

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rhesonativ 625 IE/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Immunglobulin anti-D (humant).

1 ml inneholder:

Immunglobulin anti-D (humant)	625 IE (125 µg)
Humane proteiner	165 mg
hvorav immunglobulin G utgjør minst	95 %
IgA-innholdet overstiger ikke 0,05 % av det totale proteininnholdet.	

Én ampulle med 1 ml inneholder 625 IE (125 µg) immunglobulin anti-D (humant).

Én ampulle med 2 ml inneholder 1250 IE (250 µg) immunglobulin anti-D (humant).

Styrken er fastsatt ved bruk av analysemetoder fra Den europeiske farmakopé. Tilsvarende styrke angitt i Internasjonale Enheter (IE) er satt i henhold til Verdens helseorganisasjons (WHOs) internasjonale referansestandard.

Distribusjon av IgG-subklasser (omtrentlige verdier):

IgG170,5 %

IgG226,0 %

IgG32,8 %

IgG40,8 %

Maksimalt innhold av IgA er 82,5 µg/ml.

Fremstilt av plasma fra humane donorer.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Fargen på oppløsningen kan variere fra fargeløs til svakt gul/lysebrun.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Forebygging av Rh(D)-immunisering hos Rh(D)-negative fertile kvinner

- **Antenatal profylakse:**

- Planlagt antenatal profylakse
- Antenatal profylakse etter komplikasjoner under svangerskap, inkludert: Abort/fare for abort, ektrauterin graviditet eller blæremola (mola hydatidosa), intrauterin fosterdød (IUFD), transplacentell blødning (TPH) som et resultat av antepartum-blødning (APH),

amniocentese, korionbiopsi, manuelle fødselsprosedyrer, f.eks. utvendig vending, invasive intervensjoner, kordocentese, stump abdominalt traume eller føtal terapeutisk intervensjon.

- **Postnatal profylakse**

- Fødsel der barnet er Rh(D)-positivt (D, D^{svak}, D^{delvis})

Behandling av Rh(D)-negative fertile kvinner etter uforlikelige transfusjoner av Rh(D)-positivt blod eller andre preparater som inneholder erytrocytter, f.eks. platekonsentrat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen med anti-D immunglobulin bør bestemmes ut fra graden av eksponering for Rh(D)-positive erytrocytter og baseres på at 0,5 ml pakkede Rh(D)-positive erytrocytter eller 1 ml Rh(D)-positivt blod nøytraliseres av ca. 10 µg (50 IE) anti-D immunglobulin.

På grunnlag av kliniske studier med Rhesonativ anbefales følgende doser.

Forebygging av Rh(D)-immunisering hos Rh(D)-negative kvinner

- *Antenatal profylakse.* I henhold til generelle anbefalinger gis doser i området 50-330 µg eller 250-1650 IE
 - Planlagt antenatal profylakse:
Én enkeltdose (som f.eks. 250 µg eller 1250 IE) ved uke 28-30 i svangerskapet eller to doser ved uke 28 og 34.
 - Antenatal profylakse etter komplikasjoner under svangerskap:
Én enkeltdose (som f.eks. 125 µg eller 625 IE før den 12. uken i svangerskapet) (som f.eks. 250 µg eller 1250 IE etter den 12. uken i svangerskapet) bør administreres så snart som mulig og innen 72 timer og ved behov gjentas med 6-12 ukers intervaller under hele svangerskapet.
Etter fostervannsprøve og biopsi av fosterhinne bør en enkeltdose (som f.eks. 250 µg eller 1250 IU) administreres.
- *Postnatal profylakse.* I henhold til generelle anbefalinger gis doser i området 100-300 µg eller 500-1500 IE. Se pkt. 5.1 for spesifikke detaljer vedrørende studien. Dersom den laveste dosen (100 µg eller 500 IE) blir administrert bør omfanget av føtomaternal blødning kontrolleres.

Standard dose: 1250 IE (250 µg).

Ved postnatal bruk bør preparatet administreres til moren så snart som mulig innen 72 timer etter fødselen av et Rh(D)-positivt barn (D, D^{svak}, D^{delvis}). Hvis det har gått mer enn 72 timer, bør preparatet ikke holdes tilbake men administreres så raskt som mulig.

Postnatal dose må administreres selv om antenatal profylakse er administrert og selv om gjenværende aktivitet fra antenatal profylakse kan påvises i maternalt serum.

Dersom det er mistanke om en større føtomaternal blødning (>4 ml (0,7-0,8 % av kvinnene), f.eks. ved føtal/neonatal anemi eller intrauterin fosterdød, bør omfanget bestemmes med en egnet metode, f.eks. Kleihauers-Betkes test for å bestemme føtalt hemoglobin (HbF) eller flowcytometri som spesifikt identifiserer Rh D-positive celler. Tilleggsdoser av anti-D immunglobulin bør administreres i henhold til dette (10 µg eller 50 IE per 0,5 ml føtale erytrocytter).

Uforlikelig transfusjon av erytrocytter

Anbefalt dose er 20 µg (100 IE) anti-D immunglobulin per 2 ml transfundert Rh(D)-positivt blod eller per 1 ml av erytrocyttkonsentrat. Det anbefales å konsultere en spesialist i transfusjonsmedisin for å vurdere gjennomførbarheten av en erytrocyttutskiftningsprosedyre for å redusere mengden D-positive erytrocytter i sirkulasjon og definere dose anti-D immunglobulin som er nødvendig for å undertrykke immunisering. Oppfølgingskontroller av D-positive erytrocytter bør foretas hver 48. time og anti-D gis inntil det ikke er noen påvisbare D-positive erytrocytter i sirkulasjonen. På grunn av mulig risiko for hemolyse anbefales i ethvert tilfelle å ikke overskride en maksimal dose på 3000 µg (15 000 IE).

Bruk av andre preparater til intravenøs administrering er anbefalt da det umiddelbart vil gi tilstrekkelige plasmanivåer. Dersom preparat til intravenøs administrering ikke er tilgjengelig, bør det meget høye volumet administreres intramuskulært over en periode på flere dager (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn har ennå ikke blitt fastslått.

Overvektige pasienter

Hos overvektige pasienter bør bruk av et intravenøst anti-D preparat vurderes (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til intramuskulær bruk.

Hvis store volum (>2 ml til barn eller >5 ml til voksne) er nødvendig, er det anbefalt å gi oppdelte doser på forskjellige steder.

Dersom intramuskulær administrering er kontraindisert (blødningsforstyrrelser), skal det brukes et alternativt intravenøst preparat. Injeksjonen kan administreres subkutan dersom preparat til intravenøs administrering ikke er tilgjengelig. Trykk forsiktig med en kompress på injeksjonsstedet etter injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor humane immunglobuliner, spesielt hos pasienter med antistoffer mot IgA.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Sørg for at Rhesonativ ikke administreres inn i en blodåre, på grunn av risiko for sjokk. Injeksjoner må administreres intramuskulært, og i den forbindelse må kanylens stempel trekkes tilbake før injeksjonen, for å sikre at nålen ikke har truffet en blodåre.

Ved postnatal bruk er preparatet beregnet til bruk hos moren. Det skal ikke gis til det nyfødte barnet.

Preparatet er hverken beregnet til bruk hos Rh(D)-positive personer eller hos personer som allerede er immunisert mot Rh(D)-antigen.

Pasienten bør observeres i minst 20 minutter etter administrering og i minst én time etter en utilsiktet intravenøs injeksjon.

Overfølsomhet

Virkelige overfølsomhetsreaksjoner er sjeldne, men allergiske responser på anti-D immunglobulin kan forekomme. Pasienten bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inklusive elveblest, generalisert urtikaria, sammensnøring i brystet, hvesing, hypotensjon og anafylaksi. Behandlingen som kreves er avhengig av egenskapene og intensiteten av bivirkningene.

Rhesonativ inneholder små mengder IgA. Selv om det har vært vellykket med bruk av anti-D immunglobulin hos utvalgte pasienter med IgA-mangel, har personer med IgA-mangel potensiale for å utvikle IgA-antistoffer og kan få anafylaktiske reaksjoner etter administrering av plasmaderiverte legemidler som inneholder IgA. Legen må derfor veie nytten av behandling med Rhesonativ opp mot mulig risiko for overfølsomhetsreaksjoner.

I sjeldne tilfeller kan humant anti-D immunglobulin inducere fall i blodtrykket med anafylaktisk reaksjon, selv hos pasienter som tidligere har tolerert behandling med humant immunglobulin.

Mistanke om allergiske eller anafylaktiske reaksjoner krever at injeksjonen avbrytes umiddelbart. Ved sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Hemolytiske reaksjoner

Pasienter som mottar uforlikelige transfusjoner og som får svært høye doser anti-D immunglobulin, bør overvåkes klinisk og ved hjelp av biologiske parametre pga. risiko for hemolytiske reaksjoner.

Tromboembolisme

Arterielle og venøse tromboemboliske hendelser inkludert hjerteinfarkt, slag, dyp venetrombose og lungeemboli, er forbundet med bruk av immunglobuliner. Selv om tromboemboliske hendelser ikke er observert for Rhesonativ, skal pasientene hydreres tilstrekkelig før bruk av immunglobuliner. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med eksisterende risikofaktorer for trombotiske hendelser (slik som, hypertensjon, diabetes mellitus og tidligere karsykdom eller trombotiske episoder, pasienter med ervervet eller arvelig trombosetendens, pasienter som er immobilisert i lengre perioder, pasienter med alvorlig hypovolemi, pasienter med sykdom som øker blodviskositeten), spesielt ved forskrivning av høye doser Rhesonativ.

Pasientene skal informeres om de første symptomene på tromboemboliske hendelser, inkludert kortpustethet, smerte og hevelse i en kroppsdelt, fokalnevrologisk defisitt og brystsmerte, og bør rådes til å kontakte lege umiddelbart ved utbrudd av symptomer.

Forstyrrelse av serologiske tester

Etter injeksjon av immunglobulin kan forbigående økning i ulike passivt tilførte antistoffer i pasientens blod resultere i falske positive resultater i serologiske tester.

Passiv overføring av antistoffer mot erytrocyttantigener, f.eks. A, B og D, kan påvirke enkelte serologiske tester for erytrocyttantistoffer, f.eks. antiglobulintest (Coombs test), spesielt hos Rh(D)-positive nyfødte der mødrene har fått antenatal profylakse.

Overvektige pasienter

På grunn av manglende effekt ved intramuskulær administrering, anbefales det å bruke et intravenøst anti-D preparat hos overvektige pasienter.

Overførbare agenser

Standardtiltak for å forebygge infeksjoner ved bruk av legemidler fremstilt fra humant blod eller plasma inkluderer utvelgelse av donorer, screening av hver enkelt tapping og plasmapooler for infeksjonsmarkører, og inklusjon av trinn i produksjonsprosessen som er effektive med hensyn til inaktivering/fjerning av virus. Til tross for dette kan en ikke fullstendig utelukke muligheten for overføring av infeksjonsagens når det gjelder legemidler fremstilt av humant blod og plasma. Dette gjelder også virus eller patogener som hittil er ukjent.

Tiltakene anses for å være effektive mot kappekledd virus som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV) og mot det ikke-kappekledd viruset HAV.

Tiltakene kan ha begrenset verdi mot ikke-kappekledd virus som parvovirus B19.

Det foreligger betryggende klinisk erfaring med hensyn til manglende overføring av hepatitt A- eller parvovirus B19 med immunglobuliner, og det antas også at antistoffinnholdet er en viktig medvirkende årsak til virussikkerheten.

Det anbefales på det sterkeste at hver gang Rhesonativ administreres til en pasient, skal preparatets navn og batchnummer noteres i pasientens journal for å ha et bindeledd mellom pasient og produktets batch.

Viktig informasjon om noen av innholdsstoffene i Rhesonativ

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml (625 IE), og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende, svekkede virusvaksiner

Aktiv immunisering med levende virusvaksiner (f.eks. meslinger, kuma eller røde hunder) bør utsettes i 3 måneder etter siste administrering av anti-D immunglobulin, fordi effekten av levende virusvaksiner kan være redusert.

Dersom anti-D immunglobulin må administreres i de første 2-4 ukene etter vaksinerings med levende virusvaksiner, kan effekten av en slik vaksinasjon være redusert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dette legemidlet er beregnet til bruk ved graviditet.

Amming

Dette legemidlet kan brukes under amming.

Immunglobuliner skilles ut i morsmelk. I kliniske studier ble det ikke rapportert legemiddelrelaterte bivirkninger hos barn av mer enn 450 mødre som fikk post partum administrering av Rhesonativ.

Fertilitet

Ingen dyrestudier med hensyn til fertilitet er utført med Rhesonativ. Klinisk erfaring med humant anti-D immunglobulin tyder imidlertid på at ingen skadelige effekter på fertiliteten bør forventes.

4.7 Påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rhesonativ har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og smerter i korsryggen kan forekomme.

I sjeldne tilfeller kan humane immunglobuliner forårsake et plutselig fall i blodtrykket og, i isolerte tilfeller, anafylaktisk sjokk, selv når pasienten ikke har vist overfølsomhet på foregående administrering.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet: hevelse, sårhet, rødme, indurasjon, lokal varme, kløe, blåmerker og utslett. Noen av disse reaksjonene kan forebygges ved å dele større doser over flere injeksjonssteder.

For sikkerhet med hensyn til overførbare agens, se pkt. 4.4.

Det finnes ingen robuste data med hensyn til bivirkningsfrekvenser i kliniske studier. Følgende bivirkninger er rapportert:

Tabellen under er i henhold til MedDRA organklasser (SOC og foretrukket termnivå). Frekvenser er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA organklasser	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organ	Hemolytisk reaksjon	ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon, overfølsomhet	ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	ikke kjent
Hjertesykdommer	Takykardi	ikke kjent
Karsykdommer	Hypotensjon	ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hvesing	ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast, kvalme	ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Hudreaksjon, erytem, kløe, pruritus, urtikaria	ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administreringsstedet.	Pyreksi, brystsmerte, malaise, frysninger, på injeksjonsstedet: opphovning, smerte, erytem, indurasjon, varme,	ikke kjent

MedDRA organklasser	Bivirkning	Frekvens
	utslett, kløe	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Konsekvensene av overdosering er ikke kjent. Pasienter som har fått en inkompatibel transfusjon og som får svært store doser med anti-D immunglobulin bør overvåkes klinisk og ved hjelp av biologiske parametre, på grunn av risikoen for hemolytisk reaksjon.

Hos andre Rh(D)-negative personer skal ikke overdosering føre til hyppigere eller mer intense bivirkninger enn ved vanlig dosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsera og immunglobuliner, spesifikke immunglobuliner: Ig mot Rh-immunisering, ATC-kode: J06B B01

Anti-D immunglobulin inneholder spesifikke antistoffer (IgG) mot D(Rh)-antigenet på humane erythrocytter.

Under graviditet, og spesielt ved fødselen, kan erythrocytter fra fosteret komme over i morens sirkulasjon. Når moren er Rh(D)-negativ og fosteret Rh(D)-positivt, kan moren bli immunisert mot Rh(D)-antigen og produsere anti-Rh(D)-antistoffer som passerer placenta og kan forårsake hemolytisk sykdom hos den nyfødte. Passiv immunisering med anti-D immunglobulin forhindrer Rh(D)-immunisering i mer enn 99 % av tilfellene, forutsatt at tilstrekkelig mengde anti-D immunglobulin administreres tidlig nok etter eksponering for Rh(D)-positive føtale erythrocytter.

Mekanismen for anti-D immunglobulinets hemming av immunisering mot Rh(D)-positive erythrocytter er ikke kjent. Hemmingen kan være relatert til fjerning av erythrocytter fra sirkulasjonen før de når immunkompetente steder, eller den kan forårsakes av mer komplekse mekanismer som involverer gjenkjenning av fremmede antigener og antigenpresentasjon på de riktige cellene på de riktige stedene i nærvær eller fravær av antistoff.

Studier hos pasienter med post partum-profylakse (studie 1-6) og hos pasienter med antenatal profylakse (studie 7)

Kliniske studier med Rhesonativ ble initiert med mål om å evaluere effekt og sikkerhet av preparatet. Følgende tabell gir en oversikt over de viktigste funnene med hensyn til effekt:

Studie ID	Indikasjon Antall pasienter	Rh-status Mor/Barn	Insidens av anti-D-antistoffer	Oppfølgings- tid
-----------	--------------------------------	-----------------------	-----------------------------------	---------------------

Studie ID	Indikasjon Antall pasienter	Rh-status Mor/Barn	Insidens av anti-D-antistoffer	Oppfølgings- tid
1	PPP, n = 1937	negativ/positiv	0,4 %	6 måneder
2	PPP, n = 2117 PPP, n = 723	negativ/positiv neste barn positivt	0,1 % 0,7 %	4-6 måneder ved neste graviditet eller fødsel
3	PPP, n = 917	negativ/positiv	0,3 %	6 måneder
4	PPP, n = 665	negativ/positiv	0,2 %	6 måneder
5	PPP, n = 608 ANP*, n = 103	negativ/positiv	0,3 % 0 %	6-8 måneder 8 måneder
6	PPP, n = 475	negativ/positiv	0 %	ikke rapportert
7	ANP* og PPP, n = 529	negativ/positiv	0,4 %	8 måneder

PPP: post partum profylakse; ANP: antenatal profylakse

*6-8 uker før forventet fødsel

En rimelig konklusjon fra disse studiene er at behandling med Rhesonativ gir effektiv anti-D-profylakse.

Studie med transfusjon av Rh-forlikelige blodkomponenter

Studie 8 evaluerte effekten av Rhesonativ hos 21 Rh-negative frivillige som fikk injeksjon med Rh-positive, ABO-kompatible føtale erythrocytter i mengder som tilsvarte 10 ml navlestrengsblod (1 tilfelle), 25 ml (10 tilfeller) og 50 ml (10 tilfeller). Etter 2-3 dager ble 260 µg Rhesonativ gitt intramuskulært. Seks måneder (i ett tilfelle ni måneder) etter studiestart ble det ikke funnet serologisk bevis for Rh-immunisering hos noen av personene. Seks måneder til 2,5 år senere fikk åtte personer fra 25 ml-gruppen og alle ti personene fra 50 ml-gruppen 5 ml Rh-positivt, ABO-kompatibelt navlestrengsblod. Etter 2-3 dager ble henholdsvis 260 og 333 µg Rhesonativ injisert. Etter ytterligere seks måneder (i ett tilfelle etter åtte måneder) ble ingen Rh-antistoffer funnet hos noen av personene.

Ut fra disse eksperimentelle dataene ble det konkludert med at Rh-profylakse oppnås med 10 µg immunglobulin anti-D per ml føtalt blod. Det ble konkludert med at ved Rh-immunisering forårsaket av føtomaternal blødning ved slutten av svangerskapet, forhindrer en dose på 260 µg Rhesonativ serologisk detekterbar Rh-immunisering hos minst 998 av 1000 Rh-negative mødre.

Farmakokinetiske studier med Rhesonativ

De grunnleggende farmakokinetiske egenskapene og omdanningsegenskapene til Rhesonativ ble observert hos femten Rh-gravide kvinner som fikk Rhesonativ intramuskulært 28 uker ut i svangerskapet. Dosene var 125 µg hos 8 og 250 µg hos 7 av kvinnene. I tillegg ble tre ikke-gravide Rh-negative kvinner gitt den minste dosen.

Den biologiske halveringstiden til anti-D IgG etter en intramuskulær injeksjon av 125 µg hos disse kvinnene stemte overens med hva som kunne forventes av litteraturen (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Humant anti-D immunglobulin til intramuskulær administrering absorberes sakte inn i mottakers sirkulasjon og når et maksimum etter 2–3 dager.

Humant anti-D immunglobulin har en halveringstid på ca. 3-4 uker. Denne halveringstiden kan variere fra pasient til pasient.

IgG og IgG-komplekser brytes ned i celler i det retikuloendoteliale system.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske sikkerhetsdata foreligger for anti-D-immunglobulin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Glysin
Natriumklorid
Natriumacetat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på forlikelighet.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Innholdet i en ampulle bør brukes umiddelbart etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar ampullen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Innenfor utløpsdatoen kan legemidlet oppbevares ved høyst 25 °C i opptil 1 måned uten å settes tilbake i kjøleskapet igjen, og skal kastes dersom det ikke brukes i denne perioden.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml og 2 ml oppløsning i ampuller (type I glass).

Pakningsstørrelser: 1x1 ml, 1x2 ml og 10x2 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Preparatet bør varmes opp til rom- eller kroppstemperatur før bruk.

Fargen kan variere fra fargeløs til svakt gul/lysebrun. Bruk ikke oppløsninger som er uklare eller har utfellinger.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Octapharma A.S
Industrivegen 23
NO-2069 Jessheim
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3798

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. september 1976

Dato for siste fornyelse: 01. januar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

15.07.2021