

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Soolantra 10 mg/g emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma emulsiovoidetta sisältää 10 mg ivermektiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi gramma emulsiovoidetta sisältää 35 mg setyylialkoholia, 25 mg stearyylialkoholia, 2 mg metyyli parahydroksibentsoattia (E218), 1 mg propyyli parahydroksibentsoattia (E216) ja 20 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide.

Valkoinen tai kellertävä hydrofiilinen emulsiovoide.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Soolantra on tarkoitettu ruusufinnin tulehduksellisten (papulopustulaaristen) leesioden paikallishoitoon aikuisille potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Levitetään kerran päivässä enintään 4 kuukauden ajan. Soolantraa pitäisi käyttää päivittäin hoitajakson ajan. Hoitajakso voidaan uusida. Soolantraa voidaan käyttää monoterapiana tai yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 5.1).

Jos paranemista ei havaita 3 kuukauden hoidon jälkeen, hoito pitää lopettaa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Käytetään varoen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iäkkäille ei ole tarpeen (ks. myös kohta 4.8).

Pediatriiset potilaat

Soolantran turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Käytetään vain iholle.

Herneen kokoinen määrä lääkevalmistetta annostellaan kullekin kasvojen viidelle alueelle: otsa, leuka, nenä ja kumpikin poski. Lääke levitetään ohuelti koko kasvoille välttämällä sen joutumista silmiin, huulille ja limakalvoille.

Soolantraa käytetään vain kasvoille.

Kädet pitää pestä lääkkeen levittämisen jälkeen.

Kosmeettisia tuotteita voi levittää sen jälkeen, kun lääke on kuivunut.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruusufinni voi tilapäisesti pahentua. Tilanne tavallisesti lievittyy viikon kuluessa, kun hoitoa jatketaan, kuten voi olettaa, kun kyseessä on kuolevien Demodex-punkkien aiheuttama reaktio.

Jos tauti pahenee huomattavasti tai tulee voimakas ihoreaktio, hoito pitää lopettaa.

Soolantraa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Tämä lääkevalmiste sisältää:

- setyylialkoholia ja stearyylialkoholia, jotka voivat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa),
- metyyli parahydroksibentsoaattia (E218) ja propyyli parahydroksibentsoaattia (E216), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä),
- ja propyleeniglykolia, joka voi aiheuttaa ihoärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.2 Biotransformaatio).

In vitro -tutkimusten perusteella ivermektiini metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymijärjestelmän kautta. Sen vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa, kun ivermektiiniä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4 -estäjien kanssa, koska pitoisuus plasmassa voi suurentua merkitsevästi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja ivermektiinin paikallisesta käytöstä raskaana oleville naisille. Lisääntymistoksisuutta selvittävät tutkimukset ovat osoittaneet, että suun kautta annettu ivermektiini on teratogeeninen rotilla ja kaneilla (ks. kohta 5.3), mutta koska systeemialtistus on vähäinen käytettäessä valmistetta paikallisesti suositelluilla annoksilla, sikiöön kohdistuvien haittojen todennäköisyys ihmisellä on pieni. Soolantraa ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

Imetys

Suun kautta otettu ivermektiini erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä pitoisuuksina. Paikallisen käytön jälkeen tapahtuvaa erittymistä ihmisen rintamaitoon ei ole tutkittu. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet ivermektiinin erittyvän rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Soolantra-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoa ivermektiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ihmisellä ei ole saatavilla. Rotilla ivermektiinihoidolla ei ollut vaikutusta paritteluun tai hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Soolantralla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat polttava tunne iholla, ihoärsytys, kutina ja kuiva iho, mitä kaikkia esiintyi korkeintaan 1 %:lla potilaista, joita hoidettiin lääkevalmisteella kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, ja tavallisesti ne lievittyvät, kun hoitoa jatketaan. Turvallisuuden suhteen ei ollut merkittäviä eroja 18 - 65 -vuotaiden ja ≥ 65 -vuotiaiden henkilöiden välillä.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) (ks. Taulukko 1).

Taulukko 1 – Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Polttava tunne iholla
	Melko harvinainen	Ihoärsytys, kutina, kuiva iho Ruusufinnin pakeneminen*
	Tuntematon	Eryteema, kosketusihottuma (allerginen tai ärsytysihottuma), kasvojen turvotus
Tutkimukset	Tuntematon	Kohonneet transaminaasit*

* Raportoitu myyntiluvan jälkeisessä haittavaikutusseurannassa

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Soolantran yliannostuksesta ei ole ilmoituksia.

Kun eläimille tarkoitettua ivermektiinä on annettu ihmiselle vahingossa tai määrinä, jotka aiheuttavat huomattavan altistuksen, joko suun kautta, hengitettynä, injektiona tai ihoaltistuksen kautta, seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu useimmin: ihottuma, edeema, päänsärky, huimaus, heikotus, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Muita ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat: kouristukset, ataksia, hengenahdistus, vatsakipu, tuntohäiriöt, urtikaria ja kosketusihottuma.

Vahingossa tapahtuneen nielemisen jälkeen tukihoidon, jos tarpeen, pitää kuulua parenteraalinen nesteytys ja elektrolyytit, hengityksen tuki (happi ja mekaaninen ventilaatio, jos tarpeen) ja verenpainetta kohottavia aineita, jos on huomattava hypotensio. Oksennuttaminen ja/tai mahanhuuhtelu mahdollisimman pian, ja sen

jälkeen puhdistava ja muu tavanomainen myrkytyksen hoito voi olla aiheellista jos on tarpeen estää niellyn aineen imeytyminen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautien lääkkeet, muut ihotautilääkkeet, ATC-koodi: D11AX22

Vaikutusmekanismi

Ivermektiini kuuluu avermektiineihin. Avermektiini vaikuttaa anti-inflammatorisesti estämällä lipopolysakkaridien indusoimaa tulehduksellisten sytokiinien tuotantoa. Iholle käytetyn ivermektiinin anti-inflammatoriset vaikutukset on havaittu ihotulehduksen eläinmalleissa. Ivermektiini myös tappaa loisia, pääasiassa sitoutumalla selektiivisesti ja suurella affiniteetilla glutamaatti-välitteisiin kloridikanaviin, joita on selkärangattomien hermo- ja lihassoluissa. Soolantran vaikutusmekanismia ruusufinnin tulehduksellisten leesioden hoidossa ei tiedetä, mutta se voi liittyä ivermektiinin tulehdusta vähentäviin vaikutuksiin sekä siihen, että se tappaa Demodex-punkkeja, joiden on raportoitu olevan yksi ihon tulehdukseen liittyvä tekijä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran päivässä ennen nukkumaanmenoa levitetyn Soolantran tehoa ruusufinnin aiheuttamien tulehduksellisten leesioden hoidossa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokeutetussa, vehikkeli-kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joiden asetelmat olivat identtisiä. Tutkimuksissa oli 1371 vähintään 18 vuoden ikäistä henkilöä, joita hoidettiin kerran päivässä 12 viikon ajan Soolantralla tai vehikkelillä.

Tutkimushenkilöistä 96 % oli valkoihoisia ja 67 % naisia. Arvioituna 5-pisteisellä tutkijan arviointiasteikolla (Investigator Global Assessment, IGA), 79 %:lla henkilöistä tauti oli lähtötilanteessa keskivaikea (IGA=3) ja 21 %:lla vaikea (IGA= 4).

Yhdistetyt ensisijaiset päätetapahtumat molemmissa kliinisissä tutkimuksissa olivat onnistuneiden hoitotulosten määrä IGA-asteikolla arvioituna (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka arvioitiin oireettomiksi tai lähes oireettomiksi tutkimuksen viikolla 12) ja absoluuttinen tulehduksellisten leesioden määrän muutos lähtötilanteesta. IGA -asteikko on määritelty seuraavasti:

Taulukko 2: Tutkijan arviointiasteikko, Investigator Global Assessment (IGA)

Aste	Pisteytys	Kliininen kuvaus
Oireeton	0	Ei tulehduksellisia leesioita, ei punoitusta
Lähes oireeton	1	Hyvin vähän pieniä papuloita/pustuloita, hyvin lievä punoitus
Lievä	2	Vähän papuloita/pustuloita, lievä punoitus
Keskivaikea	3	Useita pieniä tai suuria papuloita/pustuloita, keskivaikea punoitus
Vaikea	4	Paljon pieniä tai suuria papuloita/pustuloita, vaikea punoitus

Kummankin kliinisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että kerran päivässä 12 viikon ajan käytetty Soolantra oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin vehikkeli sekä IGA-arvioinnin perusteella että tulehduksellisten leesioden määrällä laskettuna (p<0,001, ks. taulukko 3 ja kuva 1, kuva 2, kuva 3 ja kuva 4).

Seuraavassa taulukossa ja kuvissa on kummankin tutkimuksen tehoa osoittavat päätetapahtumat.

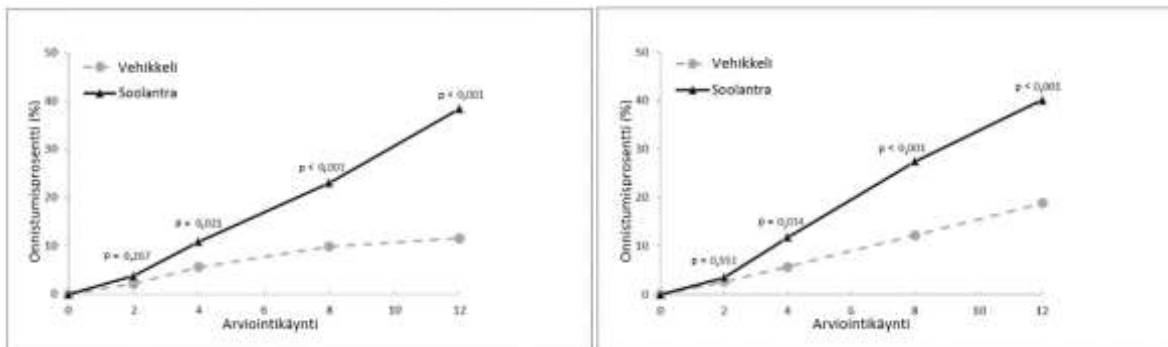
Taulukko 3: Tehoa osoittavat tulokset

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	Soolantra (N=451)	Vehikkeli (N=232)	Soolantra (N=459)	Vehikkeli (N=229)
Tutkijan arvio (IGA)				
Henkilöiden määrä (%), jotka arvioitiin oireettomiksi tai lähes oireettomiksi viikolla 12	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)
Tulehdukselliset leesiot				
Tulehduksellisten leesioiden lukumäärä lähtötilanteessa (keskiarvo)	31,0	30,5	33,3	32,2
Tulehduksellisten leesioiden lukumäärä viikolla 12 (keskiarvo)	10,6	18,5	11,0	18,8
Tulehduksellisten leesioiden lukumäärän absoluuttisen muutoksen keskiarvo (muutos %) viikolla 12	-20,5 (-64,9)	-12,0 (-41,6)	-22,2 (-65,7)	-13,4 (-43,4)

Kuvat 1 ja 2: Hoidon onnistuminen (IGA-arvio) hoitoviikkojen aikana

Tutkimus 1

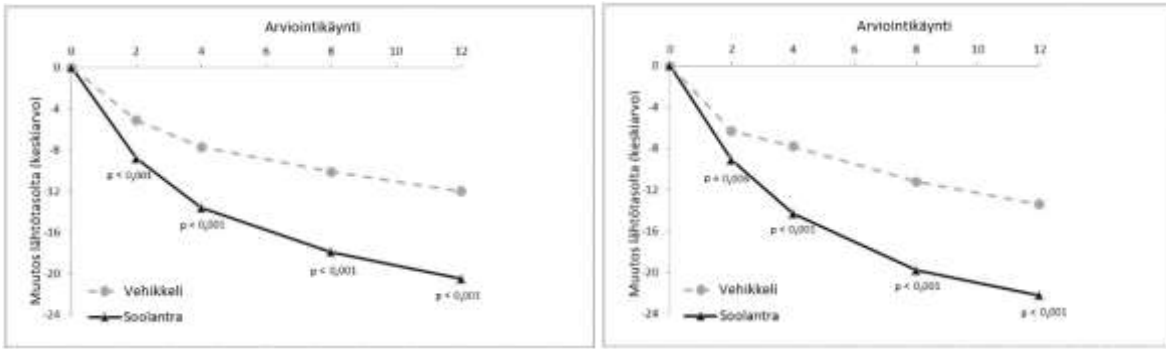
Tutkimus 2



Kuvat 3 ja 4: Tulehduksellisten leesioiden lukumäärän absoluuttisen muutoksen keskiarvo hoitoviikkojen aikana

Tutkimus 1

Tutkimus 2



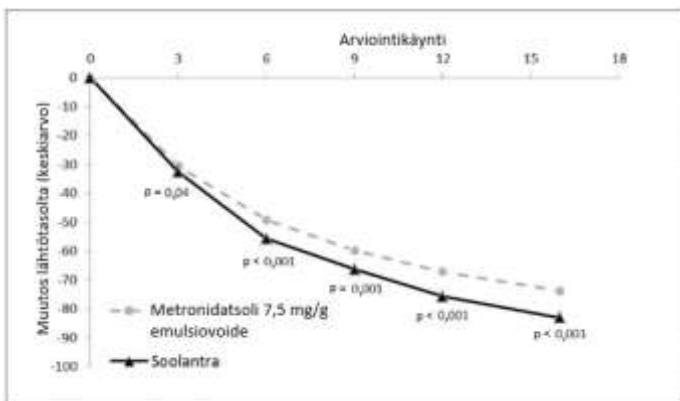
Soolantra oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin vehikkelivoide yhdistetyissä tehoa mittaavissa päätetapahtumissa, ja tehon alkaminen nähtiin viikon 4 kohdalla ($p < 0,05$).

IGA arvioitiin kahden kliinisen tutkimuksen 40 viikon jatkotutkimuksissa ja niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla saavutettiin Soolantra-hoidon aikana IGA-pisteitys 0 tai 1, lisääntyi viikolle 52 asti. Onnistumisprosentti (IGA 0 tai 1) viikolla 52 oli 71 % tutkimuksessa 1 ja 76 % tutkimuksessa 2.

Lääkevalmisteiden teho ja turvallisuus ruusufinnin tulehduksellisten leesioiden hoidossa arvioitiin myös satunnaistetussa, tutkijoiden suhteen sokeutetussa, aktiivi-kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa oli 962 vähintään 18 vuoden ikäistä henkilöä, joita hoidettiin 16 viikon ajan joko Soolantralla kerran päivässä tai 7,5 mg/g metronidatsoli-emulsiovoiteella kaksi kertaa päivässä. Tässä tutkimuksessa 99,7 % henkilöistä oli valkoihoisia ja 65,2 % naisia; IGA-asteikolla 83,3 %:lla henkilöistä tauti arvioitiin keskivaikeaksi (IGA=3) ja 16,7 %:lla vaikeaksi (IGA=4) lähtötilanteessa (ks. kuva 5).

Tutkimuksen tulokset osoittivat, että Soolantra oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin 7,5 mg/g metronidatsoli-emulsiovoide ensisijaisen päätetapahtuman suhteen (tulehduksellisten leesioiden lukumäärän prosentuaalisen muutoksen keskiarvo): 16 viikon hoito ivermektinillä vähensi leesioita lähtötilanteesta 83,0 % ja metronidatsoli 73,7 % ($p < 0,001$). Soolantran parempaa tehoa viikolla 16 osoittivat myös IGA-asteikkoon perustuva onnistumisprosentti ja tulehduksellisten leesioiden absoluuttinen lukumäärän muutos (toissijaiset päätetapahtumat ($p < 0,001$)).

Kuva 5:
Prosentuaalinen muutos viikkojen aikana (keskiarvo)



Noin 300 vähintään 65 vuoden ikäistä henkilöä on hoidettu lääkevalmisteella kliinisissä tutkimuksissa. Tehossa ja turvallisuudessa ei havaittu merkittäviä eroja iäkkäiden henkilöiden ja 18- 65 -vuotiaiden välillä.

Turvallisuusprofiili, joka on kuvattu kohdassa 4.8, pysyi muuttumattomana pisimmillään vuoden jatkuneessa pitkäaikaiskäytössä.

Hoito ivermektiniin ja 40 mg doksisykliiniä säädellysti vapauttavien kapselien yhdistelmällä

ANSWER-tutkimuksessa vertailtiin Soolantran ja 40 mg doksisykliiniä säädellysti vapauttavien kapselien yhdistelmän ja ivermektiniin ja doksisykliiniä säädellysti vapauttavien kapselien sijaan annetun

lumevalmisteen yhdistelmän suhteellista tehoa vaikea-asteisen ruusufinnin hoidossa. Kyseessä oli 12 viikkoa kestänyt satunnaistettu, tutkijasokkoutettu, kontrolloitu, rinnakkaisryhmillä toteutettu tutkimus. Tutkimuksessa oli mukana 273 mies- ja naistutkittavaa, jotka olivat iältään ≥ 18 -vuotiaita, joiden kasvoissa oli 20–70 tulehdusvauriota (näppylöitä ja märkärakkuloita) ja joiden tutkijan arvioon perustuva IGA-pisteytys lähtötilanteessa (Baseline Investigator's Global Assessment score) oli 4.

Ensisijainen tehon päätapahtuma oli tulehdusvaurioiden lukumäärän prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolla 12. Ivermektiin ja doksisykliiniä säädellysti vapauttavien kapselien yhdistelmää saaneilla havaittiin tulehdusvaurioiden merkittävästi suurempi keskimääräinen prosentuaalinen vähenemä verrattuna ivermektiin ja lumevalmisteen yhdistelmää saaneisiin (keskiarvo \pm keskihajonta: $-80,29 \pm 21,65$ % vs $-73,56 \pm 30,52$ %; $p = 0,032$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Soolantravalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien papulopustulaarisen ruusufinnin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ivermektiin imeytymistä Soolantrasta arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa hoidettiin suurimmilla mahdollisilla annoksilla vaikeaa papulopustulaarista ruusufinniä sairastavia aikuisia henkilöitä. Vakaassa tilassa (2 viikon hoidon jälkeen), suurimmat ivermektiin pitoisuudet plasmassa (\pm keskihajonta) mitattiin 10 \pm 8 tuntia annostelun jälkeen (C_{max} : $2,1 \pm 1,0$ ng/ml, vaihtelu: 0,7–4,0 ng/ml) ja korkein keskiarvo (\pm keskihajonta) AUC_{0-24t} oli 36 ± 16 ng.t/ml (vaihtelu: 14–75 ng.t/ml). Ivermektiin systeemialtistuksen pitoisuudet saavuttivat tasannevaiheen kahden viikon hoidon jälkeen (vakaan tilan pitoisuus). Pitkäaikaisessa hoidossa faasi 3:n tutkimuksissa, ivermektiin systeemialtistus oli samalla tasolla kuin kahden viikon hoidon jälkeen. Vakaassa tilassa ivermektiin systeemialtistus (AUC_{0-24t} : 36 ± 16 ng.t/ml) oli pienempi kuin terveillä vapaaehtoisilla todettu altistus suun kautta otetun 6 mg oraalisen kerta-annoksen jälkeen (AUC_{0-24t} : 134 ± 66 ng.t/ml).

Jakautuminen

In vitro -tutkimus osoitti, että ivermektiinistä yli 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, ensisijaisesti ihmisen seerumin albumiiniin. Ivermektiin merkittävää sitoutumista punasoluihin ei havaittu.

Biotransformaatio

Ivermektiini metaboloituu ensisijaisesti CYP3A4:n kautta, mikä on osoitettu ihmisen maksan mikrosomeilla ja rekombinantti CYP450-entsyymeillä tehdyissä in vitro -tutkimuksissa.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että ivermektiini ei estä CYP450-isoentsyymejä 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 tai 2E1. Ivermektiini ei indusoi CYP450-entsyymien ilmentymistä (1A2, 2B6, 2C9 tai 3A4) viljellyissä ihmisen maksasoluissa.

Ivermektiin kaksi päämetaboliittia identifioitiin kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa maksimaalisella altistuksella ja arvioitiin faasi 2:n kliinisissä tutkimuksissa (3''-O-demetyyli-ivermektiini ja 4a-hydroksi-ivermektiini). Kanta-aineen tavoin metaboliittien vakaa tila saavutettiin 2 viikon hoidon aikana, eikä kumulaatiota tapahtunut 12 viikon aikana. Edelleen, metaboliittien systeeminen altistus (arvioituna C_{max} - ja AUC-arvojen perusteella) vakaassa tilassa oli huomattavasti pienempi kuin mitä nähdään suun kautta otetun ivermektiin jälkeen.

Eliminaatio

Terminaalinen puoliintumisaika oli keskimäärin 6 päivää (keskiarvo: 145 tuntia, vaihtelu 92 - 238 tuntia) potilailla, joita hoidettiin kerran päivässä iholle levitetyllä lääkevalmisteella 28 päivän ajan, maksimaalista altistusta mittaavassa kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa. Eliminaatio riippuu imeytymisestä Soolantran paikallisen käytön jälkeen. Ivermektiin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enintään 9 kuukautta kestäneissä toistuvan annon tutkimuksissa, joissa 10 mg/g ivermektiini-emulsioidetta annosteltiin minisikojen iholle, toksisia vaikutuksia tai paikallisia toksisia vaikutuksia ei havaittu systeemisen altistuksen pitoisuuksilla, jotka vastasivat kliinistä altistusta.

Ivermektiini ei ole genotoksinen useissa in vitro- ja in vivo- testeissä. Kahden vuoden karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa hiiren iholle annosteltiin ivermektiini 10 mg/g emulsioidetta, ei havaittu kasvainten lisääntymistä.

Lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa suun kautta annetulla ivermektiinillä ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia rotilla (kitalakihalkio) ja kaneilla (jalkojen fleksio) suurilla annoksilla (altistuksen marginaali NOAEL-tasoon vähintään 70-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen).

Suun kautta annetun ivermektiinin neonataalitoksisuus rotilla ei ollut suhteessa in utero -altistukseen vaan postnataalisena, äidinmaidon kautta saatuun altistukseen, joka tuotti korkeita ivermektiinin pitoisuuksia jälkeläisten aivoihin ja plasmaan.

Ivermektiini-emulsiovoide 10 mg/g on aiheuttanut marsuilla ihoärsytystä, herkistymistä ja valoherkistymistä, mutta se ei ole valotoksinen.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ivermektiini on hyvin toksinen selkärangattomille, ja vedessä, sedimentissä ja maalla oleviin eliöihin kohdistuva riski on tunnistettu. On pyrittävä estämään ympäristön, erityisesti vesistön, kontaminaatio.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli
Isopropyylipalmitaatti
Karbomeeri
Dimetikoni
Dinatriumedetaatti
Sitruunahappomonohydraatti
Setyylialkoholi
Stearyylialkoholi
Makrogolisetostearyylieetteri
Sorbitaanistearaatti
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
Fenoksietanoli
Propyleeniglykoli
Oleyylialkoholi
Natriumhydroksidi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: käytä 6 kuukauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyeteeni (PE)/alumiini (Al)/Polyetyleni (PE) laminoitu muovinen valkoinen putkilo, jossa on:

- valkoinen high density-polyetyleni (HDPE) kärki ja lapsiturvallinen polypropeeni (PP) korkki 15 g, 30 g, 45 g ja 60 g putkilossa
- Polypropeeni (PP) valkoinen kärki 2 g putkilossa (ei lapsiturvallista korkkia)

Pakkauskoot: 2 g, 15 g, 30 g, 45 g tai 60 g putkilo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kontaminaatiota täytyy pyrkiä estämään tai vähentämään, erityisesti vesistöihin joutuvaan kontaminaation välttämiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
SE-752 28 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32238

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.5.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.09.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Soolantra 10 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram kräm innehåller 10 mg ivermektin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Ett gram kräm innehåller 35 mg cetylalkohol, 25 mg stearylalkohol, 2 mg metylparahydroxibensoat (E218), 1 mg propylparahydroxibensoat (E216) och 20 mg propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm.

Vit till blekgul hydrofil kräm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Soolantra är indicerat för topikal behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea (papulopustulös) hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En applicering per dag i upp till 4 månader. Soolantra ska appliceras dagligen under behandlingskuren. Behandlingskuren kan upprepas. Krämen kan appliceras som monoterapi eller som en del av en kombinationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Om tillståndet inte har förbättrats efter 3 månader ska behandlingen avbrytas.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet skall iakttas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se även avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Soolantra för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för kutan användning.

Kutan applicering av en ärtstor mängd kräm till var och ett av ansiktets fem områden: pannan, hakan, näsan och varje kind. Krämen ska smörjas in i ett tunt lager i hela ansiktet. Ögonen, läpparna och slemhinnor ska undvikas.

Soolantra ska endast appliceras i ansiktet.

Händerna ska tvättas efter varje läkemedelsapplicering.

Kosmetika kan användas när läkemedlet har torkat.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter kan uppleva övergående förvärring av rosacea, som vanligtvis går över inom 1 vecka vid fortsatt behandling, detta kan förväntas som en reaktion på de döende demodexkvalstren.

Vid allvarlig försämring med en kraftig hudreaktion, ska behandlingen avbrytas.

Soolantra har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Läkemedlet innehåller:

- cetylalkohol och stearylalkohol som kan orsaka lokala hudirritationer (till exempel kontaktdermatit),
- metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) som kan orsaka allergiska reaktioner (möjligen fördröjda),
- och propylenglykol som kan orsaka hudirritation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts (se avsnitt 5.2 för Metabolism).

In-vitro-studier har visat att ivermektin primärt metaboliseras av CYP3A4. Följaktligen ska ivermektin administreras med försiktighet i kombination med kraftfulla CYP3A4-hämmare, eftersom det kan leda till betydande ökning i plasmaexponering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från topikal användning av ivermektin hos gravida kvinnor.

Perorala reproduktionstoxikologiska studier har visat att ivermektin är teratogent hos råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). Men på grund av den låga systemiska exponeringen efter topikal administrering av produkten vid den angivna doseringen, är säkerhetsrisken låg för humana foster. Soolantra rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Efter peroral administrering utsöndras ivermektin i bröstmjölken i låga koncentrationer. Utsöndring i bröstmjölken efter topikal administrering har inte undersökts. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska djurdata har också visat att ivermektin utsöndras i mjölk. Risker för barnet som ammas kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas huruvida amningen ska avbrytas eller om kvinnan ska avbryta/avstå från behandling med Soolantra efter att man tagit hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om ivermektins effekt på fertiliteten hos människa. Hos råttor hade ivermektinbehandling ingen effekt på parning eller fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Soolantra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.9 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är en brännande känsla i huden, hudirritation, klåda och torr hud, vilka alla förekom hos 1 % eller färre av de patienter som behandlades med läkemedlet i kliniska prövningar.

De är normalt lindriga till måttliga och avtar vanligtvis vid fortsatt behandling.

Inga betydelsefulla skillnader i säkerhetsprofilen mellan försökspersoner 18 till 65 år och försökspersoner äldre än 65 år observerades.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna klassificeras efter organsystem och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) och rapporterades för Soolantra i kliniska studier (se tabell 1).

Tabell 1 – Biverkningar

<u>Klassificering av organsystem</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkning</u>
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Brännande känsla i huden
	Mindre vanliga	Hudirritation, klåda, torr hud Förvärring av rosacea*
	Ingen känd frekvens	Erytem, kontaktdermatit (allergisk eller icke allergisk), svullet ansikte
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Förhöjda transaminaser*

* Biverkning rapporterad efter godkännandet för försäljning.

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om överdosering av Soolantra.

Vid oavsiktlig eller betydande exponering för okända mängder veterinärläkemedel som innehåller ivermektin, antingen genom peroralt intag, inhalation, injektion, eller exponering via kroppsytan, är följande biverkningar de vanligast rapporterade: utslag, ödem, huvudvärk, yrsel, kraftlöshet, illamående, kräkningar och diarré. Andra biverkningar som har rapporterats är: krampanfall, ataxi, dyspné, buksmärta, parestesi, urtikaria och kontaktdermatit.

Vid oavsiktligt intag ska understödande behandling, om sådan krävs, inkludera parenterala vätskor och elektrolyter, andningsstöd (syrgas och mekanisk ventilation om det behövs) samt blodtryckshöjande medel om kliniskt signifikant hypotoni föreligger. Induktion av kräkningar och/eller magsköljning så snart som möjligt, följt av laxermedel och andra rutinåtgärder vid förgiftning, kan krävas för att förhindra absorption av det intagna ämnet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, andra dermatologiska medel, ATC-kod: D11AX22

Verkningsmekanism

Ivermektin ingår i klassen avermektin. Avermektin har antiinflammatoriska effekter genom att hämma lipopolysackarid-inducerad produktion av inflammatoriska cytokiner. Antiinflammatoriska egenskaper hos ivermektin för användning på huden har observerats i djurmodeller av hudinflammation. Ivermektin dödar också parasiter, framför allt genom att selektivt och med hög affinitet binda till glutamatstyrda kloridkanaler som förekommer hos ryggradslösa organismers nerv- och muskelceller. Soolantras verkningsmekanism vid behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea är inte känd, men skulle kunna kopplas till ivermektins antiinflammatoriska effekter samt även till att det dödar de demodexkvalster som har rapporterats som en faktor vid hudinflammation.

Klinisk effekt och säkerhet

Soolantra vid användning en gång dagligen vid sängdags undersöktes för behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea i två randomiserade, dubbelblinda, vehikelkontrollerade kliniska studier med identisk studiedesign. I studierna deltog 1371 försökspersoner 18 år och äldre som behandlades en gång dagligen i 12 veckor med antingen Soolantra eller vehikel.

Totalt sett var 96 % av försökspersonerna kaukasier och 67 % var kvinnor. Med hjälp av den 5-gradiga IGA-skalan (Investigator Global Assessment) bedömdes 79 % av försökspersonerna ha måttliga besvär (IGA = 3) och 21 % svåra besvär (IGA = 4) vid baslinjen.

De två primära effektmåtten i båda kliniska studierna var lyckad behandling baserad på IGA-resultat (procentandel av försökspersonerna som bedömdes som "symtomfria" eller "nästan symtomfria" efter 12 veckor i studien) samt absolut förändring från baslinjen av antalet inflammatoriska lesioner. IGA-skalan är baserad på följande definitioner:

Tabell 2: IGA-skalan (Investigator Global Assessment)

Grad	Poäng	Klinisk beskrivning
Symtomfri	0	Inga inflammatoriska lesioner, ingen rodnad
Nästan symtomfri	1	Mycket få små papler/pustler, mycket lindrig rodnad
Lindrig	2	Fåtal små papler/pustler, lindrig rodnad
Måttlig	3	Flera små eller stora papler/pustler, måttlig rodnad
Svår	4	Stort antal små och/eller stora papler/pustler, kraftig rodnad

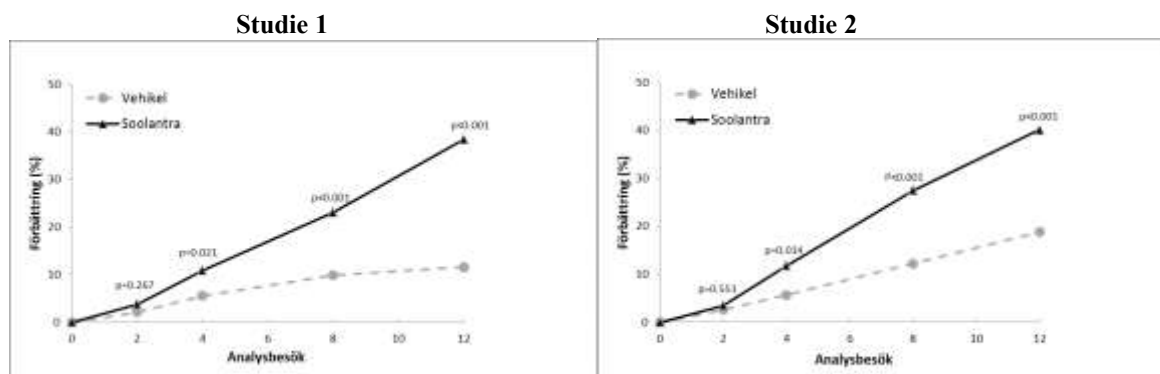
Resultaten från de båda kliniska studierna visade att Soolantra en gång dagligen i 12 veckor var statistiskt överlägset vehikelkräm med avseende på förbättrad IGA-poäng och absolut förändring av antalet inflammatoriska lesioner ($p < 0,001$, se tabell 3 och figur 1, figur 2, figur 3 och figur 4).

Följande tabell och figurer visar effektresultaten från båda studierna.

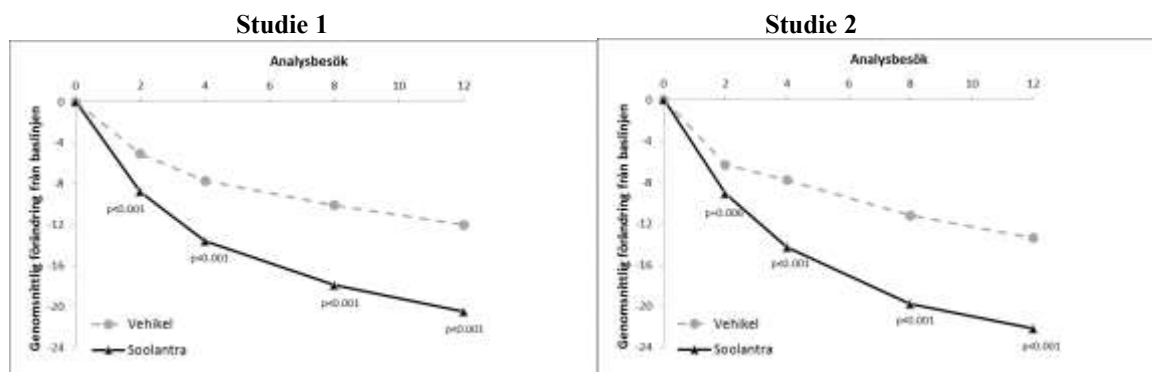
Tabell 3: Effektresultat

	Studie 1		Studie 2	
	Soolantra (N = 451)	Vehikel (N = 232)	Soolantra (N = 459)	Vehikel (N = 229)
Investigator Global Assessment				
Antal (%) försökspersoner som är symtomfria eller nästan symtomfria enligt IGA vid vecka 12	173 (38,4)	27 (11,6)	184 (40,1)	43 (18,8)
Inflammatoriska lesioner				
Genomsnittligt antal inflammatoriska lesioner vid baslinjen	31,0	30,5	33,3	32,2
Genomsnittligt antal inflammatoriska lesioner efter 12 veckor	10,6	18,5	11,0	18,8
Genomsnittlig absolut förändring (% förändring) av antal inflammatoriska lesioner mellan baslinjen och vecka 12	-20,5 (-64,9)	-12,0 (-41,6)	-22,2 (-65,7)	-13,4 (-43,4)

Figur 1 och 2: IGA-förbättring över tid (veckor)



Figur 3 och 4: Genomsnittlig förändring av antal inflammatoriska lesioner från baslinjen (veckor)



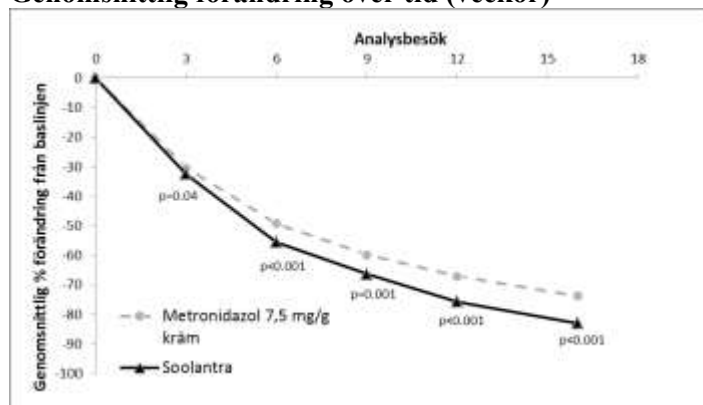
Soolantra var statistiskt överlägset vehikelkräm för de två primära effektmåten där effekten framträdde efter 4 veckors behandling ($p < 0,05$).

IGA undersöktes under den 40 veckor långa förlängningen av de två kliniska studierna. Procentandelen av försökspersonerna som behandlades med Soolantra och uppnådde IGA-poäng 0 eller 1 fortsatte att öka fram till vecka 52. IGA-förbättring (IGA = 0 eller 1) vid vecka 52 var 71 % och 76 % i studie 1 respektive studie 2.

Effekt och säkerhet för läkemedlet vid behandling av inflammatoriska lesioner vid rosacea undersöktes också i en randomiserad prövar-blindad klinisk studie med aktiv kontroll. I studien deltog 962 försökspersoner 18 år och äldre som behandlades med antingen Soolantra en gång dagligen eller metronidazol 7,5 mg/g kräm två gånger dagligen i 16 veckor. I denna studie var 99,7 % av försökspersonerna kaukasier och 65,2 % var kvinnor och enligt IGA-skalan bedömdes 83,3 % av försökspersonerna ha måttliga besvär (IGA = 3) och 16,7 % svåra besvär (IGA = 4) vid baslinjen (se figur 5).

Resultaten från studien visade att Soolantra var statistiskt överlägset metronidazol 7,5 mg/g kräm för det primära effektmåttet (genomsnittlig procentuell förändring av antalet inflammatoriska lesioner) med en minskning på 83,0 % och 73,7 % från baslinjen efter 16 veckors behandling för ivermektin- respektive metronidazolgrupperna ($p < 0,001$). Att Soolantra var överlägset vid vecka 16 bekräftades med hjälp av IGA-förbättring och absolut förändring av antalet inflammatoriska lesioner (sekundära effektmått ($p < 0,001$)).

Figur 5:
Genomsnittlig förändring över tid (veckor)



I samtliga kliniska prövningar deltog omkring 300 försökspersoner 65 år och äldre som behandlades med läkemedlet. Inga betydelsefulla skillnader i effekt och säkerhetsprofil mellan äldre försökspersoner och försökspersoner 18 till 65 år observerades.

Behandling i upp till ett år visade att säkerhetsprofilen som beskrivs i avsnitt 4.8 förblev stabil under långtidsanvändning.

Behandling med ivermektin i kombination med 40 mg doxycyklin kapsel med modifierad frisättning

I ANSWER-studien utvärderades relativ effekt av Soolantra (IVM) i kombination med doxycyklin 40 mg kapsel med modifierad frisättning (DMR) jämfört med IVM plus placebo istället för DMR (PBO) som behandling av svår rosacea. Studien var en 12 veckor lång, randomiserad prövarblindad, kontrollerad parallellgruppsstudie med 273 män och kvinnor i åldern 18 år eller äldre med 20–70 inflammatoriska lesioner (papler och pustler) i ansiktet samt IGA = 4 vid baslinjen.

Det primära effektmåttet var procentandelen förändring från baslinjen i antalet inflammatoriska lesioner vid vecka 12. En signifikant högre genomsnittlig procentuell minskning av antalet inflammatoriska lesioner

observerades för IVM + DMR jämfört med IVM + PBO (medelvärde \pm standardavvikelse: $-80,29 \pm 21,65$ % jämfört med $-73,56 \pm 30,52$ %; $p = 0,032$).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Soolantra för alla grupper av den pediatrika populationen för papulopustulös rosacea (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av ivermektin från Soolantra undersöktes i en klinisk prövning med vuxna patienter med svår papulopustulös rosacea där maximal dos administrerades. Vid jämvikt (efter 2 veckors behandling) uppnåddes toppvärdet för genomsnittlig (\pm standardavvikelse) plasmakoncentration av ivermektin inom 10 ± 8 timmar efter administrering (C_{\max} : $2,1 \pm 1,0$ ng/ml intervall: 0,7–4,0 ng/ml) och det högsta genomsnittsvärdet (\pm standardavvikelse) för AUC_{0-24h} var 36 ± 16 ng.h/ml (intervall: 14–75 ng.h/ml). Systemisk ivermektinexponering nådde en plåtå efter två veckors behandling (jämviktsförhållanden). Vid de längre behandlingsperioderna i fas 3-studierna var den systemiska ivermektinexponeringen ungefär densamma som efter två veckors behandling. Vid jämvikt var den systemiska ivermektinexponeringen (AUC_{0-24h} : 36 ± 16 ng.h/ml) lägre än den som uppnåddes efter en enskild peroral dos om 6 mg ivermektin hos friska frivilliga försökspersoner (AUC_{0-24h} : 134 ± 66 ng.h/ml).

Distribution

I en *in vitro*-studie visades att ivermektin är bundet till plasmaproteiner till mer än 99 % och då främst till humant serumalbumin. Ingen signifikant bindning av ivermektin till erytrocyter observerades.

Metabolism

I *in vitro*-studier med humana levermikrosomer och rekombinanta CYP450-enzymers visades att ivermektin främst metaboliseras av CYP3A4.

In vitro-studier visar att ivermektin inte hämmar CYP450-isoenzymerna 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A11 eller 2E1. Ivermektin inducerar inte uttryck av CYP450-enzymers (1A2, 2B6, 2C9 eller 3A4) i odlade humana hepatocyter.

I en klinisk farmakokinetikstudie där maximal dos administrerades identifierades två huvudsakliga ivermektinmetaboliter och dessa studerades i kliniska fas 2-studer (3''-O-demetylivermektin och 4a-hydroxivermektin). I likhet med ursprungsföreningen nådde metaboliterna jämviktsförhållanden efter 2 veckors behandling utan några belägg för ackumulering i upp till 12 veckor. Vidare var metaboliternas systemiska exponering (beräknad med C_{\max} och AUC) vid jämvikt mycket lägre än den som observerades efter peroral administrering av ivermektin.

Eliminering

Den terminala halveringstiden var i genomsnitt 6 dagar (genomsnitt: 145 timmar, intervall 92–238 timmar) hos patienter som applicerade läkemedlet på huden en gång dagligen i 28 dagar i den kliniska farmakokinetikstudie där maximal dos administrerades. Elimineringen är absorptionsberoende efter lokalbehandling med Soolantra. Ivermektins farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepade dos-studier i upp till 9 månader avseende allmäntoxicitet vid dermal applicering av ivermektin 10 mg/g kräm på minigrisar visade inga toxikologiska effekter eller lokal toxicitet vid systemisk exponering jämförbar med klinisk exponering.

Ivermektin var inte gentoxiskt i en uppsättning olika *in vitro*- och *in vivo*-tester. En 2 år lång karcinogenitetsstudie där ivermektin 10 mg/g kräm applicerades dermalt på möss visade inte på ökad förekomst av tumörer.

Reproduktionstoxikologiska studier efter peroral administrering av ivermektin visade teratogena effekter hos råttor (gomspalt) och kaniner (karpalflexur) vid höga doser (exponeringsmarginal till NOAEL minst 70 gånger jämfört med klinisk exponering).

Neonatal toxicitet vid peroralt intag hos råttor var inte relaterat till exponering i livmodern utan till exponering efter födseln via modersmjölken, vilket ledde till höga halter ivermektin i hjärnan och plasma hos avkomman.

Det finns belägg för att ivermektin 10 mg/g kräm är hudirriterande, sensibiliserande och fotosensibiliserande hos marsvin, men det är inte fototoxiskt.

Miljöriskbedömning

Ivermektin är mycket toxiskt för ryggradslösa organismer och en risk har identifierats för vatten-, sediment- och jordmiljöer. Försiktighet ska iaktas för att förhindra miljöexponering, i synnerhet exponering i vattenmiljöer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol
Isopropylpalmitat
Karbomer
Dimetikon
Dinatriumedetat
Citronsyramonohydrat
Cetylalkohol
Stearylalkohol
Makrogol-cetostearyleter
Sorbitanstearat
Metylparahydroxibensoat (E218)
Propylparahydroxibensoat (E216)
Fenoxietanol
Propylenglykol
Oleylalkohol
Natriumhydroxid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

Öppnad förpackning ska användas inom 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Polyetylen (PE)/Aluminium (Al)/Polyetylen (PE)-laminerade vita plasttuber med:

- En vit kork gjord av polyeten med hög densitet (HDPE) och barnskyddande förslutning av polypropen (PP) för tuberna med 15 g, 30 g, 45 g och 60 g
- En vit kork av polypropen (PP) för 2 g-tuberna (ej barnskyddande förslutning)

Förpackningsstorlekar: 1 tub om 2 g, 15 g, 30 g, 45 g eller 60 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Åtgärder ska vidtas för att förhindra eller minska miljöexponering, i synnerhet exponering i vattenmiljöer. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Galderma Nordic AB
Seminariegatan 21
752 28 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32238

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.5.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.09.2020