

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nenoxin 50 mikrogrammaa/annos nenäsumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi sumuteannos sisältää mometasonifuroaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mikrogrammaa vedetöntä mometasonifuroaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Tämä lääkevalmiste sisältää bentsalkoniumkloridia 0,02 mg per annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen viskoosinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nenoxin-nenäsumute on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 3-vuotiaille lapsille kausiluonteisen allergisen tai ympärivuotisen nuhan oireiden hoitoon.

Nenoxin-nenäsumute on tarkoitettu vähintään 18-vuotiaille aikuisille nenäpolyypin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Nenoxin-nenäsumutepumpun esivalmistelujen jälkeen jokaisessa suihkeessa on noin 100 mg mometasonifuroaattisuspensiota. Tämä sisältää mometasonifuroaattimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mikrogrammaa mometasonifuroaattia.

Annostus

Kausiluonteinen allerginen nuha tai ympärivuotinen nuha

Aikuiset (myös iäkkäät potilaat) ja vähintään 12-vuotiaat lapset: Tavallinen suositeltu annos on 2 suihketta (50 mikrogrammaa/suihke) kumpaankin sieraimen kerran päivässä (kokonaisannos 200 mikrogrammaa). Kun oireet on saatu hallintaan, tehokkaaksi ylläpitoannokseksi voi riittää yksi suihke kumpaankin sieraimen (kokonaisannos 100 mikrogrammaa). Jos oireet eivät pysy riittävästi hallinnassa, annos voidaan suurentaa enintään 4 suihkeeksi kumpaankin sieraimen kerran päivässä (kokonaisannos 400 mikrogrammaa). Kun oireet on saatu hallintaan, suositellaan annoksen pienentämistä.

3–11-vuotiaat lapset: Tavallinen suositeltu annos on yksi suihke (50 mikrogrammaa/suihke) kumpaankin sieraimen kerran päivässä (kokonaisannos 100 mikrogrammaa).

Mometasonifuroaatin vaikutus alkaa joissakin kausiluonteista allergista nuhaa sairastavissa potilaissa kliinisesti merkitsevästi 12 tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta. Kuitenkaan täyttää kliinistä

tehoa ei todennäköisesti saavuteta ensimmäisten 48 tunnin aikana. Siksi valmisteen säännöllinen käyttö on suositeltavaa täyden terapeutin hyödyn saavuttamiseksi.

Nenoxin-nenäsumutteen käyttö voi olla tarpeen aloittaa joitakin päiviä ennen arvioitua siitepölykauden alkua potilaille, joilla on ennestään keskivaikeita tai vaikeita kausiluonteisen allergisen nuhan oireita.

Nenän polyypitauti (polypoosi)

Tavallinen suositeltu aloitusannos polypoosin hoitoon on kaksi suihketta (50 mikrogrammaa/suihke) kumpaankin sieraimen kerran päivässä (kokonaisvuorokausiannos 200 mikrogrammaa). Jos oireita ei 5–6 viikon kuluttua ole saatu riittävästi hallintaan, voidaan annos nostaa kahteen suihkeeseen kumpaankin sieraimen kaksi kertaa päivässä (päivittäinen kokonaisannos 400 mikrogrammaa). Annos tulee säätää pienimpään annokseen, jolla oireet pysyvät tehokkaasti hallinnassa. Jos oireet eivät helpotu 5–6 viikossa, kun lääkettä otetaan kaksi kertaa päivässä, potilaan tila on arvioitava uudelleen ja hoitoa tarkistettava.

Mometasonifuroaattilla nenäpolyypin hoidossa tehdyt teho- ja turvallisuustutkimukset olivat kestoaltaan neljä kuukautta.

Pediatriset potilaat

Kausiluonteinen allerginen nuha ja ympärivuotinen nuha

Nenoxin-nenäsumutteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Nenän polyypitauti (polypoosi)

Nenoxin-nenäsumutteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Pulloa ravistetaan hyvin ennen ensimmäisen annoksen ottamista, ja pumppumeکانismi aktivoidaan painamalla sitä 10 kertaa (kunnes saadaan aikaan tasainen suihkepilvi).

Jos pumppua ei ole käytetty vähintään 14 päivään, tulee pumppua painaa 2 kertaa tasaisen suihkepilven aikaansaamiseksi ennen seuraavaa käyttökertaa.

Pulloa ravistetaan hyvin ennen jokaista käyttökertaa. Pullo hävitetään, kun siitä on otettu nimilipun mukainen määrä annoksia tai kahden kuukauden kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, mometasonifuroaatile, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Nenoxin-nenäsumutetta ei pidä käyttää potilaalle, jolla on hoitamaton paikallinen infektio nenän limakalvolla, esim. *herpes simplex*.

Koska kortikosteroidit hidastavat haavojen paranemista, niitä ei pitäisi käyttää ennen nenän paranemista potilaille, joille on äskettäin tehty nenäleikkaus tai joilla on tuore nenävamma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunosuppressio

Nenoxin-nenäsumutteen käytössä pitää noudattaa varovaisuutta tai mahdollisesti pidättäytyä kokonaan sen käytöstä, jos potilaalla on aktiivisessa vaiheessa oleva tai latentti hengityselinten tuberkuloottinen tulehdus tai hoitamaton sieni-, bakteri- tai systeeminen virusinfektio.

Kortikosteroidihoitoa saavaa potilasta, jonka immuunipuolustus on mahdollisesti heikentynyt, on varoitettava riskistä altistua tietyille tartuntataudeille (esim. vesirokko, tuhkarokko) ja korostettava hoitoon hakeutumisen tärkeyttä, jos altistuminen tapahtuu.

Nenään kohdistuvat paikalliset vaikutukset

Tutkimuksessa, jossa mometasonifuroaattinenäsumutetta annettiin ympärivuotista nuhaa sairastaville potilaille, ei havaittu nenän limakalvojen atrofiaa 12 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen. Mometasonifuroaatti näytti myös muuttavan nenän limakalvoa lähemmäksi normaalia histologista fenotyyppiä. Jos Nenoxinia käytetään useita kuukausia tai pitempään, potilaiden nenän limakalvo tulisi kuitenkin tutkia säännöllisesti mahdollisten muutosten varalta. Jos nenään tai nieluun kehittyy paikallinen sieni-infektio, Nenoxin-nenäsumutteen käyttö saattaa olla tarpeen keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito. Sitkeä nenänielun ärsytys voi vaatia Nenoxin-nenäsumutteen käytön lopettamisen.

Nenoxinia ei suositella potilaille, joilla on nenän väliseinän puhkeama (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa nenäverenvuotoa esiintyi mometasonifuroaattia saaneilla potilailla yleisemmin kuin lumevalmistetta saaneilla. Nenäverenvuoto oli yleensä lievää ja tyrehtyi itsestään (ks. kohta 4.8).

Nenoxin-nenäsumute sisältää bentsalkoniumkloridia 0,02 mg per annos. Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa ärsytystä tai nenän limakalvon turvotusta erityisesti pitkäaikaisessa käytössä.

Kortikosteroidien systeemiset vaikutukset

Intranasaaliset kortikosteroidit saattavat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja. Systeemisten vaikutusten esiintyminen on kuitenkin vähemmän todennäköistä kuin käytettäessä nieltäviä kortikosteroideja, ja ne voivat olla erilaisia eri potilailla ja eri kortikosteroidivalmisteilla. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän kaltaiset oireet, lisämunaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmin psykologiset tai käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset, kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivisuus (erityisesti lapsilla).

Joissakin tapauksissa on raportoitu silmänpaineen nousua intranasaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen (ks. kohta 4.8).

Potilasta, joka siirtyy pitkäaikaisesta systeemisesti vaikuttavasta kortikosteroidihoidosta Nenoxin-nenäsumutteen käyttöön, on seurattava huolellisesti. Systeemisen kortikosteroidihoidon lopettaminen voi aiheuttaa tällaiselle potilaalle lisämunaisten vajaatoimintaa useiden kuukausien ajaksi ennen kuin HPA-akselin toiminta palautuu ennalleen. Jos potilaalla ilmenee nenäoireiden lievittymisestä huolimatta lisämunaisten vajaatoiminnan merkkejä ja oireita tai vieroitusoireita (esim. nivel- ja/tai lihaskipua, väsymystä ja masennusta aluksi), systeemisten kortikosteroidien anto on aloitettava uudelleen, ja on ryhdyttävä muihin tarpeellisiin toimenpiteisiin. Lääkityksen vaihtuessa esiin voi tulla myös piileviä allergisia tiloja, kuten allerginen sidekalvotulehdus ja ekseema, jotka systeemisellä kortikosteroidihoidolla ovat tätä ennen pysyneet hallinnassa.

Hoito suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla voi johtaa kliinisesti merkittävään lisämunaisten toiminnan heikkenemiseen. Jos on viitteitä siitä, että on käytetty suositeltua suurempia annoksia, stressitilanteissa tai suunniteltujen leikkausten yhteydessä tulisi harkita lisänä systeemisten kortikosteroidien käyttöä.

Nenän polyypitauti (polypoosi)

Mometasonifuroaattinenäsumutteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu toispuolisten polyypien, kystiseen fibroosiin liittyvien polyypien eikä nenäontelon kokonaan tukkivien polyypien hoidossa.

Epätavalliset ja epämuotoiset toispuoleiset polyypit edellyttävät lisätutkimuksia, varsinkin jos niissä on todettavissa haavaumia tai verenvuotoa.

Vaikutus lapsipotilaiden kasvuun

On suositeltavaa, että pitkäaikaista intranasaalista kortikosteroidihoitoa saavan lapsen pituuskasvua seurataan säännöllisesti. Jos pituuskasvu hidastuu, hoito pitää arvioida uudelleen ja pyrkiä mahdollisuuksien mukaan vähentämään kortikosteroidiannosta pienimpään tehokkaaseen ylläpitoannokseen. Lisäksi on harkittava potilaan lähettämistä lastentautien erikoislääkärin hoitoon.

Muut kuin nenäoireet

Vaikka Nenoxin-nenäsumute pitää useimpien potilaiden nenäoireet hallinnassa, muut oireet, erityisesti silmäoireet, saattavat vaatia lisäksi jotakin muuta asianmukaista hoitoa.

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäytön CYP3A:n estäjien kuten kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa odotetaan suurentavan systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämän yhdistelmän käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten varalta.

(Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, samanaikainen käyttö systeemisten kortikosteroidien kanssa)

Loratadiinilla on tehty kliininen yhteisvaikutustutkimus. Yhteisvaikutuksia ei havaittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja mometasonifuroaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Muiden nenään annettavien kortikosteroidivalmisteiden tavoin Nenoxin-nenäsumutetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei äidin mahdollisesti saama hyöty ole äidille, sikiölle tai lapselle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi. Imeväistä, jonka äiti on saanut raskausaikana kortikosteroideja, on tarkkailtava huolellisesti mahdollisen lisämunuaisten vajaatoiminnan vuoksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö mometasonifuroaatti ihmisen rintamaitoon. Kuten muitakin nenään annettavia kortikosteroidivalmisteita käytettäessä, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Nenoxin-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Mometasonifuroaatin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mutta ei hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei tunnettuja.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa allergista nuhaa sairastavilla potilailla nenäverenvuoto tyrehtyi yleensä itsestään, oli vaikeusasteeltaan lievää ja sitä ilmeni yleisemmin tutkimuslääkeryhmässä kuin lumelääkettä saaneilla (5 %), mutta yhtä paljon tai vähemmän kuin vaikuttavaa vertailuainetta eli toista nenään annettavaa kortikosteroidia saaneilla (enintään 15 %). Kaikkia muita haittavaikutuksia havaittiin tutkimuslääkeryhmässä yhtä yleisesti kuin lumelääkettä saaneilla. Haittavaikutuksia esiintyi yhtä usein nenäpolyypin hoidon ja allergisen nuhan hoidon yhteydessä.

Intranasaaliset kortikosteroidit saattavat aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, etenkin jos niitä käytetään suurina annoksina pitkiä aikoja.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu hoitoon liittyvät haittavaikutukset ($\geq 1\%$), joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa allergista nuhaa tai nenän polyypitautia sairastavilla potilailla, sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa riippumatta käyttöaiheesta. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA elinjärjestelmäluokkien mukaan esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä käyttäen seuraavaa luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Markkinoille tulon jälkeisten haittavaikutusten esiintymistiheyden on arvioitu olevan ”tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)”.

Taulukko 1: Hoitoon liittyvät haittavaikutukset elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan raportoituna			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Infektiot		Nielutulehdus Ylähengitystieinfektio†	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, angioedeema, bronkospasmi ja hengenahdistus
Hermosto		Päänsärky	
Silmät			Glaukooma Silmänpaineen kohoaminen Kaihi Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto*	Nenäverenvuoto Nenän kirvely Nenän ärsytys Nenän haavaumat	Nenän väliseinän perforaatio
Ruoansulatuselimistö		Nielun ärsytys*	Maku- ja hajuaistin häiriöt

* raportoitu nenän polyypitautin hoidossa annoksella 2 x/vrk

† raportoitu melko harvinaisena nenän polyypitautin hoidossa annoksella 2 x/vrk.

Pediatriset potilaat

Lapsilla raportoituja haittavaikutuksia, kuten nenäverenvuotoa (6 %), päänsärkyä (3 %), nenän ärsytystä (2 %) ja aivastelua (2 %), esiintyi kliinisissä tutkimuksissa yhtä yleisesti kuin lumelääkityksen aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Inhalaationa tai suun kautta otetut liian suuret kortikosteroidiannokset voivat heikentää HPA-akselin toimintaa.

Hoito

Koska Nenoxin-nenäsumutteen systeeminen biologinen hyötyosuus on < 1 %, yliannostusta ei todennäköisesti tarvitse hoitaa muuten kuin potilasta tarkkailemalla ja aloittamalla hoito uudelleen lääkärin määräämällä annostuksella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Nenän tukkoisuutta lievittävät paikallisvalmisteet, kortikosteroidit, ATC-koodi: R01A D09

Vaikutusmekanismi

Mometasonifuroaatti on topikaalinen glukokortikosteroidi, jolla on paikallisia anti-inflammatorisia ominaisuuksia annoksilla, jotka eivät ole systeemisesti vaikuttavia.

Mometasonifuroaatin antiallergiset ja anti-inflammatoriset vaikutukset perustuvat todennäköisesti pitkälti sen kykyyn estää allergisten reaktioiden välittäjäaineiden vapautuminen. Mometasonifuroaatti estää allergisilla potilailla merkittävästi leukotrieenien vapautumista leukosyyteistä.

Mometasonifuroaatin on osoitettu soluviljelmässä estävän voimakkaasti IL-1:n, IL-5:n, IL-6:n ja TNF α :n synteesiä ja vapautumista. Se on myös tehokas leukotrieenituotannon inhibiittori. Lisäksi se estää voimakkaasti CD4⁺-T-soluissa tapahtuvaa Th2-sytokiinien IL-4:n ja IL-5:n tuotantoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Nenänsisäisissä antigeenialtistustutkimuksissa mometasonifuroaatilla on osoitettu olevan anti-inflammatorinen vaikutus sekä välittömässä että viivästyneissä allergisissa vasteissa. Tämä on todettu histamiini- ja eosinofiiliaktiivisuuden heikentymisenä (lumelääkkeeseen verrattuna) ja eosinofiilien, neutrofiilien ja epiteelisolujen adheesioproteiinien vähenemisenä (lähtötason verrattuna).

28 %:lle kausiluonteista allergista nuhaa sairastavista potilaista mometasonifuroaattinenässumutteen kliinisesti merkittävä vaikutus ilmaantui 12 tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta. Mediaaniaika (50 %) oireiden helpottumisen alkamiseen oli 35,9 tuntia.

Pediatriset potilaat

Lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa lapsipotilaille (n = 49 / ryhmä) annettiin mometasonifuroaattia 100 mikrogrammaa päivässä vuoden ajan, ei havaittu pituuskasvun hidastumista.

Mometasonifuroaatin turvallisuudesta ja tehosta 3–5-vuotiaille lapsille on vähän tietoa, eikä sopivaa annostasoa voida määrittää.

Tutkimuksessa, jossa 48 iältään 3–5-vuotiasta lasta sai mometasonifuroaattia intranasalisesti 50, 100 tai 200 mikrogrammaa/vrk 14 päivän ajan, tetrakosaktidistimulaatiotestissä vasteena ei havaittu merkittävää eroa plasman kortisolipitoisuuden keskimääräisessä muutoksessa lumelääkkeeseen verrattuna.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Nenoxin-nässumutteen ja valmisteen muiden kaupanimien käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien kausiluonteisen ja ympärivuotisen allergisen nuhan hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Vesipohjaisena nenässumutteena annetun mometasonifuroaatin systeeminen biologinen hyötyosuus plasmassa on < 1 % käytettäessä herkkää testimenetelmää (kvantitoiminnin alaraja 0,25 pg/ml).

Jakautuminen

Ei oleellinen, sillä nenään annettu mometasoni imeytyy huonosti.

Biotransformaatio

Mahdollisesti nielty ja imeytyvä pieni lääkemäärä käy maksassa läpi laajan alkureitin aineenvaihdunnan.

Eliminaatio

Imeytynyt mometasonifuroaatti metaboloituu voimakkaasti, ja metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eryteisesti mometasonifuroaattista johtuvia toksisia vaikutuksia ei ole osoitettu. Kaikki havaitut vaikutukset ovat tyypillisiä tälle lääkeaineryhmälle ja liittyvät glukokortikoidien farmakologisiin ominaisuuksiin.

Prekliiniset tutkimukset osoittavat, ettei mometasonifuroaattilla ole androgeenistä, antiandrogeenistä, estrogeenistä eikä antiestrogeenistä vaikutusta, mutta sillä on muiden glukokortikoidien tavoin jonkin verran antiuterotrofista vaikutusta ja se hidastaa kohdunsuun avautumista eläimillä suurina (56 mg/kg/vrk ja 280 mg/kg/vrk) suun kautta annettavina annoksina.

Muiden glukokortikoidien tavoin mometasonifuroaattilla oli suurina pitoisuuksina klastogeeninen vaikutus *in vitro*. Terapeuttisesti oleellisia annoksia käytettäessä ei kuitenkaan ole odotettavissa mutageenisia vaikutuksia. Lisääntymistutkimuksissa ihon alle annettu 15 mikrogrammaa/kg mometasonifuroaattia pidensi tiineyttä sekä pitkitti ja vaikeutti synnytystä, mihin liittyi jälkeläisten

eloonjäännin heikkeneminen ja painon aleneminen tai painokehityksen hidastuminen. Mometasonifuroaatti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen.

Muiden glukokortikoidien tavoin mometasonifuroaatti vaikuttaa teratogeenisesti jyrsijöihin ja kaniineihin. Sen on huomattu aiheuttavan napatyrän rotille, suulakihalkion hiirille ja sappirakon ageneesin, napatyrän ja etukäpälien koukistumista kaniineille. Mometasonifuroaatti vähensi myös eläinten tiineydenaikaista painonnousua ja vaikutti sikiön kasvuun (sikiön paino aleni ja/tai luutumisen hidastui) rotilla, kaniineilla ja hiirillä sekä heikensi jälkeläisten eloonjääntä hiirillä.

Inhaloitavan mometasonifuroaatin (aerosoli, jossa on CFC-yhdisteitä ponnekaasuna ja pinta-aktiivisena aineena) karsinogeenisuutta on tutkittu hiirillä ja rotilla 0,25–2,0 mikrogrammaa/l:n pitoisuuksina kahden vuoden pituisissa tutkimuksissa. Tutkimuksessa havaittiin tyypillisiä glukokortikoidivaikutuksia, mukaan lukien useita ei-neoplastisia leesioita. Yhdessäkään kasvaintyyppissä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää annos-vastesuhdetta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Glyseroli
Polysorbaatti 80
Mikrokiteinen selluloosa ja karmelloosinatrium
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.
Käytettävä kahden kuukauden kuluessa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Nenoxin-nenäsumute on pakattu valkoiseen HDPE-muovipulloon, jossa on 10 g (sisältää 60 annosta), 16 g (sisältää 120 annosta) tai 18 g (sisältää 140 annosta) lääkevalmistetta. Pullossa on PP/PE-muovista valmistettu annospumppu sekä polypropeeninen nenäappikaattori ja suojakorkki.

Pakkauskoot: 10 g, 16 g tai 18 g: 1 pullo, ja 2 x 18 g: 2 pulloa.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Verman Ab
PL 164
01511 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30682

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.5.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.5.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.8.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Nenoxin 50 mikrogram/dos nässpray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En spraydos innehåller mometasonfuroatmonohydrat motsvarande 50 mikrogram vattenfri mometasonfuroat.

Hjälpämne med känd effekt: Detta läkemedel innehåller 0,02 mg bensalkoniumklorid per dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Nässpray, suspension.

Vit eller benvit viskös suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nenoxin nässpray är avsett för vuxna och barn 3 år och äldre för behandling av symtom vid säsongsbunden allergisk eller perenn rinit.

Nenoxin nässpray är avsett för behandling av näspolyper hos vuxna 18 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Efter att pumpen på Nenoxin nässpray har förberetts för användning, avger varje sprayning ungefär 100 mg mometasonfuroatsuspension. Detta innehåller mometasonfuroatmonohydrat motsvarande 50 mikrogram mometasonfuroat.

Dosering

Säsongsbunden allergisk rinit eller perenn rinit

Vuxna (inklusive äldre patienter) och barn 12 år och äldre: Vanlig rekommenderad dos är 2 sprayningar (50 mikrogram/sprayning) i vardera näsborren en gång dagligen (sammanlagd dos 200 mikrogram). När symtomen är under kontroll, kan en sprayning i vardera näsborren (sammanlagd dos 100 mikrogram) vara en tillräcklig underhållsdos. Om symtomen inte kan kontrolleras tillräckligt, kan dosen ökas till en högsta daglig dos på 4 sprayningar i vardera näsborren en gång dagligen (sammanlagd dos 400 mikrogram). En minskning av dosen rekommenderas när symtomen är under kontroll.

Barn i åldern 3 till 11 år: Vanlig rekommenderad dos är en sprayning (50 mikrogram/sprayning) i vardera näsborren en gång dagligen (sammanlagd dos 100 mikrogram).

Hos vissa patienter med säsongsbunden allergisk rinit erhålls en kliniskt signifikant effekt inom 12 timmar efter den första dosen av mometasonfuroat. Det är dock osannolikt att full klinisk effekt

uppnås under de första 48 timmarna. Därför rekommenderas regelbunden användning för att uppnå full terapeutisk effekt.

Bland patienter som tidigare haft måttliga till svåra symtom på säsongsbunden allergisk rinit, kan behandling med Nenoxin behöva initieras några dagar före förväntad start av pollensäsongen.

Näspolyper (polypos)

Vanlig rekommenderad startdos vid behandling av polypos är två sprayningar (50 mikrogram/sprayning) i vardera näsborren en gång dagligen (sammanlagd dygnsdos 200 mikrogram). Om symtomen inte kan kontrolleras tillräckligt efter 5 till 6 veckor, kan dosen ökas till två sprayningar i vardera näsborren två gånger dagligen (sammanlagd dygnsdos 400 mikrogram). Dosen ska titreras till den lägsta dos där adekvat kontroll av symtom bibehålls. Om ingen symtomförbättring ses efter 5 till 6 veckors behandling med dosering två gånger dagligen, ska patienten utredas igen och behandlingsstrategin omprövas.

Studier avseende effekt och säkerhet för mometasonfuroat för behandling av näspolyper pågick under fyra månader.

Pediatrisk population

Säsongsbunden allergisk rinit och perenn rinit

Säkerhet och effekt för Nenoxin nässpray för behandling av barn under 3 år har inte fastställts.

Näspolyper (polypos)

Säkerhet och effekt för Nenoxin nässpray för behandling av barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Administreringssätt

Före administrering av den första dosen ska flaskan skakas noggrant och pumpmekanismen aktiveras genom att pumpa 10 gånger (tills pumpen avger en jämn spray).

Om pumpen inte använts under 14 dagar eller längre, ska den tryckas igång igen med två pumpningar tills man ser en jämn spray, innan nästa användning.

Flaskan ska skakas väl före varje användning. Flaskan ska kasseras efter att det på etiketten angivna antalet doser har getts eller 2 månader efter första användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mometasonfuroat, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Nenoxin nässpray ska inte användas till patienter med obehandlad lokal infektion i nässlemhinnan, t.ex. *herpes simplex*.

Eftersom kortikosteroider fördröjer sår läkningen ska patienter som nyligen genomgått näsoperation eller har en ny nässkada inte använda kortikosteroider förrän läkning har skett.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunsuppression

Nenoxin nässpray ska användas med försiktighet eller eventuellt inte användas alls hos patienter med aktiva eller latent tuberkulösa infektioner i andningsorganen eller obehandlade svamp-, bakterie-, eller systemiska virusinfektioner.

Patienter som behandlas med kortikosteroider och som kan ha nedsatt immunförsvar ska uppmärksammas på risken för att exponeras för vissa infektionssjukdomar (t.ex. vattkoppor, mässling) och betydelsen av att uppsöka vård om en sådan exponering uppträder.

Lokala nasala effekter

I en studie där mometasonfuroatnässpray administrerades till patienter med perenn rinit observerades ingen atrofi i nässlemhinnan efter 12 månaders behandling. Mometasonfuroat verkade också återställa nässlemhinnan närmare den normala histologiska fenotypen. Dock ska patienter som använder Nenoxin nässpray under perioder på flera månader eller ännu längre regelbundet undersökas med avseende på eventuella förändringar i nässlemhinnan. Om lokal svampinfektion i näsa eller svalg uppträder kan man behöva avbryta behandlingen med Nenoxin nässpray och påbörja lämplig behandling. Ihållande irritation i näsa och svalg kan vara skäl till att avbryta behandlingen med Nenoxin nässpray.

Nenoxin rekommenderas inte till patienter med perforation i nässkiljeväggen (se avsnitt 4.8).

I kliniska studier förekom epistaxis oftare hos patienter behandlade med mometasonfuroat än hos patienter behandlade med placebo. Näsblödningen var vanligen mild och försvann spontant (se avsnitt 4.8).

Nenoxin nässpray innehåller 0,02 mg bensalkoniumklorid per dos. Bensalkoniumklorid kan orsaka irritation och svullnad inuti näsan, särskilt vid längre tids användning av läkemedlet.

Systempåverkan med kortikosteroider

Systempåverkan kan förekomma med intranasala kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Systempåverkan är dock mindre sannolik än vid användning av perorala kortikosteroider och denna påverkan kan variera mellan olika patienter och olika kortikosteroidpreparat. Eventuella systembiverkningar kan inkludera Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

Efter användning av intranasala kortikosteroider har fall av ökat intraokulärt tryck rapporterats (se avsnitt 4.8).

Det krävs noggrann övervakning när patienter överförs från långtidsbehandling med systemiskt aktiva kortikosteroider till Nenoxin nässpray. Utsättning av systemiska kortikosteroider hos sådana patienter kan resultera i binjureshypofunktion under flera månader tills HPA-axelns funktion återställts. Om dessa patienter visar tecken och symtom på binjureshypofunktion eller utsättningssymtom (t.ex. led- och/eller muskelvärk, utmattning och initial depression) trots lindring av nasala symtom, ska systemisk kortikosteroidadministrering återupptas och andra adekvata åtgärder vidtas. Vid byte av läkemedelsbehandling kan även underliggande allergiska tillstånd som allergisk konjunktivit och eksem framträda som tidigare varit under kontroll med systemisk kortikosteroidbehandling.

Behandling med högre doser än de rekommenderade kan resultera i kliniskt signifikant binjuresuppression. Om det finns evidens för att högre doser än den rekommenderade dosen har använts ska tillägg av systemisk kortikosteroidbehandling övervägas under perioder av stress eller elektiv kirurgi.

Näspolyper (polypos)

Säkerhet och effekt för mometasonfuroatnässpray har inte studerats vid behandling av unilaterala polyper, polyper i samband med cystisk fibros eller polyper som helt blockerar näshålorna.

Unilaterala polyper som är ovanliga eller oregelbundna till utseendet, speciellt om de är såriga eller blöder, ska utvärderas ytterligare.

Effekt på tillväxten hos barn

Det rekommenderas att regelbundet kontrollera längden hos barn som under lång tid behandlas med nasala kortikosteroider. Om tillväxttakten avtar, ska behandlingen ses över med avsikt att, om möjligt, reducera kortikosteroiddosen till den lägsta dos där effektiv kontroll av symtom upprätthålls. Dessutom ska det övervägas att remittera patienten till en barnläkare.

Icke-nasala effekter

Även om Nenoxin nässpray kontrollerar nässymtomen hos flertalet patienter, kan samtidig användning av annan lämplig behandling ge ytterligare lindring av andra symtom, i synnerhet ögonsymtom.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker till synrubbingarna. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati, som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombination med CYP3A-hämmare, t.ex. läkemedel som innehåller kobicistat, förväntas öka risken för systembiverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

(Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet, samtidig användning med systemiskt aktiva kortikosteroider)

En klinisk interaktionsstudie med loratadin har utförts. Inga interaktioner observerades.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av mometasonfuroat hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som för andra nasala kortikosteroidläkemedel ska Nenoxin nässpray inte användas under graviditet om inte den förväntade nyttan för modern uppväger den potentiella risken för modern, fostret eller barnet. Spädbarn vars mödrar erhållit kortikosteroider under graviditeten ska noga observeras med avseende på hypoadrenalism.

Amning

Det är okänt om mometasonfuroat utsöndras i bröstmjolk. Som för andra nasala kortikosteroidläkemedel måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Nenoxin nässpray efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det saknas kliniska data på effekten av mometasonfuroat på fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet men ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga kända.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Epistaxis var i regel övergående och av mild svårighetsgrad och inträffade med högre frekvens i gruppen som fick studieläkemedel jämfört med placebo (5 %), men i jämförbar eller lägre frekvens jämfört med de studerade aktiva kontrollerna av nasala kortikosteroider (upp till 15 %), rapporterade i kliniska studier för allergisk rinit. Frekvensen av alla andra biverkningar var jämförbar med placebo. Biverkningar förekom lika ofta i samband med behandling av näspolyper och behandling av allergisk rinit.

Systemeffekter av nasala kortikosteroider kan förekomma, speciellt när de förskrivs i höga doser under lång tid.

Tabell över biverkningar

Behandlingsrelaterade biverkningar ($\geq 1\%$) rapporterade i kliniska prövningar hos patienter med allergisk rinit eller näspolyper och under marknadsföringen oavsett indikation visas i tabell 1. Biverkningar listas enligt MedDRA-klassificering av organsystem och frekvens enligt följande klassificering: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). De biverkningar som rapporterats under marknadsföringen anses vara av frekvensen "ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)".

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterade enligt organsystemklass och frekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Faryngit Övre luftvägsinfektion†	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner, angioödem, bronkospasm och dyspné
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	
Ögon			Glaukom Ökat intraokulärt tryck Katarakt Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis*	Epistaxis Sveda i näsan Irritation i näsan Sår i näsan	Perforation av nässkiljeväggen
Magtarmkanalen		Irritation i svalget*	Förändrat smak- och luktsinne

* rapporterad vid dosering två gånger dagligen för näspolyper

† rapporterad med frekvensen mindre vanlig vid dosering två gånger dagligen för näspolyper.

Pediatrik population

Hos den pediatrika populationen var den rapporterade biverkningsfrekvensen i kliniska studier, t.ex. för epistaxis (6 %), huvudvärk (3 %), nasal irritation (2 %) och nysning (2 %), jämförbar med den för placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Inhalation eller peroral tillförsel av för höga doser av kortikosteroider kan leda till suppression av HPA-axelns funktion.

Behandling

Eftersom den systemiska biotillgängligheten för Nenoxin är <1 % är det osannolikt att överdosering kräver någon behandling förutom observation, varefter behandlingen återinsätts med den dos som ordinerats av läkaren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Avsvällande och övriga medel för lokal behandling vid nässjukdomar, kortikosteroider, ATC-kod: R01A D09

Verkningsmekanism

Mometasonfuroat är en topikal glukokortikosteroid med lokala antiinflammatoriska egenskaper vid doser som inte är systemiskt aktiva.

De antiallergiska och antiinflammatoriska egenskaperna hos mometasonfuroat beror troligen till stor del på dess förmåga att hämma frisättningen av ämnen som förmedlar allergiska reaktioner. Mometasonfuroat har en signifikant hämmande effekt på frisättningen av leukotriener från leukocyter hos allergiska patienter.

I cellkultur hämmar mometasonfuroat mycket potent syntesen och frisättningen av IL-1, IL-5, IL-6 och TNF α . Det är också en potent inhibitor av leukotrienproduktion. Dessutom är det en kraftig inhibitor av produktionen av Th2-cytokinerna IL-4 och IL-5 i CD4⁺-T-celler.

Farmakodynamisk effekt

I intranasala antigenexponeringsstudier har mometasonfuroat visats ha en antiinflammatorisk effekt vid både direkta och fördröjda allergisvar. Detta har visats med minskningar (jämfört med placebo) i histamin- och eosinofilaktivitet och minskning (jämfört med utgångsläget) av eosinofiler, neutrofiler och epitelcellers adhesionsproteiner.

Mometasonfuroatnässpray visade en kliniskt signifikant effekt inom 12 timmar efter den första dosen hos 28 % av patienter med säsongsbunden allergisk rinit. Mediantiden till insättande av symtomlindring (50 %) var 35,9 timmar.

Pediatrik population

I en placebokontrollerad klinisk studie på pediatrika patienter (n = 49 / grupp) som fick 100 mikrogram mometasonfuroat dagligen i ett år, sågs ingen minskning av längdtillväxt.

Data avseende säkerhet och effekt av mometasonfuroat hos barn i åldern 3 till 5 år är begränsade och lämpliga dosnivåer kan inte fastställas.

I en studie på 48 barn i åldern 3 till 5 år som behandlats intranasalt med mometasonfuroat med 50, 100 eller 200 mikrogram/dag i 14 dagar, sågs ingen signifikant skillnad jämfört med placebo i genomsnittlig förändring av plasmakortisolnivå som svar på tetrakosaktidstimuleringstest.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Nenoxin nässpray och övriga handelsnamn för alla grupper av den pediatrika populationen för säsongsbunden och perenn allergisk rinit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mometasonfuroat administrerat som vattenbaserad nässpray har en systemisk biotillgänglighet på <1 % i plasma, vid användning av en känslig analysmetod med en nedre kvantifieringsgräns på 0,25 pg/ml.

Distribution

Ej relevant eftersom mometason absorberas dåligt från näsan.

Metabolism

Den lilla mängd som eventuellt sväljs och absorberas genomgår omfattande förstapassagemetabolism i levern.

Eliminering

Absorberad mometasonfuroat genomgår en omfattande metabolism och metaboliterna utsöndras i urin och galla.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga toxiska effekter som är unika för exponering av mometasonfuroat visades. Alla observerade effekter är typiska för denna läkemedelsgrupp och är relaterade till de farmakologiska effekterna av glukokortikoider.

Prekliniska studier visar att mometasonfuroat saknar androgen, antiandrogen, östrogen och antiöstrogen aktivitet, men i likhet med andra glukokortikoider, uppvisar det en viss antiuterotrofisk effekt och fördröjer öppnande av livmodermunnen hos djur vid höga orala doser på 56 mg/kg/dag och 280 mg/kg/dag.

I likhet med andra glukokortikoider visade mometasonfuroat en klastogen potential *in vitro* vid höga koncentrationer. Däremot kan inga mutagena effekter förväntas vid terapeutiskt relevanta doser. Studier avseende reproduktionseffekter med subkutan mometasonfuroat, på 15 mikrogram/kg visade förlängd dräktighet och längre och svårare förlossning med en minskning av antalet överlevande och minskning av kroppsvikt eller minskad viktökning hos avkomman. Mometasonfuroat påverkade inte fertiliteten.

Liksom andra glukokortikoider framkallar mometasonfuroat fosterskador hos gnagare och kaniner. Det har visats orsaka navelbräck hos råttor, gomspalt hos möss och gallblåseagenes, navelbräck och böjda framtassar hos kaniner. Mometasonfuroat orsakade också minskad viktökning under dräktigheten, effekt på fostertillväxt (lägre fostervikt och/eller försenad benbildning) hos råttor, kaniner och möss, samt en reducerad överlevnad för avkomman hos möss.

Den karcinogena potentialen hos inhalerat mometasonfuroat (aerosol med CFC-drivmedel och surfaktant) i koncentrationer mellan 0,25 och 2,0 mikrogram/l studerades i 2 år långa studier på möss och råttor. Typiska glukokortikoidrelaterade effekter, inklusive flera icke-neoplastiska skador observerades. Ingen tumörtyp uppvisade något statistiskt signifikant dos-responsförhållande.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Glycerol
Polysorbat 80
Mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.
Används inom två månader efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Nenoxin nässpray är förpackat i en vit HDPE-plastflaska med 10 g (innehåller 60 doser), 16 g (innehåller 120 doser) eller 18 g (innehåller 140 doser) läkemedel. Flaskan är försedd med en dospump av PP/PE-plast, en näsapplicator av polypropen och ett skyddslock.

Förpackningsstorlekar: 10 g, 16 g eller 18 g: 1 flaska och 2 x 18 g: 2 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oy Verman Ab
PB 164
01511 Vanda

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30682

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.5.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 5.5.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.8.2022