

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Immunorho 300 microgram/2 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humane anti-D-immunoglobuline

Elke voorgevulde spuit van 2 ml bevat 1.500* IU humane anti-D-immunoglobuline.

*100 microgram humane anti-D-immunoglobuline komt overeen met 500 international units (IU).

1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit bevat:

	Immunorho 300 microgram (1.500 IU) Voorgevulde spuit
Humaan eiwit	25 - 180 g/l
waarvan IgG ten minste	90%
antistoffen tegen het D-antigeen niet minder dan	750 IU

De potentie wordt bepaald aan de hand van de Europese Farmacopee-assay. De equivalentie in internationale eenheden van de *International Reference Preparation* wordt vermeld door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Distributie van IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG₁ 66,0%

IgG₂ 30,0%

IgG₃ 2,5%

IgG₄ 1,5%

De maximale inhoud van IgA is 300 microgram/ml.

Gemaakt van het plasma van menselijke donoren.

Hulpstof met bekend effect:

Dit product bevat maximaal 7,8 mg natrium per voorgevulde spuit van 2 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

De oplossing is helder en kleurloos of lichtgeel of lichtbruin. Tijdens bewaring kan deze enigszins melkachtig zijn of een kleine hoeveelheid deeltjes in suspensie bevatten.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van Rh(D)-immunisatie bij Rh(D)-negatieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd

- Antenatale profylaxe
 - ☐ Geplande antenatale profylaxe
 - ☐ Antenatale profylaxe na complicaties van een zwangerschap, waaronder:
Abortus/dreigende abortus, ectopische zwangerschap of hydatidiforme mola, intra-uteriene foetale dood (IUFD), transplacentaire hemorragie (TPH) als gevolg van antepartale bloeding (*ante-partum haemorrhage*, APH), vruchtwaterpunctie, chorionbiopsie, verloskundige manipulatieve procedures zoals uitwendige kering, invasieve interventies, cordocentese, stomp buiktrauma of therapeutische interventie bij de foetus.
- Postnatale profylaxe
 - ☐ Bevalling van een Rh(D)-positieve (D, D^{zwak}, D^{partieel}) baby

Behandeling van Rh(D)-negatieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd na onverenigbare transfusies van Rh(D)-positief bloed of andere producten die rode bloedcellen bevatten, bijvoorbeeld trombocytenconcentraat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis anti-D-immunoglobuline moet worden bepaald in overeenstemming met de mate van blootstelling aan Rh(D)-positieve rode bloedcellen en rekening houdend met het feit dat 0,5 ml Rh(D)-positief erythrocytenconcentraat of 1 ml Rh(D)-positief bloed wordt geneutraliseerd door ongeveer 10 microgram (50 IU) anti-D-immunoglobuline.

Er moet ook rekening worden gehouden met de dosis en het dosisschema voor humane anti-D-immunoglobuline voor intramusculair gebruik, aanbevolen in andere officiële richtlijnen of richtlijnen van lidstaten.

Preventie van Rh(D)-immunisatie bij Rh(D)-negatieve vrouwen:

- *Antenatale profylaxe.* In overeenstemming met de algemene aanbevelingen variëren de huidige toegediende doses van 50 - 330 microgram of 250 - 1.650 IU.
 - ☐ Geplande antenatale profylaxe:
Een enkele dosis na een zwangerschap van 28 - 30 weken of twee doses, na 28 weken en na 34 weken.
 - ☐ Antenatale profylaxe na complicaties van een zwangerschap:

Een enkele dosis moet zo snel mogelijk en binnen 72 uur worden toegediend en zo nodig gedurende de gehele zwangerschap worden herhaald met tussenperioden van 6 - 12 weken.

- *Postnatale profylaxe.* In overeenstemming met de algemene aanbevelingen variëren de huidige toegediende doses van 100 tot 300 microgram of 500 tot 1.500 IU. Als de lagere dosis (100 microgram of 500 IU) wordt toegediend, moet een test worden uitgevoerd om de mate van bloeding bij de foetus/moeder te bepalen.

Voor postnataal gebruik moet het product zo snel mogelijk binnen 72 uur na de bevalling van een Rh-positieve (D, D^{zwak}, D^{partieel}) zuigeling worden toegediend. Als meer dan 72 uur is verstreken, mag de toediening van het product niet worden uitgesteld maar moet het product zo snel mogelijk worden toegediend.

De postnatale dosis moet nog altijd worden gegeven, zelfs wanneer antenatale profylaxe werd toegediend en zelfs als residuele activiteit van antenatale profylaxe kan worden aangetoond in serum van de moeder.

Als een grote bloeding bij de foetus/moeder (> 4 ml [0,7%-0,8% van de vrouwen]) wordt vermoed, bijvoorbeeld bij foetale/neonatale anemie of intra-uteriene foetale dood, moet de mate ervan met een geschikte methode (bijvoorbeeld de zuurelutietest van Kleihauer-Betke) worden bepaald om HbF (foetaal hemoglobine) bij de foetus op te sporen of flowcytometrie waarbij specifiek Rh(D)-positieve cellen worden geïdentificeerd. Aanvullende doses van anti-D-immunoglobuline moeten dienovereenkomstig worden toegediend (10 microgram of 50 IU per 0,5 ml foetale rode bloedcellen).

Onverenigbare transfusies van rode bloedcellen

De aanbevolen dosis is 20 microgram (100 IU) anti-D-immunoglobuline per 2 ml getransfundeerd Rh(D)-positief bloed of per ml erytrocytenconcentraat.

Het is aanbevolen een specialist op het gebied van transfusie van geneesmiddelen te raadplegen voor evaluatie van de haalbaarheid van een uitwisselingsprocedure van erytrocyten om de lading van D-positieve erytrocyten in de bloedsomloop te verminderen en om de voor onderdrukking van immunisatie benodigde dosis anti-D-immunoglobuline te bepalen. Follow-up tests voor D-positieve erytrocyten moeten om de 48 uur worden uitgevoerd en anti-D moet aanvullend worden toegediend totdat er geen Rh(D)-positieve erytrocyten meer in de bloedsomloop kunnen worden gedetecteerd. In elk geval wordt voorgesteld dat, vanwege het mogelijke risico op hemolyse, een maximumdosis van 3.000 microgram (15.000 IU) niet mag worden overschreden.

Het gebruik van een alternatief intraveneus product is aanbevolen wanneer daarmee onmiddellijk geschikte plasmawaarden kunnen worden bereikt. Als er geen intraveneus product beschikbaar is, moet gedurende een periode van meerdere dagen een zeer hoge dosis intramusculair worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Immunorho bij kinderen zijn niet vastgesteld. De geschikte dosering moet worden berekend aan de hand van het advies van een specialist op het gebied van transfusie van geneesmiddelen.

Wijze van toediening

Intramusculair gebruik

Als een groot volume (> 2 ml voor kinderen of > 5 ml voor volwassenen) noodzakelijk is, wordt aanbevolen om het geneesmiddel in gesplitste doses op verschillende plaatsen toe te dienen.

Als intramusculaire toediening gecontra-indiceerd is (bloedingsaandoeningen), moet een alternatief intraveneus product worden gebruikt.

Patiënten met overgewicht

In geval van patiënten met overgewicht/obese patiënten moet het gebruik van een intraveneus anti-D-product worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over het hanteren van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

Overgevoeligheid voor humane immunoglobulinen, met name bij patiënten met antistoffen tegen IgA.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zorg ervoor dat Immunorho niet wordt toegediend in een bloedvat, omdat er risico op shock is.

Bij postnataal gebruik is het product bestemd voor toediening aan de moeder. Het mag niet aan de pasgeboren zuigeling worden gegeven.

Het product is niet bedoeld voor gebruik bij Rh(D)-positieve personen en evenmin voor personen die al geïmmuniseerd zijn tegen het Rh(D)-antigeen.

Traceerbaarheid

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

Overgevoeligheid

Echte overgevoeligheidsreacties komen zelden voor, maar allergieachtige reacties op anti-D-immunoglobuline kunnen voorkomen.

Immunorho bevat een kleine hoeveelheid IgA. Hoewel anti-D-immunoglobuline met succes is gebruikt bij geselecteerde IgA-deficiënte personen, kunnen zich bij personen met IgA-deficiëntie anti-IgA-antistoffen ontwikkelen en kunnen zij anafylactische reacties hebben na toediening van IgA-bevattende geneesmiddelen die afkomstig zijn van plasma. Daarom moet de arts het voordeel van behandeling met Immunorho afwegen tegen de potentiële risico's op overgevoeligheidsreacties.

In zeldzame gevallen kan humane anti-D-immunoglobuline leiden tot een bloeddrukval met een anafylactische reactie, zelfs bij patiënten die een eerdere behandeling met humane immunoglobuline goed hebben verdragen.

Een vermoeden van allergische of anafylactische reacties vereist dat de injectie onmiddellijk wordt stopgezet. In geval van shock moet de gebruikelijke medische behandeling voor shock worden ingesteld.

Hemolytische reacties

Patiënten die zeer hoge doses anti-D-immunoglobuline toegediend krijgen vanwege een onverenigbare transfusie, moeten klinisch en met behulp van biologische parameters worden gemonitord vanwege het risico op een hemolytische reactie.

Trombo-embolie

Arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, diepe veneuze trombose en longembolie, zijn in verband gebracht met het gebruik van immunoglobulinen. Hoewel trombo-embolische voorvallen niet zijn waargenomen bij patiënten die Immunorho toegediend kregen, moeten die patiënten vóór gebruik van immunoglobulinen voldoende worden gehydrateerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met al bestaande risicofactoren voor trombotische voorvallen (zoals hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van bloedvataandoening of trombotische episoden, patiënten met verworven of erfelijke trombofiele aandoeningen, patiënten met langdurige perioden van immobilisatie, patiënten met ernstige hypovolemie, patiënten met een ziekte die de viscositeit van het bloed doet stijgen), met name wanneer hoge doses Immunorho worden voorgeschreven.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste symptomen van trombo-embolische voorvallen, waaronder dyspneu, pijn en zwelling van een ledemaat, focale neurologische deficits en borstkaspijn, en moeten worden geadviseerd om onmiddellijk bij het optreden van de eerste symptomen contact op te nemen met hun arts.

Interferentie met serologische tests

Na injectie van immunoglobuline kan de tijdelijke stijging van diverse passief overdraagbare antistoffen in het bloed van de patiënte leiden tot misleidende positieve uitslagen van serologische tests.

Passieve overdracht van antistoffen op erythrocytenantigenen, bijvoorbeeld A, B, D, kan invloed hebben op sommige serologische tests voor antistoffen van erythrocyten (bijvoorbeeld coombstest), met name bij Rh(D)-positieve neonaten van wie de moeder antenatale profylaxe heeft gekregen.

Patiënten met overgewicht/obese patiënten

Bij patiënten met overgewicht/obese patiënten wordt, vanwege het mogelijke gebrek van werkzaamheid bij intramusculaire toediening, een intraveneus anti-D-product aanbevolen.

Informatie over veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia

De gebruikelijke maatregelen om infecties te voorkomen die voortvloeien uit het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma, omvatten selectie van donoren, het screenen van individuele donaties en plasmapools op specifieke markers van infectie, en het implementeren van doeltreffende productiestappen voor het inactiveren/verwijderen van virussen.

Toch kan bij de toediening van geneesmiddelen die zijn bereid uit menselijk bloed of plasma, de mogelijkheid van het overbrengen van infectieuze agentia niet geheel worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

De maatregelen die worden genomen, worden als effectief beschouwd voor omhulde virussen, zoals het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV), en voor het niet-omhulde hepatitis A-virus (HAV).

De genomen maatregelen zijn mogelijk van beperkte waarde tegen niet-omhulde virussen, zoals het parvovirus B19.

De klinische ervaring is geruststellend omdat hepatitis A en parvovirus B19 niet worden overgedragen met immunoglobulinen. Bovendien wordt vermoed dat het antistofgehalte een belangrijke bijdrage levert aan de virale veiligheid.

Het wordt ten zeerste aanbevolen om bij elke toediening van Immunorho bij een patiënte de naam en het batchnummer van het product te registreren, om zo een link tussen de patiënte en de batch van het product te behouden.

Waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat tot 7,8 mg natrium per voorgevulde spuit van 2 ml, overeenkomend met 0,38% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke maatregelen of monitoring vereist voor pediatrische patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins met een levend verzwakt virus

Actieve immunisatie met levende verzwakte vaccins (bijvoorbeeld mazelen, bof of rubella) moet worden uitgesteld tot 3 maanden na de laatste toediening van anti-D-immunoglobuline, omdat de werkzaamheid van het vaccin met een levend virus verminderd kan zijn.

Als anti-D-immunoglobuline binnen 2-4 weken na vaccinatie van een levend virus moet worden toegediend, is de werkzaamheid van een dergelijke vaccinatie mogelijk verminderd.

Pediatrische patiënten

Hoewel er geen specifiek onderzoek naar interacties is uitgevoerd bij pediatrische patiënten, wordt er geen verschil verwacht tussen volwassenen en kinderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dit geneesmiddel is bestemd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Dit geneesmiddel kan tijdens borstvoeding worden gebruikt. Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

Er is met Immunorho geen onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd. De klinische ervaring met humane anti-D-immunoglobuline doet vermoeden dat er naar verwachting geen schadelijke effecten zijn voor de vruchtbaarheid.

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

Immunorho heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen zoals koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, nausea, artralgie, lage bloeddruk en matige lage rugpijn kunnen af en toe voorkomen.

In zeldzame gevallen kunnen humane immunoglobulinen leiden tot een plotse val van de bloeddruk en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs wanneer de patiënte bij eerdere toedieningen niet overgevoelig bleek te zijn.

Lokale reacties op de infuusplaats: zwelling, pijn, roodheid, induratie, lokale warmte, jeuken, blauwe plek en rash.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De tabellen hieronder zijn opgesteld in overeenstemming met de classificatie van de systeem/orgaanklasse volgens MedDRA (niveau van SOC en voorkeursterm). De tabellen geven bijwerkingen in verband met het gebruik van humane anti-D-immunoglobuline voor intramusculair gebruik.

Frequenties werden geëvalueerd in overeenstemming met de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen in klinische onderzoeken

In klinische onderzoeken zijn bij 288 patiënten de volgende bijwerkingen gemeld.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Het heet hebben	Vaak
	Injectieplaatsreacties	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie	Vaak
	Duizeligheid, hoofdpijn	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Nachtzweet, pruritus	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea, braken	Soms
Hartaandoeningen	Tachycardie foetaal	Soms

Bijwerkingen bij postmarketinggebruik.

De volgende tabel geeft bijwerkingen die zijn verzameld uit postmarketingervaring. De tabel is samengesteld in overeenstemming met de classificatie en groepering (SOC en voorkeurstermen) van het MedDRA-woordenboek.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de frequentie ervan aangezien de melding van bijwerkingen na het in de handel brengen vrijwillig is en verband houdt met een populatie van onbekende grootte, waardoor de frequentie van die bijwerkingen niet op betrouwbare wijze kan worden geschat.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, anafylactische shock	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreactie, erytheem, jeuken	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts, malaise, koude rillingen	Niet bekend

Pediatrische patiënten

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor pediatrische patiënten.

Voor de veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevolgen van een overdosering bekend.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulinen, immunoglobulinen, specifieke immunoglobulinen: anti-D (Rh)-immunoglobuline; ATC-code: J06BB01.

Werkingsmechanisme

Anti-D immunoglobuline bevat specifieke antistoffen (IgG) tegen het (Rh)D-antigeen van humane erythrocyten.

Tijdens de zwangerschap, en met name tijdens de bevalling, kunnen rode bloedcellen van de foetus in de bloedsomloop van de moeder terechtkomen. Wanneer de vrouw Rh(D)-negatief is en de foetus Rh(D)-positief, kan de vrouw immuun worden voor het Rh(D)-antigeen en anti-Rh(D)-antistoffen aanmaken die de placenta passeren en waardoor er bij de pasgeborene een hemolytische aandoening kan ontstaan. Passieve immunisatie met anti-D-immunoglobuline voorkomt Rh(D)-immunisatie bij meer dan 99% van de gevallen, op voorwaarde dat een voldoende dosis anti-D-immunoglobuline snel genoeg na blootstelling aan Rh(D)-positieve rode bloedcellen van de foetus wordt toegediend.

Het mechanisme waarmee anti-D-immunoglobuline immunisatie tegen Rh(D)-positieve rode bloedcellen onderdrukt, is niet bekend. Onderdrukking kan verband houden met de klaring van de rode bloedcellen uit de bloedsomloop voordat zij immunocompetente locaties bereiken of kan het gevolg zijn van complexere mechanismen waarbij er sprake kan zijn van herkenning van vreemde antigenen en antigeenpresentatie door de gepaste cellen op de gepaste locaties in aanwezigheid of afwezigheid van antistoffen.

Farmacodynamische effecten

Preventie van Rh(D)-iso-immunisatie: de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van Immunorho worden ondersteund door de resultaten van een klinisch onderzoek met 255 zwangere vrouwen. Immunorho 300 microgram (1.500 IU) werd *ante partum* toegediend bij 255 proefpersonen en aanvullend *post partum* bij 221 proefpersonen met een Rh(D)-positieve baby bij de geboorte. Na een behandeling volgens het doseringsschema had geen enkele van de zwangere vrouwen die aan het onderzoek meededen en die 24 weken na de bevalling werden getest, antistoffen ontwikkeld tegen het Rh(D)-antigeen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch onderzoek KB038bis met 15 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen, zijn de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van Immunorho 300 microgram geëvalueerd na een enkele i.m. toediening. Zes lichte, niet-ernstige ongewenste voorvallen zijn gemeld. Voor farmacokinetische resultaten, zie rubriek 5.2.

In klinisch onderzoek KB073 met 18 gezonde Rh(D)-negatieve vrouwelijke proefpersonen zijn de farmacokinetiek en veiligheid van Immunorho 300 microgram (1.500 IU) geëvalueerd na een enkele i.m. toediening. Dertien proefpersonen (72,2%) meldden 24 ongewenste voorvallen die tijdens de behandeling optraden en die allemaal licht (61,1%) of matig (11,1%) intens waren. Er zijn geen ernstige ongewenste voorvallen gemeld. Voor farmacokinetische resultaten, zie rubriek 5.2.

In klinisch onderzoek KB065 met 255 Rh(D)-negatieve vrouwen van 18 jaar of ouder die zwanger waren van een Rh(D)-positieve foetus en die negatief waren voor anti-D-antistoffen, zijn de werkzaamheid, farmacokinetiek en veiligheid van Immunorho 300 microgram (1.500 IU) geëvalueerd na i.m. toediening tot 6 maanden na de laatste toegediende dosis. Van de 255 proefpersonen hadden 206 proefpersonen een body mass index (BMI) minder dan 30 kg/m² en hadden 48 proefpersonen een BMI 30 kg/m² of hoger (van één proefpersoon is de BMI niet gemeld). De gemiddelde (SD) leeftijd van de proefpersonen was 32,3 (4,88) jaar (bereik: 18-51 jaar). Bij 255 proefpersonen werd Immunorho toegediend na een zwangerschap van 28 weken en bij 221 proefpersonen die een Rh(D)-positieve baby bij de geboorte hadden nog eens binnen 72 uur na de bevalling. Eén proefpersoon kreeg een aanvullende dosis na een potentieel sensibiliserend voorval.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de incidentie van anti-D-antistoffen die 24 weken na de behandeling (de laatste toegediende dosis) werd geëvalueerd. Van de 201 proefpersonen die in de primaire werkzaamheidsanalyse werden opgenomen, waren er geen proefpersonen die antistoffen ontwikkelden tegen het Rh(D)-antigeen. 14 (7,0%) van de geëvalueerde 201 proefpersonen melden een positieve coombstest na 24 weken, waarbij anti-D-antistoffen aanwezig waren bij 6 proefpersonen (3%). Bij alle 6 proefpersonen bevestigde een verdere antistoftest dat deze positieve titers het gevolg zijn van passieve immunisatie als gevolg van de behandeling met Immunorho.

Honderdvierenvijftig proefpersonen (60,4%) meldden 474 ongewenste voorvallen die tijdens de behandeling optraden. Van de 80 ongewenste voorvallen die tijdens de behandeling optraden en bij 64 proefpersonen (25,1%) werden gemeld, werd één beschouwd als een voorval dat verband hield met het onderzoeksgeneesmiddel (voorbijgaande tachycardie bij de foetus). Voor farmacokinetische resultaten, zie rubriek 5.2.

Pediatrische patiënten

Er is geen specifiek onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid uitgevoerd bij pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Humane anti-D-immunoglobuline voor intramusculaire toediening wordt traag geabsorbeerd in de bloedsomloop van de ontvanger en bereikt een maximum na 2-3 dagen.

Humane anti-D-immunoglobuline heeft een halfwaardetijd van ongeveer 3-4 weken. Deze halfwaardetijd kan van patiënte tot patiënte variëren.

IgG en IgG-complexen worden afgebroken in cellen van het reticulo-endotheliaal systeem.

Na een dosis van 300 microgram (1.500 IU) zijn de farmacokinetische eigenschappen van Immunorho geëvalueerd in 3 klinische onderzoeken. Variabiliteit wordt verwacht vanwege de verschillende onderzochte populaties en testmethodologie, maar de resultaten zijn consistent met de bekende halfwaardetijd van 3-4 weken. Er zijn twee studies uitgevoerd op gezonde vrijwilligers: in studie KB038bis werd een gemiddelde (standaarddeviatie, SD) halfwaardetijd van 22,3 (11,8) geobserveerd bij 15 geanalyseerde proefpersonen; in studie KB073, uitgevoerd bij 17 proefpersonen, werd een gemiddelde (standaarddeviatie, SD) halfwaardetijd van 23,6 (3,67) dagen geobserveerd. In studie KB065, waarbij een subgroep van 63 zwangere vrouwen werd geëvalueerd in de farmacokinetische populatieanalyse, was de gemiddelde (SD) halfwaardetijd van Immunorho 24,15 (3,38) dagen.

Pediatrische patiënten

Er is geen specifiek onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid uitgevoerd bij pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Immunoglobulinen zijn normale bestanddelen van het menselijk lichaam.

Bij dieren zijn toxiciteitstests met eenmalige doses niet relevant, omdat hogere doses overbelasting veroorzaken. Toxiciteitstests bij herhaalde dosering en onderzoeken naar embryonale/foetale toxiciteit kunnen niet worden uitgevoerd vanwege de inductie van en interferentie met antistoffen. De effecten van het product op het immuunsysteem van pasgeborenen zijn niet onderzocht.

Aangezien de klinische ervaring niet duidt op carcinogene of mutagene effecten van immunoglobulinen, worden experimentele onderzoeken, met name bij heterologe diersoorten, niet nodig geacht.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine

Natriumchloride

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Voor gebruik en binnen de houdbaarheidstermijn kan het product maximaal 30 opeenvolgende dagen bij kamertemperatuur van maximaal 25 °C worden bewaard. Na deze periode moet het product worden weggegooid. Het product kan in ieder geval niet meer terug in de koelkast als het op kamertemperatuur werd bewaard.

Vermeld de startdatum van de bewaring bij kamertemperatuur op de buitenverpakking.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml oplossing in een voorgevulde spuit (type I glas), met een zuigerstop die vervaardigd is van rubber (halobutyl) en een vooraf verzegelde naald.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet vóór gebruik op kamertemperatuur of lichaamstemperatuur worden gebracht.

De oplossing is helder en kleurloos of lichtgeel of lichtbruin. Oplossingen die troebel zijn of die bezinksel bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Schroef de zuigerschacht van de voorgevulde spuit vast en dien de injectie toe.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Kedrion S.p.A. - Loc. Ai Conti, 55051 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Italië.

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE663404

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/10/2024

Datum van laatste verlenging:

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 09/2025