayarlanmalıdır. Anne kanı konusunda herhangi bir şüphe olduğunda WINRHO SDF uygulanmalıdır.

#### 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 etkinliği intramüsküler ya da subkutan yollarla belirlenmemiş olduğundan, ITP tedavisi için **intravenöz yol ile uygulanmalıdır.**

WINRHO SDF etkinliği 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

### Kardiyovasküler

IVIG ile bağlantılı olarak, nadir trombotik olaylar bildirilmiştir.

Arterioskleroz geçmişi olan hastalar, çoklu kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalar, ileri yaştaki hastalar, bozulmuş kalp debisine sahip hastalar, hiper pıhtılaşabilir hastalıklara sahip hastalar, uzun süre hareketsiz kalan hastalar ve / veya bilinen ya da şüphe edilen hipervizkoziteye sahip hastalar risk altındadır.

WINRHO SDF uygulamasını takiben trombotik advers olayları yaşama riski oldukça düşük olsada, kriyoglobulinler, açlık kilomikronemi/belirgin derecede yüksek triglisidler, 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 ta mevcuttur.

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

### Hematolojik

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. Retikuloendotel sistemde bulunan makrofajlar tarafından, antikor kaplı RBC komplekslerinin öncelikli olarak yok edilmeleri sebebiyle, antikor kaplı RBC komplekslerinin immün aracılı klerensi, 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, hemogloblin 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: pazarlama sonrası advers reaksiyonlar )

Lösemi yada 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: Geriyatrik popülasyon ) 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:

- Hemogloblinüri ya da hemogloblinemi
- Solgunluk
- Düşük tansiyon
- 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.

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 (PRBC ler) kullanılmalıdır. Eğer hasta normalden daha düşük bir hemoglobin seviyesine sahipse (10g/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:4.2. pozoloji ve uygulama şekli)

### Renal

WINRHO SDF IV uygulaması sonrası renal yetmezlik:

Daha önceden var olan renal yetmezlik, şeker hastalığı, hacim düşüklüğü, 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.

### Solunum ile ilgili

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.

### Duyarlılık

WINRHO SDF uygulamasını takiben, alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. (Bkz: advers ilaç reaksiyonları) 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 noksan 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 noksan bireyler, Ig-A içeren kan bileşenlerinin uygulanması sonrasında, Ig-A antikorları ve anafilaktik reaksiyonlar geliştirme potansiyeline sahiptirler. Buruks 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 immüoglobulin (insan) uygulanmamalıdır.**

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

Bu tıbbi ürün her dozunda 1mmol (23 mg )' dan az sodyum ihtiva eder; dolayısıyla sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

##### İlaç - ilaç etkileşimleri :

##### Ciddi ilaç etkileşimleri:

Etkinliği azaltılmış canlı virüs aşılı; immunglobulin uygulaması, etkinliği azaltılmış canlı virüs aşılılarının etkinliğini, sonraki 3 ay ya da daha fazla bir süre boyunca azaltabilir.

İmmüoglobulin uygulaması, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği gibi canlı virüs aşılılarının etkinliğini azaltabilir. Canlı virüs aşılılarıyla aşılama, WINRHO SDF uygulamasından sonra yaklaşık 3 aya kadar ertelenmelidir.

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

Rho(D) immüoglobulin (insan)	Ref	Etki	Klinik yorum
Etkinliği azaltılmış canlı virüs aşılı (ör : kızamık, kızamıkçık , kabakulak ve suçiçeği)	T	İmmüoglobulin etkinliği azaltabilir	Eğer WINRHO SDF aşılama sonrası 14 gün içerisinde verirse tekrar aşılama düşünülmelidir.

Açıklama: C= Vaka çalışması; CT= Klinik çalışma; 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 deneyi etkileşimi**

Pasif olarak uygulanan anti-Rho (D)'nin varlığı, direk antiglobulin ve dolaylı antiglobulin (Coombs)' testinin pozitif sonuçlarına yol açabilir. Direk 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.

## **Özel popülasyonlara ait ek bilgiler**

### **Böbrek / Karaciğer yetmezliği :**

Bu konuda hiçbir etkileşim çalışması yoktur.

### **Pediyatrik popülasyon :**

Bu konuda hiçbir etkileşim çalışması yoktur.

### **Geriatrik popülasyon :**

Bu konuda hiçbir etkileşim çalışması yoktur.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik katagorisi 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.

### **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 immünglobulinin 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 faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Klinik öncesi veriler ve literatür bilgilerine göre gelişim veya üreme toksitesi 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)

#### **Rh immünizasyonunda :**

Rh immünizasyon profilaksisindeki yan etkiler aşağıda belirtildiği gibidir:

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları :**

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık ve anafilaktik reaksiyon.

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları :**

Yaygın olmayan: Kaşıntı ve döküntü.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Yaygın olmayan : Enjeksiyon bölgesinde sertleşme, kaşıntı ve şişme.

WINRHO SDF'ye ait güvenilirlik, 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 ( $12 \times 600$  IU) doz uygulaması nedeniyle gerçekleşmiştir.

5 sağlıklı 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 (120mikrogram) IV WINRHO SDF uygulaması ile temizlenmiştir. Bu deneklere WINRHO SDF uygulamasından sonra 6 ila 8 nci saatlerde granülosit [ $4.25$  ten  $7.88 \times 10^9 / L$ 'ye ( $p < 0.01$ )] ve monosit [ $0.38$ 'den  $0.64 \times 10^9 / L$ '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 kleransdan kaynaklandığına inanılmaktadır

İmmün Trombositopeni Purpura (ITP) tedavisinde :

En ciddi ve şiddetli advers reaksiyonlar, WINRHO SDF ile ITP tedavisi olan hastalarda görülmüştür. Aşağıda belirtilen bu advers etkiler bazı vakalarda ölüme yol açmıştır.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Çok seyrek:Klinik olarak riskli anemi.

**Vasküler hastalıklar:**

Çok seyrek:İntravasküler hemoliz.

**Böbrek ve idrar hastalıkları:**

Çok seyrek :Akut renal yetmezlik.

WINRHO SDF ile tedavi olan hastalarda en sık görülen yan etkiler:

**Genel bozukluklar :**

Yaygın: Baş ağrısı,ürperme ve ateş.

Daha az yaygın (<%5) advers ilaç reaksiyonları şunlardır :

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan:Anemi, hipokromik anemi.

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Kilo artışı.

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan : Kaygı, baş dönmesi, hipertoni, duylarda azalma, uyku hali, titreme.

**Kardiyak hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Yüksek tansiyon, çarpıntı.

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Yaygın olmayan:Astım, nefes darlığı, farenjit, rinit.

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın olmayan:Anoreksi, ishal, mide-bağırsak iltihabı, mide-bağırsak hastalıkları, dil iltihabı, ülseratif ağız iltihabı, kusma.

**Deri ve deri altı doku hastalıklar:**

Yaygın olmayan :Ürtiker.

**Kas- iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın olmayan : Eklem ağrısı.

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Yaygın olmayan: 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.

Akut ITPlı çocuklarda  $\geq$  %5' lik bir oluş sıklığına sahip advers ilaç reaksiyonları :

Vücut sistemi tercih edilen tanım	Yüksek doz IVIG	Düşük doz IVIG	Prednizon	WINRHO
	( 2,0 g/kg ) N=35	( 0,8 g/kg ) N=34	( 4,0 mg/kg/day ) N=39	( 250 IU /KG IV ) N=38
	Hasta Sayısı ( % )			
<b>Tüm vücut sistemleri</b>	21 ( %60 )	14 ( % 41 )	15 ( %39 )	10 ( %26 )
<b><u>Bütün olarak vücut</u></b>	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 )
<b><u>Sindirim Sistemi</u></b>	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 )
<b><u>Sinir Sistemi</u></b>	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
<b><u>Solunum Sistemi</u></b>	0	2 ( % 6 )	1 ( % 3 )	2 ( % 5 )
Deri ve uzuvlar	1 ( % 3 )	0	2 ( % 5 )	0
Sivilce	0	0	2 ( % 5 )	0

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 hemoglobin seviyelerindeki ortalama düşüş, tüm ITP çalışmalarında 1.2 g/dL olmuştur. Yapılan çalışmalarda WINRHO SDF uygulamasını takiben hemoglobin 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, hemoglobinde 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 hemoglobindeki maksimum azalış, 0.81 g/dL (+0.65 ila 1.9 g/dL arası ) olmuştur.

137 hastanın yalnızca 5'i hemoglobinde 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 hemoglobinüri 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.

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 (hemoglobinüri ve / veya hemoglobinemi 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 geçmişine sahiptir.

WINRHO SDF uygulamasını takiben IVH etiyojisi bilinmemektedir. Bu advers olay ile ilişkili risk faktörleri ; aktif viral enfeksiyonlar (EBV ya da HCV dahil), hematolojik malingniteler (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 (65yaş üzeri) renal yetmezlik ön-tedavisi, düşük hemoglobin seviyeleri (<10 g /dL) ön tedavisi, birlikte uygulanan PRBC 'ler 300 IU / kg 'ı aşan WINRHO SDF dozudur. Zemin hazırlayan rahatsızlıklara sahip ve ileri yaştaki hastalarda (>65 yaş), IVH görülme oranı, 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 immunizasyon profilaksisinde tedavi edilen tüm hastalarda pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonları sırasıyla aşağıda belirtildiği gibidir:

**Bağışıklık sistemi hastalıkları :**

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık ve anaflaktik reaksiyon.

**Deri ve deri altı doku hastalıkları :**

Yaygın olmayan : Kaşıntı ve döküntü.

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Yaygın olmayan : Enjeksiyon bölgesinde sertleşme, kaşıntı ve şişme.

ITP için tedavi edilen tüm hastalarda pazarlama sonrası advers ilaç reaksiyonları şunlardır:

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Çok seyrek: İnvasküler hemoliz, yaygın damar içi pıhtılaşma, hemoliz, hemolitik anemi.

**Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Çok seyrek:Aşırı duyarlılık, anaflaktik reaksiyon.

**Kardiyak hastalıklar:**

Çok seyrek: Ani kalp durması, kalp yetmezliği , miyokard enfarktüs, taşikardi.

**Vasküler hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Düşük tansiyon , halsizlik, vazodilasyon.

**Solunum,göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:**

Çok seyrek: Akut solunum yetmezliği sendromu, nakil ile ilişkili ağır akciğer hasarı.

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Mide bulantısı.

**Hapato-bilier hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Sarılık.

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın olmayan :Aşırı terleme, kaşıntı.

**Kas - iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Kas ağrısı, kas spazmı, eller ve ayaklarda ağrı.

**Böbrek ve idrar hastalıkları:**

Yaygın olmayan:Renal bozukluk, renal yetmezlik, anüri, kromatüri, hemoglobinüri, hematüri.

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar :**

Yaygın olmayan:Göğüs ağrısı, yorgunluk, ödem.

**Araştırmalar:**

Yaygın olmayan:Azalmış hemoglobin, kan laktat dehidrojenaz seviyesinde artış.

## 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 hemoglobini (IVH) 'yi belirtmektedir) ile ilişkili olabilir.

### Geriatrik popülasyon :

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

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

### ITP tedavisi ve Rh immunizasyon 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 immunizasyon hastalarının profilaksisinde hiç bir 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 ölümlü 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 : immünsera ve immüoglobulinler Anti-D (Rho) immüoglobulin.

ATC kodu : J06BB01

### Genel özellikler :

WINRHO SDF enjeksiyonu sonrası, Rho (D) pozitif RBC'lerin kan dolaşımından temizlenmesini (klerans) 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 kleransı 24 saat içerisinde tamamlanmıştır. Altı ay sonra 5 denek Rho (D) pozitif RBC ile tekrar sınanmış ve hiçbirini ikinci bir WINRHO SDF uygulaması sonrası sekonder bir immün yanıt bulgusu göstermemiştir. İkinci enjeksiyondan sonra 102 nci 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 o-t) benzerdir. Bu da IM uygulamasının neredeyse %100 biyoyararlanıma sahip olduğunu akla getirmektedir. IV uygulamayı takiben doruk seviyeler (Cmax) IM uygulamadan daha yüksektir. IM uygulama sonrası yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ), IV uygulamadan daha uzun olmuştur.

### 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 5 ila 10 gün sürmektedir. 600 IU (120 mikrogram) WINRHO SDF hamile olmayan deneklere uygulandığında, pasif anti-Rho (D) antikör 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) antikörleri 6 haftadan uzun bir süre boyunca dolaşımında tespit edilememektedir. Bu nedenle antenatal uygulama için 1500 IU (300 mikrogram) dozu kullanılmalıdır. WINRHO SDF'nin IV uygulamasını takiben biyoyararlanımı hızlı ve tamdır. Pasif antikörler hızla plazma ve ekstraselüler boşluk arasında dağılır. WINRHO SDF ve diğer hiperümmin ürünlere ait farmakokinetik çalışmalardan elde edilen EAA karşılaştırmalarına dayanarak IM uygulamanın neredeyse % 100 biyoyararlanıma sahip olduğu düşünülmektedir.

### Biyotransformasyon :

İmmünoglobulinler ve immün kompleksler retiküloendotelial sistemde 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 güvenlilik verileri**

#### **Hayvan toksisite çalışmaları**

##### **Akut toksisite:**

Klinik öncesi veriler ve literatür bilgilerine göre, akut toksiste olarak insanlara özel bir zararı olmadığı tespit edilmiştir.

##### **Gelişme veya üreme toksisitesi:**

Gebelik risk kategorisi: C

Uygun, iyi kontrollü insan çalışmaları yoktur ve hayvan çalışmaları ile gebelik üzerine risk gösterilmiştir. Ancak, potansiyel yararlar potansiyel risklerden fazla olabilir.

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

##### **Teratojenite:**

Klinik öncesi veriler ve literatür bilgilerine göre, teratojenite olarak insanlara özel bir zararı olmadığı tespit edilmiştir.

##### **Genotoksisite:**

Klinik öncesi veriler ve literatür bilgilerine göre, genotoksisite olarak insanlara özel bir zararı olmadığı tespit edilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Toz: Sodyum klorür, glisin, polisorbata 80

Çözücü: Sodyum klorür, sodyum fosfat monobazik monohidrat, sodyum fosfat dibazik dodekahidrat, enjeksiyonluk su.

### **6.2. Geçimsizlikler**

WINRHO SDF diğer başka bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay'dır.

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, kullanım öncesi saklama süresi ve şartları kullanıcının sorumluluğunda olup, rekonstitüsyon/seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlarda yapıldığında, 2°- 8° C'de 24 saatten uzun olamaz.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

WINRHO SDF'yi 2°-8° C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız. Son kullanma tarihi geçen ürünleri kullanmayınız. Flakon tek kullanım içindir. Kullanılmayan kısmı atınız.

*Çevreyi korumak amacıyla kullanılmayan kısmı şehir suyuna veya çöpe atmayınız. Bu konuda eczacınıza danışınız.*

### **6.5 . Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kauçuk tapalı, flip-off kapaklı 3 mL'lik flakonda liyofilize toz + 8.5 mL'lik flakonda steril seyreltici 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

Uygulama öncesi ürünü oda sıcaklığına getiriniz.

Diğer ürünlerle eş zamanlı olarak uygulamayınız.

Sulandırılarak hazırlanan ürün hemen kullanılmayacaksa ,oda ısısında en fazla 4 saat saklanabilir.

Artan ürünleri kullanmayınız kullanılmayan kısmı atınız.

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

Ürünü hazırlarken köpüklendirmekten kaçınınız.

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.

Kehribar Sok.No . 14 / 7- Gaziosmanpaşa- ANKARA

Tel: (312) 442 82 70

Faks: (312) 442 82 77

**8. RUHSAT NUMARASI : 49**

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ :**

İlk ruhsat tarihi : 06.03.2009

Ruhsat yenileme tarihi :

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ : 13.12.2011**