

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**RHOPHYLAC 300 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie contient 300 microgrammes (1500 UI) d'immunoglobuline humaine anti-D\*.

Un ml contient 150 microgrammes (750 UI) d'immunoglobuline humaine anti-D.

Le produit contient des protéines plasmatiques humaines à la concentration maximale de 30 mg/ml, dont 10 mg/ml correspondant à de l'albumine humaine comme agent stabilisant. 95 % au moins des autres protéines plasmatiques sont des IgG.

Distribution des-sous-classes IgG (valeurs approximatives):

IgG1 84,1 %

IgG2 7,6 %

IgG3 8,1 %

IgG4 1,0%

La teneur en Immunoglobuline A (IgA) ne dépasse pas 5 microgrammes/ml.

\*Fabriqué à partir du plasma de donneurs humains

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par seringue, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ». Rhophylac ne contient pas de conservateurs.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle.

Rhophylac a une osmolalité d'au moins 240 mOsmol/kg.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Prévention de l'allo-immunisation fœtomaternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D) négatif

- Prophylaxie antepartum
  - Prophylaxie antepartum planifiée
  - Prophylaxie antepartum suite à des complications de la grossesse incluant :

Avortement/risque d'avortement, grossesse extra-utérine ou môle hydatiforme, mort fœtale intra-utérine, hémorragie transplacentaire secondaire à une hémorragie antepartum, amniocentèse, biopsie chorionique ou manœuvres obstétricales, telles que version par manœuvre externe, interventions invasives, cordocentèse, traumatisme abdominal brusque ou intervention thérapeutique fœtale.

- Prophylaxie postpartum

- Accouchement d'un bébé Rh(D) positif (D, D<sup>faible</sup>, D<sup>partiel</sup>)

Une grossesse incompatible Rh(D) est présumée si le fœtus/bébé est Rh(D) positif ou Rh(D) inconnu ou si le père est Rh(D) positif ou Rh(D) inconnu.

Traitement des adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) Rh(D) négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D) positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires.

## 4.2. Posologie et mode d'administration

### Posologie

La dose d'immunoglobuline anti-D doit être déterminée en fonction du niveau d'exposition aux globules rouges (GR) Rh(D) positif sachant que 0,5 ml de concentré de GR Rh(D) positif ou 1 ml de sang Rh(D) positif est neutralisé par approximativement 10 microgrammes (50 UI) d'immunoglobuline anti-D.

Les schémas posologiques suivants sont recommandés sur la base des études cliniques réalisées avec RHOPHYLAC. Pour les données cliniques spécifiques, voir rubrique 5.1.

Il convient de respecter les doses et les schémas posologiques d'une immunoglobuline humaine anti-D par voie intramusculaire ou intraveineuse recommandés dans les autres directives officielles.

Prévention de l'allo-immunisation fœtomaternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D) négatif

- Prophylaxie antepartum : la dose recommandée est une dose unique de 300 microgrammes (1500 UI), administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire.

- Prophylaxie antepartum planifiée :

- Une dose unique de 300 microgrammes à 28-30 semaines de grossesse. Si le besoin d'une prophylaxie antepartum est identifié au-delà de 30 semaines de grossesse. Rhophylac ne doit pas être écarté mais être administré sans attendre.

- Prophylaxie antepartum suite à des complications de la grossesse :

- Une dose unique de 300 microgrammes doit être administrée dès que possible dans les 72 heures. Si plus de 72 heures se sont écoulées le produit ne doit pas être écarté mais être administré sans attendre. Si nécessaire la dose peut être répétée à des intervalles de 6-12 semaines tout au long de la grossesse.

- Prophylaxie postpartum : La dose recommandée est une dose unique de 300 microgrammes (1500 UI) administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire. En cas d'administration intraveineuse, une dose de 200 microgrammes peut être suffisante pour éviter une hémorragie fœto-maternelle importante.

Pour une utilisation postpartum, le produit doit être administré à la mère dès que possible dans les 72 heures qui suivent l'accouchement d'un enfant Rh positif (D, D<sup>faible</sup>, D<sup>partiel</sup>). Si le délai de 72 heures est écoulé, le produit ne doit pas être écarté mais administré sans attendre.

La dose postpartum doit être également administrée même si une prophylaxie antepartum a été administrée et qu'une activité résiduelle de la prophylaxie antepartum peut être démontrée par l'analyse du sérum maternel.

Si une hémorragie fœto-maternelle importante (volume de l'hémorragie > 4 ml de sang fœtal Rh(D) positif) est soupçonnée, par exemple lors d'une anémie fœtale/néonatale ou lors d'une mort fœtale intra-utérine, son intensité peut être estimée par une méthode adéquate tel que le test d'éluion acide de Kleihauer-Betke qui détecte l'hémoglobine fœtale (HbF) ou par la technique de la cytométrie de flux qui identifie de manière spécifique les GR Rh(D) positifs. Des doses complémentaires d'immunoglobulines anti-D doivent être administrées en conséquence (10 microgrammes (50 UI) par 0,5 ml de GR fœtaux Rh(D) positifs ou par 1 ml de sang fœtal Rh(D) positif).

Transfusions incompatibles de GR chez les patients Rh(D) négatif

La dose recommandée est de 20 microgrammes (100 UI) d'immunoglobuline anti-D pour 2 ml de sang Rh(D) positif transfusés ou par 1 ml de concentré de GR Rh(D) positif. La dose appropriée doit être déterminée en concertation avec un spécialiste de la transfusion sanguine. Des tests de suivi des GR Rh(D) positif doivent être réalisés toutes les 48 heures et des anti-D doivent être à nouveau administrés jusqu'à ce que tous les GR Rh(D) positif aient disparu de la circulation sanguine. Une dose maximale de 3000 microgrammes (15000 UI) est suffisante si plus de 300 ml de sang Rh(D) positif ou 150 ml de concentré érythrocytaire Rh(D) positif ont été transfusés. Cependant, en raison du risque possible d'hémolyse, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 3000 microgrammes (15000 UI).

La voie intraveineuse est recommandée pour obtenir immédiatement les niveaux plasmatiques adéquats. En cas d'injection intramusculaire, il convient d'administrer la dose élevée sur une période de plusieurs jours.

Les doses recommandées pour la prévention de l'iso-immunisation Rh(D) sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Moment de l'administration	Dose
Prophylaxie antepartum :		
Prophylaxie antepartum planifiée	De 28 à 30 semaines de grossesse	300 microgrammes (1500 UI) en dose unique
Prophylaxie antepartum après complications de la grossesse	Dans les 72 heures suivant la complication	300 microgrammes (1500 UI) en dose unique <sup>?</sup>
Prophylaxie post-partum :		
	Dans les 72 heures suivant l'accouchement	300 microgrammes (1500 UI) en dose unique <sup>?</sup>

Hémorragie fœto-maternelle importante (> 4 ml)	Dans les 72 heures suivant la complication	300 microgrammes (1500 UI) en dose unique plus :  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgrammes (50 UI) par 0,5 ml de GR fœtaux Rh(D) positifs</li> </ul> ou  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgrammes (50 UI) par 1 ml de sang fœtal Rh(D) positif</li> </ul>
Transfusions incompatibles	Dans les 72 heures suivant l'exposition	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgrammes (50 UI) par 0,5 ml de concentré de GR transfusés Rh(D) positifs</li> </ul> ou  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 microgrammes (50 UI) par 1 ml de sang transfusé Rh(D) positif</li> </ul>

? La dose de Rhophylac peut devoir être augmentée si le patient est exposé à > 15 ml de GR fœtaux Rh(D) positifs. Dans ce cas, suivre les recommandations posologiques en cas d'hémorragie fœto-maternelle importante.

### Population pédiatrique

Comme la posologie en cas de transfusion incompatible dépend du volume de sang Rh (D) positif ou de concentré de GR transfusé, la dose recommandée chez les enfants et adolescents (0-18 ans) n'est pas considérée comme différente de celle des adultes. Toutefois, la posologie doit être déterminée en consultation avec un spécialiste de la transfusion sanguine.

### Population âgée

Comme la posologie en cas de transfusion incompatible dépend du volume de sang Rh(D) positif ou de concentré de GR transfusé Rh(D) positif, la dose recommandée chez les patients âgés (? 65 ans) n'est pas considérée comme différente de celle des adultes. La posologie doit être déterminée en consultation avec un spécialiste de la transfusion sanguine.

### **Mode d'administration**

Comme avec tous les produits sanguins, les patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration de Rhophylac.

Injecter lentement par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Si un volume important (>2 ml pour les enfants ou >5 ml pour les adultes) est nécessaire et l'injection intramusculaire est choisie, il est conseillé d'injecter des doses fractionnées en différents sites.

Si la voie intramusculaire est contre-indiquée (troubles hémorragiques), Rhophylac doit être administré par voie intraveineuse.

Obésité Chez les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) ? 30, l'administration intraveineuse doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de Rhophylac listés en rubrique 6.1.

Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines.

La voie intramusculaire est contre-indiquée chez les sujets présentant une thrombocytopénie sévère ou d'autres troubles de l'hémostase.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas d'utilisation postpartum, l'immunoglobuline anti-D destinée à une administration maternelle. Il ne doit pas être administré au nouveau-né.

Le produit ne doit pas être utilisé chez les sujets Rh(D) positif, ni chez les personnes déjà immunisées contre l'antigène Rh(D).

#### Hypersensibilité

Les réactions allergiques à l'immunoglobuline anti-D peuvent survenir même chez les patients qui ont tolérés les administrations précédentes. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité : urticaire, urticaire généralisé, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Le traitement requis dépend de la nature et de la gravité de l'effet secondaire. En cas de choc, la prise en charge médicale standard pour le traitement du choc doit être respectée. Si les symptômes de réactions de type allergique ou anaphylactique apparaissent, l'interruption immédiate de l'administration est nécessaire. La concentration d'IgA contenue dans Rhophylac est inférieure à la limite de détection de 5 microgrammes / ml. Néanmoins, le produit peut contenir des quantités infimes d'IgA.

Bien que l'immunoglobuline anti-D ait été utilisée avec succès pour traiter les patients présentant un déficit en IgA, celles-ci peuvent développer des anticorps anti-IgA et présenter une réaction anaphylactique après administration de dérivés du sang contenant des IgA. Le médecin traitant doit évaluer le bénéfice du traitement avec RHOPHYLAC par rapport aux risques potentiels de réactions d'hypersensibilité.

#### Réactions hémolytiques

Les patients qui ont reçu une transfusion incompatible et à qui des doses très importantes d'immunoglobulines anti-D sont administrées, doivent être suivis sur le plan clinique et du point de vue des paramètres biologiques, en raison du risque de réaction hémolytique.

#### Obésité

Il a été reporté que l'administration intramusculaire de RHOPHYLAC chez les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq$  30 est associée à un risque accru de manque d'efficacité. Par conséquent, chez les patients présentant un IMC  $\geq$  30, l'administration intraveineuse doit être envisagée.

#### Excipients

RHOPHYLAC contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par seringue, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

#### Informations sur la sécurité relative au risque de transmission d'agents infectieux

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation / élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou

émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC).

Elles peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19.

L'expérience clinique avec les immunoglobulines montre l'absence de transmission du VHA ou du parvovirus B19 et laisse également supposer que la présence d'anticorps contribue de façon importante à la sécurité virale.

Il est fortement recommandé lors de chaque administration de RHOPHYLAC à un patient, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament, afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Vaccins à base de virus vivants atténués

L'immunisation active avec des vaccins à virus vivant atténué (par exemple, le vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle) doit être reportée jusqu'à 3 mois après la dernière administration de l'immunoglobuline anti-D car l'efficacité du vaccin peut être altérée.

Si l'immunoglobuline anti-D doit être administrée, dans les 2 à 4 semaines qui suivent l'administration d'un vaccin à virus vivant atténué, l'efficacité de cette vaccination peut être altérée.

Interférence avec les tests sérologiques

Après l'injection d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de divers anticorps transférés passivement dans le sang du patient peut être responsable de résultats faux positifs lors de tests sérologiques.

La transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires, tels que les groupes sanguins A ou B, Rh(C), Rh(D), peut interférer avec certains tests sérologiques sur les anticorps des GR, comme le test à l'antiglobuline (ou test de Coombs), en particulier chez les nouveau nés Rh(D) positif dont la mère a reçu une prophylaxie antepartum.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Ce médicament est destiné à être utilisé pendant la grossesse.

Aucun événement indésirable imputable au médicament n'a été rapporté chez les enfants lors d'une étude incluant 432 femmes Rh(D) négatif ayant reçu une injection de RHOPHYLAC 300 microgrammes avant l'accouchement.

##### **Allaitement**

Ce médicament peut être utilisé pendant l'allaitement.

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun événement indésirable imputable au médicament n'a été rapporté chez les enfants de 256 femmes ayant reçu une administration postpartum de Rhophylac 300 microgrammes, ni chez les enfants de 139 femmes ayant reçu une administration postpartum de Rhophylac 200 microgrammes.

##### **Fertilité**

Aucune étude chez l'animal n'a été menée avec Rhophylac. Cependant, l'expérience clinique avec l'immunoglobuline humaine anti-D suggère qu'aucun effet toxique sur la fertilité ne devrait être attendu.

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

RHOPHYLAC n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus sévères observés au cours du traitement sont une hypersensibilité ou des réactions allergiques qui peuvent dans de rares cas évoluer vers une chute soudaine de la pression artérielle et un choc anaphylactique, même lorsque le patient n'a pas présenté une hypersensibilité lors d'une précédente administration. Lorsque les immunoglobulines anti-D sont administrées par voie intramusculaire, une douleur locale et une sensibilité peuvent être observées au niveau du site d'injection.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés à partir des études cliniques menées chez 592 patients et de l'expérience après commercialisation. Le tableau récapitulatif présenté ci-dessous est conforme à la classification du système d'organe MedDRA (catégories standard de fréquence).

La fréquence a été évaluée en utilisant les critères suivants : Très fréquent (?/10), fréquent (? 1/100 à <1/10), peu fréquent (?1/1 000 à <1/100), rare (?1/10 000 à <1/1 000), très rare (<1/10 000).

<b>Classe de système d'organe MedDRA (SOC)</b>	<b>Effets indésirables (Termes Préconisés, TP, MedDRA)</b>	<b>Fréquence</b>
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, choc anaphylactique	rare
Affections du système nerveux	Maux de tête	peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	rare
Affections vasculaires	Hypotension	rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiasténales	Dyspnée	rare
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction cutanée, érythème, prurit	peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, malaise, frissons	peu fréquent
	Réaction au site d'injection : gonflement, douleur, érythème, induration, chaleur, prurit, éruption cutanée	rare

Il y a eu des cas spontanés d'hémolyse intravasculaire sévère quand l'anti-D a été administré par voie intraveineuse à des patients Rh(D) positif atteints de thrombocytopenie immunitaire

primaire. Une hémolyse accompagnée de décès a été rapportée. L'exacte fréquence de cet effet indésirable n'est pas connue.

Pour une information sur la sécurité virale, voir rubrique 4.4.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

### **4.9. Surdosage**

Aucune donnée n'est disponible concernant un surdosage. Les conséquences d'un surdosage ne sont pas connues.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunsérums et immunoglobulines, Immunoglobuline anti-D (Rh), code ATC : J06BB01.

Mécanisme d'action

RHOPHYLAC contient des anticorps spécifiques de type IgG, dirigés contre l'antigène Rh(D) des érythrocytes humains.

Il peut également contenir des anticorps contre d'autres antigènes Rh par exemple anticorps anti-Rh C.

Pendant la grossesse et surtout au moment de l'accouchement, des GR f?taux peuvent passer dans la circulation maternelle. Si la femme est Rh(D) négatif et que le f?tus est Rh(D) positif, elle peut s'immuniser contre l'antigène Rh(D) et produire des anticorps anti-Rh(D) qui traversent le placenta pouvant provoquer une maladie hémolytique du nouveau-né.

L'immunisation passive avec l'immunoglobuline anti-D prévient l'immunisation Rh(D) dans plus de 99 % des cas, à condition qu'une dose suffisante d'immunoglobulines anti-D soit administrée suffisamment tôt après l'exposition aux GR f?taux Rh(D) positif.

Le mécanisme par lequel l'immunoglobuline anti-D supprime l'immunisation contre les GR Rh(D) positif n'a pas été élucidé. Cette suppression peut être liée à l'élimination des GR de la circulation avant qu'elles n'aient atteint des sites immunocompétents, ou à des mécanismes plus complexes impliquant la reconnaissance de l'antigène étranger et la présentation de cet antigène par les cellules appropriées aux sites compétents, en présence ou absence d'anticorps.

Effets pharmacodynamiques

Prévention de l'isoimmunisation Rh(D)

Chez des volontaires sains, Rh(D) négatif, de sexe masculin, l'administration intraveineuse et intramusculaire de 200 microgrammes (1000 UI) de RHOPHYLAC, 48 heures après l'injection de 5 ml de GR Rh(D) positifs, a entraîné l'élimination quasi-complète des GR Rh(D) positifs en 24 heures. Alors que l'administration intraveineuse de RHOPHYLAC a déclenché instantanément le début de l'élimination des GR Rh(D) positifs, celui observé après l'administration intramusculaire a été retardé, les IgG anti-D devant d'abord être absorbées à partir du point d'injection. Soixante-dix pour cent, en moyenne, des GR Rh(D) positifs injectés ont été éliminés 2 heures après l'administration intraveineuse de RHOPHYLAC. Après une administration intramusculaire, un



pourcentage comparable d'élimination des GR Rh(D) positifs a été mesuré après 12 heures. De plus, l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de RHOPHYLAC sont confirmées par les résultats de trois études cliniques réalisées chez des femmes enceintes. Dans une étude clinique, RHOPHYLAC 200 (1000 UI) a été administré après l'accouchement à 139 sujets « per-protocole ». Dans les deux autres études cliniques, RHOPHYLAC 300 (1500 UI) a été administré avant l'accouchement à 408 sujets « per protocole » et également après l'accouchement à 256 sujets qui ont donné naissance à un enfant Rh(D) positif. Aucune des femmes enceintes incluses dans ces études n'a développé d'anticorps dirigés contre l'antigène Rh(D). Dans les études cliniques avec le Rhophylac 300, 207 sujets « per-protocole » se sont vus administrer une dose de Rhophylac 300 par voie intraveineuse, et 201 sujets « per-protocole » par voie intramusculaire. Dans plus de 99% des cas, le mode d'administration avant et après accouchement était le même.

Des études cliniques avec un dosage inférieur à 200 microgrammes (1000 UI) de RHOPHYLAC n'ont pas été effectuées.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de RHOPHYLAC n'ont pas été démontrées dans les études cliniques dans la population pédiatrique après une transfusion incompatible de sang Rh(D) positif ou d'autres produits contenant des GR Rh(D) positifs.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption et distribution

La biodisponibilité de l'immunoglobuline humaine anti-D par voie intraveineuse est complète et immédiate. L'IgG est rapidement distribuée entre le plasma et le liquide extravasculaire.

L'immunoglobuline humaine anti-D pour administration intramusculaire est lentement absorbée dans la circulation des compartiments et atteint un maximum après un délai de 2-3 jours.

### Elimination

L'immunoglobuline humaine anti-D a une demi-vie d'environ 3 à 4 semaines. Cette demi-vie peut varier individuellement d'un patient à un autre.

Les IgG et les complexes d'IgG sont dégradés par les cellules du système réticulo-endothélial.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

En raison de l'induction d'anticorps et de leur interférence, les données précliniques pertinentes disponibles sur l'immunoglobuline anti-D sont limitées. Les études de toxicité par administrations répétées et de toxicité embryofœtale n'ont pas été effectuées et sont irréalisables. Le potentiel mutagène des immunoglobulines n'a pas été étudié.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Albumine humaine

Glycine

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Le produit ne doit pas être utilisé après la date de péremption (EXP) imprimée sur l'emballage extérieur.

Conserver la seringue (sous blister) dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

2 ml de solution en seringue préremplie (verre de type I) avec 1 aiguille pour injection dans une boîte unitaire.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

RHOPHYLAC doit être amené à la température ambiante (25°C) avant utilisation.

RHOPHYLAC doit être inspecté visuellement avant administration pour mettre en évidence la présence de particules et/ou un changement de coloration.

Ne pas utiliser de solution trouble ou présentant un dépôt.

RHOPHYLAC est à usage unique seulement (une seringue ? un patient).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **CSL BEHRING GMBH**

EMIL-VON-BEHRING STRASSE 76

35041 MARBURG

ALLEMAGNE

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 363 971-9 : 2 ml (300 microgrammes) de solution en seringue préremplie - boîte de 1.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.