

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rhophylac 200 microgram / 2 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Rhophylac 300 microgram / 2 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### *Rhophylac 200 microgram / 2 ml*

Elke voorgevulde injectiespuit bevat 200 microgram (1000 IE) humaan anti-D immunoglobuline\*. Een ml bevat 100 microgram (500 IE) humaan anti-D immunoglobuline.

#### *Rhophylac 300 microgram / 2 ml*

Elke voorgevulde injectiespuit bevat 300 microgram (1500 IE) humaan anti-D immunoglobuline\*. Een ml bevat 150 microgram (750 IE) humaan anti-D immunoglobuline.

Rhophylac 200 bevat maximaal 25 mg/ml en Rhophylac 300 bevat maximaal 30 mg/ml humaan plasma-eiwit, waarvan 10 mg/ml in de vorm van humaan albumine als stabilisator. Van het overige plasma-eiwit is tenminste 95% IgG.

Verdeling van de IgG subklassen (geschatte waarden):

IgG<sub>1</sub> 84,1 %

IgG<sub>2</sub> 7,6 %

IgG<sub>3</sub> 8,1 %

IgG<sub>4</sub> 1,0 %

Het gehalte aan immunoglobuline A (IgA) is niet meer dan 5 microgram /ml.

\* Bereid uit plasma van humane donoren

Hulpstof met bekend effect:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectiespuit, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

Rhophylac bevat geen bewaarmiddelen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

De oplossing moet helder of licht opalescent zijn en kleurloos of lichtgeel van kleur.

Rhophylac heeft een osmolaliteit van tenminste 240 mosmol/kg.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van Rh(D) iso-immunisatie in Rh(D)-negatieve vrouwen

- Antepartum profylaxe
  - Geplande antepartum profylaxe
  - Antepartum profylaxe na zwangerschapscomplicaties zoals: abortus/dreigende abortus, ectopische zwangerschap of mola hydatidosa, intra-uterien foetaal overlijden, transplacentaire bloeding ten gevolge van antepartum bloeding, amniocentese, chorionbiopsie, verloskundige handelingen zoals externe

versie, invasieve ingrepen, cordocentese, stomp buiktrauma of foetale therapeutische interventie.

- Postpartum profylaxe
  - Bevalling van een Rh(D)-positieve (D, D<sup>zwak</sup>, D<sup>partieel</sup>) baby

Er wordt van een Rh(D)-incompatibele zwangerschap uitgegaan als de foetus/baby Rh(D)-positief is of de Rh(D) niet bekend is, of als de vader Rh(D)-positief is of de Rh(D) niet bekend is.

Behandeling van Rh(D)-negatieve volwassenen, kinderen en adolescenten (0 – 18 jaar) na een incompatibele transfusie met Rh(D)-positief bloed of andere produkten die rode bloedcellen bevatten, zoals bloedplaatjesconcentraat.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### **Dosering**

De dosis anti-D immunoglobuline dient te worden bepaald aan de hand van de mate van blootstelling aan Rh(D)-positieve rode bloedcellen (RBC's) en op basis van het feit dat 0,5 ml Rh(D)-positieve RBC's of 1 ml Rh (D)-positief bloed geneutraliseerd wordt door ongeveer 10 microgram (50 IE) anti-D-immunoglobuline.

De volgende doseringen worden aanbevolen en zijn gebaseerd op klinische studies met Rhophylac. Zie rubriek 5.1. voor nadere gegevens over het onderzoek.

Ook andere officiële richtlijnen met betrekking tot de dosering en de doseringsschema's voor intramusculair en intraveneus gebruik van humaan anti-D-immunoglobuline moeten in acht worden genomen.

### Preventie van Rh(D) iso-immunisatie in Rh(D)-negatieve vrouwen

- *antepartum profylaxe*: de aanbevolen dosering is één enkele dosis van 300 µg (1500 IE) toegediend als intraveneuze of intramusculaire injectie.
  - Geplande antepartum profylaxe:  
Een enkele dosis van 300 microgram na 28 - 30 weken zwangerschap. Indien er een noodzaak van een antepartum profylaxe wordt vastgesteld in de periode na 30 weken zwangerschap, dient Rhophylac zo snel mogelijk toegediend te worden.
  - Antepartum profylaxe na zwangerschapscomplicaties:  
Een enkele dosis van 300 microgram dient zo spoedig mogelijk toegediend te worden, binnen 72 uur. Indien meer dan 72 uren verstreken zijn, dient het product zo snel mogelijk toegediend te worden. Indien nodig kan de dosis herhaald worden met intervallen van 6 - 12 weken gedurende de resterende tijd van de zwangerschap.
- *postpartum profylaxe*: de aanbevolen dosering is een enkele dosis van 300 microgram (1500 IE), toegediend via intraveneuze of intramusculaire injectie. In geval van intraveneuze toediening kan een minimumdosis van 200 microgram voldoende zijn mits een grote foetale/maternale bloeding kan worden uitgesloten.

Bij gebruik postpartum dient het produkt zo snel mogelijk aan de moeder toegediend te worden binnen 72 uur na de bevalling van een Rh-positieve (D, D<sup>zwak</sup>, D<sup>partieel</sup>) baby. Als er meer dan 72 uur zijn verstreken dan moet men de patiënt het produkt niet onthouden maar alsnog zo spoedig mogelijk toedienen.

De postpartum dosis moet ook gegeven worden als antepartum profylaxe werd toegediend en zelfs wanneer er nog actieve residuen van de antepartum profylaxe in het maternale serum kunnen worden aangetoond.

Wanneer een massieve foetomaternale bloeding (volume bloeding >4ml van Rh(D)-positief foetaal bloed ) wordt vermoed, in geval van foetale/neonatale anemie of intra-uteriene foetale dood, moet de omvang daarvan worden vastgesteld met behulp van een geschikte methode, vb. Kleihauer-Betke test, om foetaal haemoglobine (HbF) op te sporen, of flowcytometrie waarmee een specifieke identificatie van Rh(D)-positieve RBC's mogelijk is. Er dienen aanvullende dosissen anti-D immunoglobulinen worden toegediend zoals voorgeschreven (10 microgram (50 IE) voor elke 0.5 ml Rh(D)-positieve foetale RBC's of voor 1 ml Rh(D)-positief foetaal bloed).

#### Incompatibele transfusies met RBC's bij Rh(D)-negatieve patiënten

De aanbevolen dosering is 20 microgram (100 IE) anti-D immunoglobuline per 2 ml getransfundeerd Rh(D)-positief bloed of per 1 ml Rh(D)-positief RBC-concentraat. Intraveneuze toediening wordt aanbevolen. De juiste dosering dient bepaald te worden in overleg met een specialist op het gebied van bloedtransfusies. Elke 48 uur dient er een follow-up test voor Rh(D)-positieve RBC's uitgevoerd te worden en er dient aanvullend anti-D te worden toegediend totdat alle Rh(D)-positieve RBC's uit de bloedcirculatie verdwenen zijn. Een maximum dosis van 3000 microgram (15000 IE) is voldoende zelfs indien het transfusievolume groter is dan 300ml Rh(D) positief bloed of 150 ml Rh(D)-positief RBC-concentraat. Omwille van mogelijk risico op haemolyse wordt echter aangeraden om de dosis van 3000 microgram (15000 IE) niet te overschrijden.

Intraveneuze toediening wordt aanbevolen omdat hiermee onmiddellijk adequate plasmaspiegels bereikt worden.

Indien toediening via intramusculaire injectie plaatsvindt, moet het grote volume over een periode van enkele dagen worden toegediend.

De aanbevolen dosering voor preventie van Rh(D) immunisatie wordt weergegeven in volgende tabel:

| Indicatie   | Moment van toediening                  | Dosis  |
|---|--|--|
| Antepartum profylaxe:                             |  |  |
| Geplande antepartum profylaxe                     | Op 28 tot 30 weken van de zwangerschap | 300 microgram (1500 IE) in één enkele dosis  |
| Antepartum profylaxe na zwangerschapscomplicaties | Binnen 72u na optreden complicaties    | 300 microgram (1500 IE) in één enkele dosis*   |
| Postpartum profylaxe:                             | Binnen 72u na geboorte                 | 300 microgram (1500 IE) in één enkele dosis*   |
| Massieve foetomaternale bloeding (> 4 ml)         | Binnen 72u na optreden complicatie     | 300 microgram (1500 IE) in één enkele dosis <b>EN</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgram (50 IE) per 0,5 ml Rh(D)-positief foetaal RBC's</li> </ul> of <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgram (50 IE) per 1 ml Rh(D)-positief foetaal bloed</li> </ul> |

|                                  |                             |  |
|----------------------------------|-----------------------------|--|
| <u>Incompatibele transfusies</u> | Binnen 72u na blootstelling | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgram (50 IE) per 0,5 ml getransfundeerd Rh(D)-positief RBC concentraat</li> </ul> of <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgram (50 IE) per 1 ml getransfundeerd Rh(D)-positief bloed</li> </ul> |
|----------------------------------|-----------------------------|--|

\* Indien de patient wordt blootgesteld aan meer dan 15 ml Rh(D) positieve RBC's kan het nodig zijn om de dosis Rhophylac te verhogen. Volg in dergelijk geval de richtlijnen voor massieve foetomaternale bloeding.

#### *Pediatrische patiënten*

Omdat de dosering in geval van incompatibele transfusie afhangt van het transfusievolume van Rh(D)-positief bloed of RBC concentraat, is de aanbevolen dosis bij kinderen en adolescenten (0-18 jaar) gelijk aan deze bij volwassenen. Echter dient de juiste dosering bepaald te worden in overleg met een specialist op het gebied van bloedtransfusies.

#### *Gebruik bij ouderen*

Aangezien de dosering in geval van een incompatibele transfusie afhankelijk is van het transfusievolume van Rh(D)-positief bloed of Rh(D)-positief RBC-concentraat, is de aanbevolen dosis bij oudere patiënten (≥ 65 jaar oud) gelijk aan die bij volwassenen. De juiste dosering dient te worden bepaald in overleg met een specialist op het gebied van bloedtransfusies.

#### **Wijze van toediening**

Net als met alle andere bloedproducten moeten de patiënten gedurende minstens 20 minuten na toediening van Rhophylac geobserveerd worden.

Voor intraveneus of intramusculair gebruik, dient te worden toegediend via langzame injectie. Indien een groot volume (>2 ml voor kinderen of >5 ml voor volwassenen) noodzakelijk is en voor intramusculaire toediening wordt gekozen, wordt aanbevolen om deze in verdeelde doses op meerdere injectieplaatsen toe te dienen.

Indien intramusculaire toediening gecontra-indiceerd is (stollingsstoornissen), moet Rhophylac intraveneus worden toegediend.

#### *Overgewicht*

Bij patiënten met een body mass index (BMI) ≥30 dient een intraveneuse toediening te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

#### **4.3 Contra-indicaties**

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

Overgevoeligheid voor humane immunoglobulines.

Intramusculaire toediening is gecontra-indiceerd bij personen met ernstige trombocytopenie of andere aandoeningen van het stollingssysteem.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

In het geval van postpartum gebruik is anti-D immunoglobuline bedoeld voor toediening aan de moeder. Het moet niet worden toegediend aan de pasgeboren baby.

Het produkt is niet bestemd voor toediening aan Rh(D) positieve personen of bij personen die reeds tegen het Rh(D)-antigen geïmmuniseerd zijn.

##### Overgevoeligheid

Allergische reacties op anti-D immunoglobuline kunnen zelfs optreden bij patiënten die vorige toedieningen goed hebben verdragen. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de vroege tekenen van overgevoelighedsreacties, met inbegrip van netelroos, gegeneraliseerde urticaria, beklemming op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. De vereiste behandeling is afhankelijk van de aard en de ernst van de bijwerking. In geval van shock dienen de gangbare medische standaarden voor de behandeling van shock in acht te worden genomen. Als er symptomen van een allergie- of anafylaxie-achtige reactie optreden, dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

De concentratie van IgA in Rhophylac bleek lager te zijn dan de detectielimiet van 5 microgram/ml. Het product kan echter sporenhoeveelheden van IgA bevatten. Ofschoon anti-D-immunoglobuline met succes gebruikt werd om bepaalde IgA-deficiënte patiënten te behandelen, kunnen individuen met een tekort aan IgA in staat zijn om antilichamen tegen IgA te ontwikkelen. Zij kunnen anafylactische reacties vertonen na toediening van bloedcomponenten die IgA bevatten. De arts dient daarom het voordeel van de behandeling met Rhophylac af te wegen tegen het potentiële risico op overgevoelighedsreacties.

##### Hemolytische reacties

Patiënten met een incompatibele transfusie die zeer hoge doses anti-D-immunoglobuline ontvangen, moeten klinisch en aan de hand van de biologische parameters geobserveerd worden, wegens het risico op een hemolytische reactie.

##### Overgewicht

Er zijn meldingen gemaakt over intramusculaire toediening van Rhophylac bij patiënten met een body mass index (BMI)  $\geq 30$  geassocieerd met een verhoogd risico op gebrek aan werkzaamheid. Daarom dient een intraveneuze toediening worden overwogen bij patiënten met een BMI  $\geq 30$ .

##### Hulpstoffen

Rhophylac bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectiespuit, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

##### Informatie omtrent de virale veiligheid

De volgende standaardmaatregelen worden getroffen om overdracht van infecties uit humaan bloed of plasma te voorkomen: selectie van donoren, testen van individuele bloedgiften en plasma pools op specifieke merkers van infecties en het inlassen van doeltreffende productieprocessen voor het inactiveren of verwijderen van virussen. Desondanks kunnen infectieziekten door de overdracht van infectieuze agentia niet volledig uitgesloten worden bij toediening van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen of andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn voor omhulde virussen zoals humaan immunodeficiëntie virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) en hepatitis C virus (HCV). Ze kunnen van beperkte waarde zijn voor niet omhulde virussen zoals hepatitis A (HAV) en parvovirus B19.

Er is geruststellende klinische ervaring in verband met het uitblijven van hepatitis A of parvovirus B19 overdracht bij het gebruik van immunoglobulines en er wordt tevens

aangenomen dat de aanwezige antilichamen een belangrijke bijdrage leveren tot de virale veiligheid.

Het verdient aanbeveling bij elke toediening van Rhophylac aan een patiënt, de naam en het partijnummer van het produkt te noteren, om zo de link te behouden tussen de patiënt en het partijnummer.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Vaccins van levende verzwakte virussen

Actieve immunisatie met vaccins op basis van levend virusmateriaal (bijv. mazelen, bof of rubella of waterpokken) moet worden uitgesteld tot 3 maanden na de laatste toediening van anti-D immunoglobuline, omdat de effectiviteit van het levend virus vaccin verslechterd kan zijn. Wanneer anti-D immunoglobuline moet worden toegediend binnen 2 tot 4 weken na een vaccinatie op basis van levend virusmateriaal, dan kan de effectiviteit van een dergelijke vaccinatie verminderd zijn.

##### Interferentie met serologisch onderzoek

Na injectie van immunoglobulinen kan de voorbijgaande stijging van verschillende passief overgebrachte antilichamen in het bloed van de patiënt leiden tot vals-positieve resultaten van serologisch onderzoek.

Passieve overdracht van antilichamen tegen erythrocytenantigenen, bijv. A, B, Rh (C), Rh (D) kan interfereren met sommige serologische onderzoeken voor antilichamen tegen rode bloedcellen, vb. de antiglobulinetest (Coombs-test) vooral bij Rh(D)-positieve neonaten van wie de moeder antepartum profylaxe heeft ontvangen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vruchtbaarheid

Er werden geen vruchtbaarheidsstudies bij dieren uitgevoerd met Rhophylac. Niettemin, wijst klinische ervaring met humaan anti-D immunoglobuline uit dat er geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid te verwachten zijn.

##### Zwangerschap

Dit geneesmiddel is bestemd voor toepassing tijdens de zwangerschap.

Er zijn geen aan dit geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen bij kinderen waargenomen na ante-partum toediening van Rhophylac 300 bij 432 zwangere vrouwen.

##### Borstvoeding

Dit geneesmiddel kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Immunoglobulinen worden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen aan dit geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen gerapporteerd in een studie bij kinderen na post-partum toediening van Rhophylac 300 bij 256 vrouwen die borstvoeding geven, noch na post-partum toediening van Rhophylac 200 bij 139 vrouwen die borstvoeding geven.

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

Rhophylac heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest ernstige bijwerkingen waargenomen tijdens behandeling zijn overgevoeligheid of allergische reacties die in zeldzame gevallen kunnen ontwikkelen tot een plotselinge bloeddrukdaling en anafylactische shock, zelfs bij patiënten die bij vorige toediening niet

overgevoelig reageerden. Wanneer anti-D immunoglobulinen intramusculair worden toegediend, kunnen lokale pijn en gevoeligheid optreden op de injectieplaats.

#### Getabuleerde lijst met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op de meldingen van 592 patiënten in klinisch onderzoek en op postmarketing-ervaring. Het overzicht in de tabel hieronder volgt de indeling in systeem-orgaanklassen volgens de gegevensbank MedDRA (SOC en voorkeurterm).

De frequentie werd gedefinieerd volgens de volgende criteria: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

| <b>Systeem-orgaanklasse (SOC, MedDRA)</b>                 | <b>Bijwerking (MedDRA voorkeursterm, PT)</b>  | <b>Frequentie van de bijwerking (MedDRA voorkeurterm)</b> |
|---|---|---|
| Immuunsysteemaandoeningen                                 | Overgevoeligheid, anafylactische shock  | zelden  |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Hoofdpijn   | soms  |
| Hartaandoeningen  | Tachycardie   | zelden  |
| Bloedvataandoeningen                                      | Hypotensie  | zelden  |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Dyspneu   | zelden  |
| Maag-darmstelselaandoeningen                              | Nausea, braken  | zelden  |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            | Huidreactie, erythema, pruritus   | soms  |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen            | Artralgie   | zelden  |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     | Koorts, malaise, koude rillingen  | soms  |
|   | Op de injectieplaats: zwelling, pijn, erythema, induratie, warm gevoel, pruritus, huiduitslag | zelden  |

Er zijn spontane rapporteringen geweest van ernstige intravasculaire hemolyse bij intraveneuze toediening van anti-D aan Rh(D) positieve patiënten met auto-immuuntrombocytopenische purpura (ITP). Hemolyse resulterend in dood werd gerapporteerd, de exacte frequentie van deze bijwerking is niet bekend.

Voor informatie over 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar omtrent overdosering. Er zijn geen gevolgen van overdosering bekend.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

*Farmacotherapeutische groep:* Immuunsera en immunoglobulinen: anti-D (Rh) immunoglobuline, ATC: code J06B B01

#### Werkingsmechanisme

Rhophylac bevat specifieke antilichamen (IgG) gericht tegen het Rh(D)-antigeen van humane erythrocyten. Het kan ook antilichamen tegen andere Rh-antigenen bevatten, bijv. anti-Rh(C)-antilichamen.

Gedurende de zwangerschap en vooral tijdens de geboorte kunnen foetale RBC's in de circulatie van de moeder terechtkomen. Wanneer de moeder Rh(D)-negatief is en de foetus Rh(D)-positief, kan de vrouw worden geïmmuniseerd tegen het Rh(D)-antigeen en kan zij anti-Rh(D)-antilichamen aanmaken die de placenta passeren en een Rh(D)-hemolytische reactie in de pasgeborene veroorzaken. Passieve immunisatie met anti-D immunoglobulinen voorkomt in meer dan 99% van de gevallen dat de Rh(D)-negatieve vrouw wordt geïmmuniseerd wanneer het anti Rhesus (D) immunoglobuline in voldoende mate en vroeg genoeg worden toegepast na de blootstelling aan Rh(D)-positieve foetale RBC's.

Het werkingsmechanisme waardoor anti-D immunoglobuline de immunisatie door Rh(D) positieve RBC's onderdrukt is onbekend. Deze onderdrukking kan samenhangen met de klaring van RBC's uit de circulatie voordat deze de immunologisch actieve plaatsen bereiken of kan worden veroorzaakt door een meer complex mechanisme waarbij zowel de antigeenherkenning alsmede de antigeen-presentatie door specifieke cellen op bepaalde plaatsen een rol speelt, in de aan- of afwezigheid van antilichamen.

#### Farmacodynamische effecten

##### Preventie van Rh(D) iso-immunisatie

In Rh(D)-negatieve gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde zowel de intramusculaire als de intraveneuze toediening van 200 microgram (1000 IE) Rhophylac 48 uur na injectie van 5 ml Rh(D)-positieve RBC's in een nagenoeg complete klaring van de Rh(D)-positieve RBC's binnen 24 uur.

Hoewel de intraveneuze toediening van Rhophylac een onmiddellijke klaring van Rh(D)-positieve RBC's veroorzaakt, bleek de eliminatie van Rh(D)-positieve RBC's vertraagd na intramusculaire toediening doordat het anti-D immunoglobuline eerst moet worden geabsorbeerd vanuit de injectieplaats. Twee uur na de intraveneuze toediening van Rhophylac bleek gemiddeld 70% van de geïnjecteerde Rh(D)-positieve RBC's geklaard te zijn. Na intramusculaire toediening werd een vergelijkbare klaring gemeten na 12 uur.

Bijkomend worden de gegevens over werkzaamheid-, veiligheid- en farmacokinetiek van Rhophylac bevestigd in drie klinische studies met zwangere vrouwen. In één klinische studie werd Rhophylac 200 microgram (1000 IE) toegediend postpartum bij 139 per protocol patiënten. In de twee andere klinische studies werd Rhophylac 300 microgram (1500 IE) antepartum toegediend in 408 per protocol patiënten en bijkomend postpartum in 256 patiënten die bevielen van een Rh(D)-positieve baby. Geen van de in de studies geïnccludeerde zwangere vrouwen ontwikkelden antilichamen tegen het Rh(D)-antigeen.

In de klinische studies met Rhophylac 300 kregen 207 per protocol patiënten de antepartum dosis van Rhophylac 300 intraveneus toegediend en 201 per protocol patiënten kregen deze intramusculair toegediend. In meer dan 99% van de gevallen was de methode voor toediening postpartum en antepartum dezelfde.



Klinische studies met een Rhophylac dosering lager dan 200 microgram (1000 IE) werden niet uitgevoerd.

### **Pediatrische patiënten**

De veiligheid en werkzaamheid van Rhophylac zijn niet vastgesteld in klinische studies bij pediatriese proefpersonen na incompatibele transfusie van Rh(D)-positief bloed of andere producten die Rh(D)-positieve RBC's bevatten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Absorptie en distributie**

Humaan anti-D-immunoglobuline voor intraveneus gebruik is volledig en onmiddellijk biologisch beschikbaar. De distributie van IgG over het plasma en de extravasculaire vloeistof verloopt snel.

Humaan anti-D-immunoglobuline voor intramusculaire toediening wordt langzaam in de circulatie van de ontvanger opgenomen en bereikt een maximum na verloop van 2 tot 3 dagen.

### **Eliminatie**

Humaan anti-D-immunoglobuline heeft een halfwaardetijd van ongeveer 3 tot 4 weken. Deze halfwaardetijd kan individueel van patiënt tot patiënt verschillen.

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek.**

Door de inductie van en interferentie met antilichamen zijn er beperkte relevante preklinische gegevens voor anti-D immunoglobuline. Herhaalde dosis onderzoek en embryo-foetaal toxiciteitsonderzoek zijn niet uitgevoerd en zijn praktisch niet uitvoerbaar. De potentie voor mutagene effecten van immunoglobulines is niet onderzocht.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Humaan albumine  
Glycine  
Natriumchloride  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Wegens gebrek aan compatibiliteitsstudies mag Rhophylac niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) gedrukt op de doos.

Bewaar de injectiespuit in de originele blister 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 1 injectienaald in een 1-stuks verpakking of – uitsluitend voor Rhophylac 300- in een multipak met 5 1-stuks verpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering**

Rhophylac moet op kamertemperatuur (25°C) worden gebracht voor gebruik.

Rhophylac moet voor de toediening visueel worden geïnspecteerd op partikels en verkleuring.

Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of een neerslag bevatten.

Rhophylac is uitsluitend voor eenmalig gebruik (1 injectiespuit – 1 patiënt).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### **7. HOUDER VAN OE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring Str 76

35041 Marburg

Duitsland

#### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Rhophylac 200 microgram / 2 ml is in het register ingeschreven onder RVG 27449.

Rhophylac 300 microgram / 2 ml is in het register ingeschreven onder RVG 27450.

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

20 januari 2003 / 19 december 2010

#### **10. LAATSTE VOLLEDIGE HERZIENING**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.4, 5.1 en 6.6; 18 Juli 2019