

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rhesonativ 625 IE/ml, oplossing voor injectie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan anti-D immunoglobuline. 1 ml bevat:

Humaan anti-D immunoglobuline 625 IE (125 µg)

Humaan eiwit gehalte 165 mg

waarvan immunoglobuline G, tenminste 95%

De hoeveelheid IgA is niet meer dan 0.05% van het total eiwit gehalte.

Een ampul van 1 ml bevat 625 IE (125 µg) humaan anti-D immunoglobuline.

Een ampul van 2 ml bevat 1250 IE (250 µg) humaan anti-D immunoglobuline.

De sterkte wordt bepaald met behulp van de assay van de Europese Farmacopee. De equivalentie in Internationale Eenheden van de International Reference Preparation wordt bepaald door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Verdeling van de IgG-subklassen (waarden bij benadering):

IgG1 70,5%

IgG2 26,0%

IgG3 2,8%

IgG4 0,8%

De maximale hoeveelheid IgA is 82,5 microgram/ml.

Geproduceerd uit het plasma van humane donoren.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

De kleur van de oplossing kan variëren van kleurloos naar lichtgeel tot lichtbruin.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- **Profylaxe vóór de geboorte**
 - Geplande profylaxe vóór de geboorte
 - Profylaxe voor de geboorte ten gevolge van complicaties van zwangerschap: Abortus/dreigende abortus, ectopische zwangerschap, mola hydatidosa, intrauterien foetaal overlijden (IUFD), transplacentaire bloeding (TPH) ten gevolge van antenatale bloedingen, amniocentese, chorion-villusbiopsie, obstetrische

manipulaties, b.v. uitwendige versie van stuitligging, invasieve interventie, plotse stomp buik trauma of foetale therapeutische interventie.

- **Profylaxe na de geboorte**
 - Bevalling van een rhesus-D positieve (D, D^{zwak}, D^{partieel}) baby

Behandeling van Rh(D) negatieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd na incompatibele transfusie met Rh(D) positief bloed of andere producten die rode bloedcellen bevatten bvb. plaatjes concentraat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis van anti-D-immunoglobulinen moet worden bepaald naar rato van blootstelling aan Rh(D)-positieve rode bloedcellen en gebaseerd op de wetenschap dat 0,5 ml concentraat van Rh(D)-positieve rode bloedcellen of 1 ml Rh(D)-positief bloed wordt geneutraliseerd door ongeveer 10 microgram (50 IE) anti-D-immunoglobulines.

De volgende doses worden aanbevolen op grond van klinische studies die werden uitgevoerd met Rhesonativ.

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

- *Antenatale profylaxe.* Volgens de algemene aanbevelingen bedragen de doses die momenteel worden toegediend, 50 - 330 microgram of 250 - 1650 IE.
 - Geplande antenatale profylaxe:
 - Een enkele dosis (bv 250 µg of 1250 IU) bij 28-30 weken zwangerschap of twee doses bij 28 en 34 weken.
 - Antenatale profylaxe na zwangerschapscomplicaties:
 - Zo snel mogelijk en binnen 72 uur moet een enkele dosis (bv. 125 µg of 625 IU voor de 12^{de} week van de zwangerschap of bv. 250 µg of 1250 IU na de 12^{de} week van de zwangerschap) worden toegediend en moet zo nodig om de 6-12 weken worden herhaald gedurende de hele zwangerschap.
 - Na vruchtwaterpunctie en vlokentest dient een enkele dosis (bv. 250 µg of 1250 UI) te worden toegediend.
- *Postnatale profylaxe.* Volgens de algemene aanbevelingen bedragen de doses die momenteel worden toegediend, 100-300 microgram of 500-1500 IE. Voor specifieke details zie rubriek 5.1. Als de lagere dosis (100 microgram of 500 IE) wordt toegediend, dan moet de grootte van de foetomaternele bloeding worden bepaald.

Standaarddosis: 1250 IU (250 µg).

Bij postnataal gebruik moet het product zo snel mogelijk aan de moeder worden toegediend en binnen 72 uur na bevalling van een Rh(D)-positieve (D, D^{zwak}, D^{partieel}) zuigeling. Als er meer dan 72 uur verlopen zijn, mag het product niet worden weerhouden, maar moet het zo snel mogelijk worden toegediend.

De postnatale dosis moet toch nog worden gegeven, ook als antenatale profylaxe werd toegediend en ook als er nog restactiviteit van de antenatale profylaxe kan worden aangetoond in het serum van de moeder.

Bij vermoeden van een sterke foetomaternele bloeding (> 4 ml (0,7%-0,8% van de vrouwen), bv. bij een foetale/neonatale anemie of intra-uteriene vruchtdood, moet de ernst

van de bloeding worden bepaald met een geschikte methode, bv. de Kleihauer-Betke (zure elutie) test om foetaal HbF op te sporen of flowcytometrie om specifiek Rh D-positieve cellen te identificeren. Eventueel moeten extra doses van anti-D-immunoglobuline worden toegediend (10 microgram of 50 IE) per 0,5 ml foetale rode bloedcellen.

Incompatibele transfusie van rode bloedcellen (RBC's)

De aanbevolen dosering is 20 microgram (100 IE) anti-D-immunoglobuline per 2 ml getransfundeerd Rh(D)-positief bloed of per 1 ml RBC-concentraat. Overleg met een specialist inzake bloedtransfusie is aanbevolen om de haalbaarheid te beoordelen van een vervangingsprocedure van rode bloedcellen om de belasting van de D-positieve rode bloedcellen in de bloedbaan te verminderen en om de dosis anti-D-immunoglobuline te bepalen, die vereist is om immunisatie te onderdrukken. Om de 48 uur moeten follow-up tests voor D-positieve rode cellen worden uitgevoerd en er moet verder anti-D worden toegediend tot er geen detecteerbare D-positieve rode cellen meer in de bloedbaan zijn. Wegens het mogelijke risico van hemolyse wordt in ieder geval gesuggereerd om de maximumdosis van 3000 microgram (15000 IE) niet te overschrijden.

Het gebruik van een alternatief intraveneus product wordt aanbevolen omdat dat onmiddellijk adequate plasmaconcentraties zal geven. Als er geen intraveneus product beschikbaar is, moet het erg hoge volume intramusculair worden toegediend over een periode van meerdere dagen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn nog niet vastgesteld.

Patiënten met overgewicht

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

Wijze van toediening

Intramusculair gebruik

Als een groot volume nodig is (>2 ml voor kinderen of > 5 ml voor volwassenen), is het beter om deze in verschillende doses op te delen die op verschillende injectieplaatsen toegediend worden.

4.3 Contra-indicaties

Indien intramusculaire toediening gecontra-indiceerd is (bloeding stoornissen), moet een alternatief intraveneus product worden gebruikt. De injectie kan subcutaan worden toegediend, als er geen intraveneus product voorhanden is. Na de injectie wordt op de injectieplaats een voorzichtige handmatige druk met een kompres uitgeoefend.

Overgevoeligheid voor het (de) werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Overgevoeligheid voor humane immunoglobulinen, in het bijzonder bij patiënten met antilichamen tegen IgA.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

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

Dien Rhesonativ niet in een bloedvat toe, gezien het risico op shock. Injecties moeten intramusculair toegediend te worden, en er moet voor worden gezorgd dat de zuiger van de injectiespuit vóór het injecteren iets wordt teruggetrokken om er zeker van te zijn dat de naald niet in een bloedvat steekt.

In het geval van postnataal gebruik dient het product aan de moeder toegediend te worden. Het moet niet gegeven worden aan het pasgeboren kind.

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

Patiënten dienen geobserveerd te worden gedurende tenminste 20 minuten na de toediening en gedurende tenminste 1 uur na een onbedoelde intraveneuze injectie.

Overgevoeligheid

Echte overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam maar allergische type reacties op Anti-D immunoglobuline kunnen voorkomen. Patiënten moeten geïnformeerd worden over vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties inclusief plaatselijke urticaria, gegeneraliseerde urticaria, beklemming op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie. De noodzakelijke behandeling is afhankelijk van de aard en de ernst van de bijwerking.

Rhesonativ bevat een kleine hoeveelheid IgA. Hoewel anti-D immunoglobuline met succes werd gebruikt bij geselecteerde patiënten met IgA-deficiënties, kunnen IgA-deficiënte patiënten IgA-antilichamen ontwikkelen en mogelijke anafylactische reacties na toediening van IgA bevattende van plasma afgeleide medicinale producten. Daarom moet de arts de voordelen van een behandeling met Rhesonativ afwegen tegen de mogelijke risico's op overgevoeligheidsreacties.

Zelden veroorzaakt humane anti-D-immunoglobuline een bloeddrukdaling met anafylactische reactie, ook bij patiënten die een vroegere behandeling met humane immunoglobuline hebben verdragen.

Indien allergische of anafylactische reacties vermoedt wordt, vereist dit onmiddellijke stopzetting van de injectie. In geval van shock moeten de medische standaarden voor shockbehandeling worden gevolgd.

Hemolytische reacties

Patiënten die na een incompatibele transfusie zeer hoge doses anti-D-immunoglobuline krijgen, moeten klinisch en met biologische parameters worden gemonitord gezien het risico van 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 er geen trombo-embolische voorvallen zijn waargenomen bij gebruik van Rhesonativ, moeten patiënten voorafgaand aan het gebruik van immunoglobulinen voldoende gehydrateerd zijn. Patiënten met reeds bestaande risicofactoren voor trombotische voorvallen dienen met voorzichtigheid te worden behandeld (zoals hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vasculaire aandoeningen of trombotische episodes, patiënten met verworven of overgeërfd trombofilische aandoeningen, patiënten met langdurige periodes van immobilisatie, patiënten met ernstige hypovolemie, patiënten met aandoeningen die de viscositeit van het bloed verhogen), vooral wanneer hogere doses Rhesonativ worden voorgeschreven.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de eerste symptomen van trombo-embolische voorvallen, zoals kortademigheid, pijn en zwelling van een ledemaat, focale neurologische stoornissen en pijn op de borst, en ze moeten worden geadviseerd om bij het begin van de symptomen onmiddellijk hun arts op te zoeken.

Interferentie met serologische tests

Na toediening van immunoglobuline kan de voorbijgaande verhoging van de verschillende passief overgedragen antilichamen in het bloed van de patiënt leiden tot misleidende positieve resultaten van serologische testen.

Passieve overdracht van antistoffen tot erythrocytenantigenen, bijv. A, B en D kan interfereren met bepaalde serologische testen voor antilichamen tegen rode bloedcellen, bijvoorbeeld de antiglobulinetest (Coombs-test)), vooral bij Rh(D)-positieve pasgeborenen van wie de moeder een antenatale profylaxe heeft gekregen.

Obese patiënten/patiënten met overgewicht

Bij patiënten met overgewicht/obese patiënten is een intraveneus anti-D product aanbevolen wegens het mogelijke gebrek aan doeltreffendheid bij intramusculaire toediening.

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen voor het vermijden van infecties die voortkomen uit het gebruik van geneesmiddelen gemaakt uit humaan bloed of plasma omvatten onder andere de selectie van donoren, het screenen van individuele donatie- en plasmapools op specifieke tekenen van infectie en het nemen van effectieve maatregelen in het productieproces voor de inactivatie/verwijdering van virussen. Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid dat bij het toedienen van geneesmiddelen die gemaakt zijn uit humaan bloed of plasma een infectie wordt overgedragen niet volledig uitgesloten worden. Dit is ook van toepassing voor onbekende of zich ontwikkelende virussen en andere pathogenen.

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

Er bestaat een mogelijkheid dat de genomen maatregelen niet effectief genoeg zijn tegen niet-omhulde virussen als het parvovirus B19.

Geruststellend is de klinische ervaring dat er geen overdracht is van het hepatitis A-virus of het parvovirus B19 met immunoglobulinen. Er wordt eveneens aangenomen dat het gehalte aan antistoffen een belangrijke bijdrage levert tot de virale veiligheid. Het wordt ten sterkste aanbevolen, de naam en het batchnummer van het product te noteren, telkens wanneer Rhesonativ aan een patiënt wordt toegediend om een koppeling te krijgen tussen de patiënt en de batch van het product.

Belangrijke informatie over sommige ingrediënten van Rhesonativ.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml (625 IE), dit betekent in feite dat het 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins van levende verzwakte virussen

Actieve immunisatie met levend virus vaccins (bijv. mazelen, bof en rode hond) moeten uitgesteld worden gedurende 3 maanden na de laatste toediening van anti-D immunoglobuline, aangezien de effectiviteit van levend virus vaccins verminderd kan zijn.

Als anti-D immunoglobuline toegediend moet worden binnen 2-4 weken na immunisatie met een levend virus vaccin kan de effectiviteit van die vaccinatie verminderd zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt gebruikt tijdens zwangerschap.

Borstvoeding

Het product mag tijdens de borstvoeding gebruikt worden.

Immunoglobulines worden uitgescheiden in de moedermelk. Er werden geen aan de studiemedicatie gerelateerde bijwerkingen gerapporteerd bij de geboren kinderen van meer dan 450 vrouwen die Rhesonativ postpartum kregen toegediend.

Vruchtbaarheid

Het effect van Rhesonativ op de vruchtbaarheid werd niet onderzocht bij dieren. De klinische ervaring met humane anti-D-immunoglobulines suggereert dat er geen schadelijke effecten op de vruchtbaarheid te verwachten zijn.

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

Rhesonativ heeft geen invloed op het vermogen om te rijden en machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bijwerkingen zoals koude rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, arthralgie, lage bloeddruk en matige lage rugpijn kunnen zich soms voordoen.

In zeldzame gevallen kunnen humane immunoglobulinen een plotse daling van de bloeddruk veroorzaken en, in geïsoleerde gevallen, anafylactische shock, zelfs als de patiënt bij eerdere toediening geen overgevoeligheid heeft vertoond.

Lokale reacties op de plaats van de injectie: zwelling, pijnlijke, roodheid, verharding, lokaal warmte, jeuk, kneuzing, lokale pijn, gevoeligheid en uitslag, sommige van deze reacties kunnen voorkomen worden door grotere doses te verdelen over meerdere injectieplaatsen.

Voor de veiligheid betreffende overdraagbare agentia zie rubriek 4.4.

Er zijn geen robuuste gegevens over de frequentie van bijwerkingen in klinische studies. De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd:

De onderstaande tabel volgt de MedDRA systeemorgaanclassificatie (systeemorgaanklasse en voorkeurterm).

Frequenties zijn ingedeeld overeenkomstig de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer

zelden (<1/10.000), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

MedDRA standaard systeemorgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hemolytische reacties	niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische shock, anafylactische/anafylactoïde reactie, overgevoeligheid	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Piepende ademhaling	niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken, misselijkheid	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreactie, erytheem, jeuk, pruritus, urticaria	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Arthralgie	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, pijn op de borst, malaise, koude rillingen, Op de plaats van injectie: zwelling, pijnlijkheid, erytheem, verharding; warmte, pruritus, uitslag, jeuk	niet bekend

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.

4.9 Overdosering

De gevolgen van een overdosering zijn niet bekend. Patiënten die een incompatibele transfusie kregen, die heel grote dosis anti-D immunoglobuline toegediend krijgen, moeten klinisch en aan de hand van biologische parameters gemonitord worden, in verband met het risico op hemolytische reacties.

Bij andere Rh(D) negatieve mensen mag overdosering niet leiden tot frequentere of ernstiger bijwerkingen dan de normale dosering.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immuno sera en immunoglobulines, immunoglobulines, specifieke immunoglobulines: anti –D (Rh) immunoglobuline, ATC code: J06B B01

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

Tijdens de zwangerschap en vooral bij de bevalling kunnen foetale rode bloedcellen in de bloedsomloop van de moeder geraken. Als de vrouw Rh(D)-negatief is en de foetus Rh(D)-positief, kan de vrouw geïmmuniseerd raken tegen het Rh(D)-antigeen en anti-Rh(D)-antistoffen vormen die door de placenta gaan en hemolytische ziekte van de pasgeborene kunnen veroorzaken. Passieve immunisatie met anti-D-immunoglobuline voorkomt Rh(D)-immunisatie in meer dan 99% van de gevallen als tijdig voldoende anti-D-immunoglobuline wordt toegediend na blootstelling aan Rh(D)-positieve foetale rode bloedcellen.

Het mechanisme waarmee anti-D-immunoglobuline immunisatie tegen Rh(D)-positieve rode bloedcellen onderdrukt, is niet bekend. Mogelijk is dat toe te schrijven aan klaring van rode bloedcellen uit de bloedbaan voordat ze de immunocompetente plaatsen bereiken, of aan complexere mechanismen die te maken hebben met de herkenning van het vreemde antigeen en de antigeenpresentatie door de juiste cellen op de juiste plaatsen in aanwezigheid van antistof.

Studies bij patiënten met postpartum profylaxe (studie 1-6) en bij patiënten met antenatale profylaxe (studie 7)

Er werden klinische studies met Rhesonativ gestart om de effectiviteit en de veiligheid van het product te evalueren. De onderstaande tabel geeft een overzicht van de belangrijkste bevindingen over de effectiviteit.

Nummer van de studie	Indicatie, aantal patiënten	Rh-status moeder/kind	Incidentie van anti-D-antistoffen	Duur van follow-up
1	PPP, n=1.937	negatief/positief	0,4%	6 maanden
2	PPP, n=2.117 PPP, n=723	negatief/positief volgend positief kind	0,1% 0,7%	4-6 maanden; bij volgende zwangerschap of bevalling
3	PPP, n=917	negatief/positief	0,3%	6 maanden
4	PPP, n=665	negatief/positief	0,2%	6 maanden
5	PPP, n=608 ANP*, n=103	negatief/positief	0,3% 0%	6-8 maanden 8 maanden
6	PPP, n=475	negatief/positief	0%	n.r.

7	ANP* & PPP, n=529	negatief/positief	0,4%	8 maanden
---	----------------------	-------------------	------	-----------

PPP: *postpartum profylaxe*; ANP: *antenatale profylaxe*; n.r.: *niet-gerapporteerd*
* 6-8 weken voor de verwachte bevallingsdatum.

Uit die studies kan redelijkerwijze worden geconcludeerd dat een behandeling met Rhesonativ een doeltreffende anti-D-profylaxe geeft.

Studie bij transfusie van resusincompatibele bloedcomponenten

Studie 8 heeft de effectiviteit van Rhesonativ onderzocht bij 21 Rh-negatieve vrijwilligers bij wie Rh-positieve, ABO-compatibele foetale rode bloedcellen werden geïnjecteerd in een hoeveelheid die overeenstemt met 10 ml navelstrengbloed (1 geval), 25 ml (10 gevallen) en 50 ml (10 gevallen). Twee tot 3 dagen later werd 260 µg Rhesonativ intramusculair gegeven. Zes maanden (in 1 geval 9 maanden) na de start van het experiment werden bij geen enkele proefpersoon serologische aanwijzingen van Rh-immunisatie gevonden. Zes maanden tot 2,5 jaar later hebben 8 proefpersonen van de 25 ml-groep en alle 10 proefpersonen van de 50 ml-groep 5 ml Rh-positief, ABO-compatibel navelstrengbloed gekregen. Na 2 tot 3 dagen werd respectievelijk 260 en 333 µg Rhesonativ ingespoten. Na nog eens 6 maanden (in 1 geval na 8 maanden) werden bij geen enkele proefpersoon Rh-antistoffen gedetecteerd.

Uit die experimentele bevindingen werd geconcludeerd dat rhesusprofylaxe kan worden verkregen met 10 µg anti-D-immunoglobuline per ml foetaal bloed. Ook werd geconcludeerd dat, wat rhesusimmunisatie door foetomaternele bloeding op het einde van de zwangerschap betreft, een dosis van 260 µg Rhesonativ serologisch aantoonbare rhesusimmunisatie voorkomt bij minstens 998 Rh-negatieve moeders op de duizend.

Farmacokinetische studie met Rhesonativ

De basisfarmacokinetiek en de omzetting van Rhesonativ werden onderzocht bij vijftien Rh-negatieve zwangere vrouwen, die Rhesonativ intramusculair toegediend kregen in de 28ste week van de zwangerschap. 8 vrouwen kregen 125 µg toegediend; 7 kregen 250 µg toegediend. Voorts kregen ook 3 niet-zwangere Rh-negatieve vrouwen de lagere dosis toegediend.

De biologische halfwaardetijd van anti-D IgG na intramusculaire injectie van 125 µg bij deze vrouwen stemde overeen met hetgeen men uit de literatuur kon verwachten (zie rubriek 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Humaan anti-D immunoglobuline heeft een halfwaardetijd van ongeveer 3-4 weken. Deze halfwaardetijd kan per patient variëren.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen non-clinical veiligheidsgegevens beschikbaar voor humaan anti-D immunoglobine.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycine,
natriumchloride,
natriumacetaat,
polysorbaat 80
water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

De inhoud van een geopende ampul moet direct gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De ampul in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Tijdens de bewaarperiode mag het product gedurende 1 maand bij een temperatuur van maximaal 25 °C worden bewaard, zonder tijdens die periode opnieuw in de koelkast te worden geplaatst, en mag niet meer worden gebruikt na deze periode.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml en 2 ml oplossing in een ampul (type I-glas).

Afmetingen verpakking: 1x1 ml, 1x2 ml en 10x2 ml

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet op kamer temperatuur of lichaamstemperatuur gebracht worden voordat het toegediend wordt.

De kleur van de oplossing kan variëren van kleurloos naar lichtgeel tot lichtbruin. Gebruik de oplossing niet als deze troebel is of een neerslag heeft.

Al het ongebruikt product en afvalmateriaal moet vernietigd worden conform lokale eisen.

**7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

OCTAPHARMA GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
D-40764 Langenfeld
Duitsland

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

RVG 33233

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 1976

Datum van laatste hernieuwing: 1 januari 2012

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 6.4: 24 mei 2021