

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nasonex 50 mikrog/annos nenäsumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mometasonifuroaattimonohydraattia, joka vastaa 50 mikrogrammaa/annos mometasonifuroaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi annos valmistetta sisältää 0,02 mg bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, suspensio

Valkoinen tai melkein valkoinen, läpikuultamaton suspensio

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Nasonex nenäsumute on tarkoitettu yli 18-vuotiaille aikuisille nenäpolyyppien hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Kausiluonteinen allerginen tai ympärivuotinen nuha

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

Nasonex nenäsumutteen vaikutus alkaa joissakin kausiluonteista allergista nuhaa sairastavissa potilaissa kliinisesti merkitsevästi jo 12 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Kuitenkaan täyttä kliinistä tehoa ei todennäköisesti saavuteta ensimmäisten 48 tunnin aikana. Siksi valmisteen säännöllinen käyttö on suositeltavaa täyden terapeuttisen hyödyn saavuttamiseksi.

Nasonex 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.

Nasonexilla nenäpolyypien hoidossa tehdyt teho- ja turvallisuustutkimukset olivat kestoaltaan neljä kuukautta.

Pediatriset potilaat

Kausiluonteinen allerginen nuha ja ympärivuotinen nuha

Nasonex nenäsumutteen turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Nenän polyypitauti (polypoosi)

Nasonex nenäsumutteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

Nasonex nenäsumutetta ei tulisi 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, joiden nenä on äskettäin leikattu tai joilla on tuore nenävamma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunosuppressio

Nasonex nenäsumutteen käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta tai mahdollisesti pidättäytyä kokonaan

sen käytöstä potilaille, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva tai latentti hengityselinten tuberkuloottinen tulehdus tai hoitamaton sieni-, bakteeri- 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 Nasonex nenäsumutetta annettiin ympärivuotista nuhaa sairastaville potilaille, ei havaittu nenän limakalvojen atrofiaa 12 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen. Mometasonifuroaatti näytti muuttavan nenän limakalvoa lähemmäksi normaalia histologista fenotyyppiä. Jos Nasonexia käytetään useita kuukausia tai pitempään, potilaiden nenän limakalvot tulisi kuitenkin tutkia säännöllisesti mahdollisten muutosten varalta. Jos nenään tai nieluun kehittyy paikallinen sieni-infektio, Nasonex nenäsumutteen käyttö saattaa olla tarpeen keskeyttää ja aloittaa asianmukainen hoito. Sitkeä nenä-nielun ärsytys voi vaatia Nasonex nenäsumutteen käytön lopettamisen.

Nasonexia ei suositella potilaille, joiden nenän väliseinä on puhjennut (ks. kohta 4.8).

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

Nasonex nenäsumute sisältää bentsalkoniumkloridia. 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, lisämunuaisten toiminnan heikkeneminen, lasten ja nuorten kasvun hidastuminen, kaihi, glaukooma sekä harvemmin psykologiset ja käyttäytymiseen liittyvät vaikutukset kuten psykomotorinen hyperaktiivisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, masentuneisuus tai aggressiivinen käyttäytyminen (erityisesti lapsilla).

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

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

Potilasta, joka siirtyy pitkäaikaisesta systeemisesti vaikuttavasta kortikosteroidihoidosta Nasonex nenäsumutteen käyttöön, on seurattava huolellisesti. Systeemisen kortikosteroidihoidon lopettaminen voi aiheuttaa tällaiselle potilaalle lisämunuaisten vajaatoimintaa useiden kuukausien ajaksi ennen kuin HPA-akselin toiminta palautuu ennalleen. Jos potilaalla ilmenee nenäoireiden lievittymisestä huolimatta merkkejä ja oireita lisämunuaisten vajaatoiminnasta tai vieroitusoireita (esim. nivel- ja/tai lihaskipua, väsymystä ja masennusta aluksi), systeemisten kortikosteroidien annostelu on aloitettava uudelleen, ja ryhdyttävä muihin tarpeellisiin toimenpiteisiin. Lääkityksen vaihtuessa esiin voi myös tulla 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 lisämunuaiskuoren toiminnan heikkenemiseen. Jos suositeltua suurempien annosten käyttö katsotaan aiheelliseksi, stressitilanteissa tai suunniteltujen leikkausten yhteydessä tulisi harkita systeemisten kortikosteroidien käyttöä.

Nenän polyypitauti (polypoosi)

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

Epätavallisten ja oudon muotoisten, toispuoleisten polyypien osalta on pyrittävä tarkkaan diagnoosiin, varsinkin jos on todettavissa haavaumia tai verenvuotoa.

Vaikutus lapsipotilaiden kasvuun

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

Muut kuin nenäoireet

Vaikka Nasonex nenäsumute pitää useimpien potilaiden nenäoireet hallinnassa, muut oireet, erityisesti silmäoireet, saattavat vaatia lisäksi jotakin muuta asianmukaista lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Interaktiotutkimus loratadiinin kanssa on suoritettu. Interaktioita ei havaittu.

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.

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 Nasonex nenäsumutetta ei tulisi käyttää raskauden aikana ellei äidin mahdollisesti saama hyöty ylitä äidille, sikiölle tai lapselle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä. Imeväistä, jonka äiti on saanut raskausaikana kortikosteroideja, on tarkkailtava huolellisesti mahdollisen lisämunuaisien vajaatoiminnan vuoksi.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tunnettuja.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa allergista nuhaa sairastavilla potilailla nenäverenvuoto tyrehtyi yleensä itsestään, oli vaikeusasteeltaan lievää, ja sitä ilmeni enemmän 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 olevan tutkimuslääkeryhmässä yhtä paljon 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 seuraavanlaista luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Markkinoille tulon jälkeisten haittavaikutusten esiintymistiheyden on arvioitu olevan ”tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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)

Taulukko 1: Hoitoon liittyvät haittavaikutukset elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan raportoituna			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto*	Nenäverenvuoto Nenän polttelu Nenän ärsytys Nenän haavaumat	Nenän väliseinämän perforaatio
Ruoansulatuselimistö		Nielun ärsytys*	Maku- ja hajuaistin häiriöt

* raportoitu nenän polyypin hoidossa annoksella 2 x/vrk

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon 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 Nasonex 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: R01 AD 09.

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 merkittäväällä tavalla leukotrieenien vapautumisen leukosyyteistä allergisilla potilailla.

Mometasonifuroaatin on osoitettu soluviljelmissä 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 antigeenialtistustesteissä Nasonex nenäsumutteella on osoitettu olevan anti-inflammatorinen vaikutus sekä välittömässä että viivästyneissä allergisissa vasteissa. Tämä on näkynyt histamiini- ja eosinofiiliaktiiviteetin heikentymisenä (lumelääkkeeseen verrattuna) ja eosinofiilien, neutrofiilien ja epiteelisolujen adheesioproteiinien vähenemisenä (lähtötasoon verrattuna).

28 %:lle kausiluonteista allergista nuhaa sairastavista potilaista Nasonex nenäsumutteen kliinisesti merkitsevä vaikutus ilmaantui 12 tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta. Keskimääräinen (50 %) oireiden helpottamisen alkamiseen kulunut aika oli 35,9 tuntia.

Pediatriset potilaat

Plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa lapsipotilaille (n=49/ryhmä) annettiin Nasonex nenäsumutetta 100 mikrogrammaa päivässä vuoden ajan, ei havaittu merkkejä pituuskasvun hidastumisesta.

Nasonex nenäsumutteen turvallisuudesta ja tehosta 3-5-vuotiaille lapsille on vain rajoitetusti tietoa eikä sopivaa annostasoa voida määrittää. Tutkimuksessa, jossa 48 3-5-vuotiasta lasta sai mometasonifuroaattia intranasalisesti 50, 100 tai 200 mikrogrammaa/vrk 14 päivän ajan, ei plasman kortisolitason keskimääräisessä vaihtelussa havaittu merkitsevää eroa plaseboon tetrakosaktidin stimulaatiotestissä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Nasonexin ja muiden kauppanimien käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien kausiluonteisen ja ympärivuotisen allergisen nuhan hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Nestemäisenä nenäsumutteena annetun mometasonifuroaatin systeeminen biologinen hyötyosuus on < 1 % plasmassa käytettäessä herkkää testimenetelmää (kvantitaation alaraja 25 pg/ml).

Jakautuminen

Ei oleellinen, sillä nenän kautta annettu mometasoni imeytyy huonosti.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että mometasonifuroaattilla ei 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 klastogeeninen vaikutus *in vitro* suurina pitoisuuksina. Terapeuttisia 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 vastasyntyneen eloonjäännin heikkeneminen ja syntymäpainon aleneminen tai sen nousun hidastuminen. Mometasonifuroaatti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen.

Muiden glukokortikoidien tavoin mometasonifuroaatti vaikuttaa teratogeenisesti jyräjöihin 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 eloonjääntiä 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. Tilastollisesti merkitsevää annos-vaste-suhdetta ei havaittu yhdessäkään kasvaintyyppissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dispergoitava selluloosa (mikrokiteinen selluloosa ja karmelloosinatrium)
Glyseroli
Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Polysorbaatti 80
Bentsalkoniumkloridi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Pullo on käytettävä kahden kuukauden kuluessa ensimmäisestä käytöstä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Nasonex nenäsumute on pakattu valkoiseen HDPE-muovipulloon, joka sisältää 10 g (60 annosta) tai 18 g (140 annosta) lääkevalmistetta. Pullossa on määräannoksen mittaava manuaalinen polypropyleeniä oleva sumutepumpun laukaisija.

Pakkauskoot: 10 g, 1 pullo
 18 g, 1, 2 tai 3 pulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Box 581
2003 PC Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12862

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.11.1997/5.9.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nasonex 50 mikrogram/dos nässpray, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mometasonfuroatmonohydrat motsvarande 50 mikrogram/dos mometasonfuroat.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 0,02 mg bensalkoniumklorid per dos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, suspension

Vit eller nästan vit ogenomskinlig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Efter att pumpen på Nasonex nässpray har förberetts för användning, avger varje sprayning ungefär 100 mg mometasonfuroat-suspension, innehållande mometasonfuroatmonohydrat motsvarande 50 mikrogram mometasonfuroat.

Dosering

Säsongsbunden allergisk eller perenn rinit

Vuxna (inklusive äldre patienter) och barn 12 år och äldre: Vanlig rekommenderad dos är två sprayningar (50 mikrogram/spray) i vardera näsborre en gång dagligen (sammanlagd dos 200 mikrogram). När symtomen är under kontroll, kan dosreduktion till en sprayning i vardera näsborre en gång dagligen (sammanlagd dos 100 mikrogram) vara tillräcklig underhållsdos. Om symtomen inte kan kontrolleras tillräckligt, kan dosen ökas till en högsta daglig dos på fyra sprayningar i vardera näsborre 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/spray) i vardera näsborre en gång dagligen (sammanlagd dos 100 mikrogram).

Hos vissa patienter med säsongsbunden allergisk rinit erhöles en kliniskt signifikant effekt inom 12 timmar efter den första dosen av Nasonex nässpray. Dock erhöles ofta inte full effekt förrän efter de första 48 timmarna. Därför ska patienten fortsätta med regelbunden användning för att uppnå full terapeutisk effekt.

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

Näspolyper (polypos)

Vanlig rekommenderad startdos vid polypos är två sprayningar (50 mikrogram/spray) i vardera näsborre en gång dagligen (sammanlagd dos 200 mikrogram). Om symtomen inte kan kontrolleras tillräckligt efter 5 till 6 veckor, kan dosen ökas till två sprayningar i vardera näsborre två gånger dagligen (sammanlagd daglig dos 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 Nasonex nässpray för behandling av näspolyper pågick under fyra månader.

Pediatrik population

Säsongsbunden allergisk rinit och perenn rinit

Säkerhet och effekt för Nasonex nässpray för barn under 3 år har inte fastställts.

Näspolyper (polypos)

Säkerhet och effekt för Nasonex nässpray för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Administreringsätt

Före administrering av den första dosen, skaka flaskan noggrant och 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.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Nasonex nässpray ska inte användas om det föreligger en obehandlad lokal infektion i nässlemhinnan, såsom herpes simplex.

På grund av kortikosteroiders inhibitoriska effekt på sårhäkning ska patienter som nyligen genomgått nasalkirurgi eller trauma inte ta nasala kortikosteroider förrän läkning har skett.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunosuppression

Nasonex nässpray ska användas med försiktighet eller inte alls hos patienter med aktiva eller latenta tuberkulösa infektioner i luftvägarna eller obehandlade svamp-, bakterie- eller systemiska virusinfektioner.

Patienter som står på kortikosteroider och är potentiellt immunosupprimerade ska uppmärksammas på risken att utsättas för vissa infektioner (t.ex. vattkoppor eller mässling) och betydelsen av att erhålla medicinsk rådgivning om en sådan exponering uppträder.

Lokala nasala effekter

Efter 12 månaders behandling med Nasonex nässpray i en studie hos patienter med perenn rinit sågs inga tecken på atrofi i näslemhinnan; mometasonfuroat tenderade dessutom att återställa näslemhinnan mer mot en normal histologisk fenotyp. Dock ska patienter som använder Nasonex nässpray under perioder på flera månader eller ännu längre regelbundet undersökas med avseende på eventuella förändringar i näslemhinnan. Om lokal svampinfektion i näsa eller svalg uppträder kan man behöva avbryta behandlingen med Nasonex nässpray eller ge behandling med lämplig terapi. Ihållande irritation i näsa och svalg kan vara skäl till att avbryta behandlingen med Nasonex nässpray.

Nasonex rekommenderas inte vid nässeptumperforation (se avsnitt 4.8).

I kliniska studier förekom epistaxis i högre frekvens hos patienter som fick Nasonex jämfört med placebo. Epistaxis var i regel övergående och av lätt svårighetsgrad (se avsnitt 4.8).

Nasonex nässpray innehåller bensalkoniumklorid. Bensalkoniumklorid kan orsaka irritation och svullnad inuti näsan, särskilt vid längre tids användning av läkemedlet.

Systempåverkan med kortikosteroider

Systempåverkan kan förekomma med nasala kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är dock mindre troligt att denna påverkan uppträder vid intranasal behandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt och denna påverkan kan variera mellan patienter och för 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).

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

Särskild försiktighet krävs när patienter överförs från långtidsbehandling med systemiskt aktiva kortikosteroider till Nasonex nässpray. Utsättande 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 utsättningsymtom (t. ex. led- och/eller muskelsmär, utmattning och initial depression) trots lindring av nasala symtom, ska systemisk kortikosteroidadministrering återupptas och andra adekvata åtgärder ska vidtas. En sådan omställning kan också avmaskera redan befintliga allergiska tillstånd, såsom allergisk konjunktivit och eksem, vilket tidigare undertryckts av den systemiska kortikosteroidbehandlingen.

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

Näspolyper (polypos)

Säkerhet och effekt för Nasonex nässpray 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 för att fastställa en exakt diagnos.

Effekt på tillväxten hos pediatrik population

Det rekommenderas att regelbundet kontrollera längden hos barn som under lång tid behandlas med nasala kortikosteroider. Om tillväxttakten avtar, ska behandlingen överses med avsikt att, om möjligt, reducera den nasala 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 Nasonex nässpray kontrollerar nässymtomen hos flertalet patienter, kan samtidig användning av annan lämplig behandling ge ytterligare lindring av andra symtom, i synnerhet ögonsymtom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

(Se 4.4 Varningar och försiktighet: Systempåverkan med kortikosteroider)

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

Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av mometasonfuroat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som för andra nasala kortikosteroidläkemedel ska Nasonex nässpray inte användas under graviditet om inte den förväntade nyttan för modern uppväger den potentiella risken för modern, fostret eller spädbarnet. Spädbarn födda av mödrar som 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 behandling med Nasonex 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 mometason 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 allvarlighetsgrad och inträffade med högre frekvens 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. Hos patienter behandlade för näspolyper var den totala biverkningsfrekvensen jämförbar med den som observerats hos patienter med 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 primärt organsystem. Inom varje organsystemklass anges biverkningar per frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). De biverkningar som rapporterats efter marknadsföringen anses vara av frekvensen ”ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)”.

Tabell 1: Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterade per organsystemklass och frekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Faryngit Övre luftvägsinfektion [†]	
Immunsystemet			Hypersensitivitet inklusive anafylaktiska reaktioner, angioödem, bronkospasm och dyspné
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	
Ögon			Glaukom Ökat intraockulärt tryck Katarakt Dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis*	Epistaxis Brännande känsla i näsan Irritation i näsan Sår i näsan	Nässeptumperforation
Magtarmkanalen		Irritation i halsen*	Förändrat smak- och luktsinne

*rapporterad vid dosering två gånger dagligen för näspolyper

†rapporterad som 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 excessiva doser av kortikosteroider kan leda till suppression av HPA-axelns funktion.

Behandling

Eftersom den systemiska biotillgängligheten för Nasonex nässpray är <1%, är det osannolikt att överdosering kräver någon behandling förutom observation, varefter behandlingen återinsätts med lämplig dos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Avsvällande och övriga medel för lokal behandling vid nässjukdomar, kortikosteroider, ATC-kod R01AD09.

Verkningsmekanism

Mometasonfuroat är en topikal glukokortikoid 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 potent inhibitor av produktionen av Th2 cytokinerna IL-4 och IL-5 från CD4⁺ T-celler.

Farmakodynamisk effekt

I antigen-studier, visade Nasonex nässpray antiinflammatorisk aktivitet i både tidig och sen fas av allergi-svar. Detta har visats med minskningar (jämfört med placebo) i histamin- och eosinofilaktivitet och minskning (jämfört med baslinjen) av eosinofiler, neutrofiler och epitelcell-adhensionsproteiner.

Nasonex nässpray visade en kliniskt signifikant effekt inom 12 timmar efter den första dosen hos 28 % av patienter med säsongsbunden allergisk rinit. Median-tiden för insättande av klinisk effekt (50 %) var 35,9 timmar.

Pediatrik population

I en placebokontrollerad klinisk studie med pediatrika patienter (n = 49/grupp) där Nasonex nässpray administrerades 100 mikrogram per dag, under ett år, observerades ingen tillväxthämning.

Det finns begränsade data avseende säkerhet och effekt av Nasonex nässpray vid behandling av barn i åldern 3 till 5 år, och det kan inte ges dosrekommendationer för denna grupp. I en studie på 48 barn i åldern 3 till 5 år som behandlats med mometasonfuroat intranasalt 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 tetracosactrin-stimuleringstest.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Nasonex nässpray 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 nässpray har en systemisk biotillgänglighet på < 1 % i plasma, vid användning av en känslig analysmetod med en nedre kvantifieringsgräns på 25 pg/ml.

Distribution

Ej relevant eftersom mometason absorberas dåligt från näsan.

Metabolism

Den lilla mängd som eventuellt sväljs och absorberas genomgår omfattande första-passage hepatiske metabolism.

Eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga toxikologiska effekter som är unika för exponering av mometasonfuroat visades. Alla observerade effekter är typiska för denna terapeutiska grupp och är relaterade till farmakologiska egenskaper av glukokortikoider.

Prekliniska studier visar att mometasonfuroat saknar androgen, antiandrogen, östrogen eller antiöstrogen aktivitet, men i likhet med andra glukokortikoider, uppvisar det effekt på uterus och försenar vaginalöppning i djurmodeller 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 långvarig och svår förlossning med en minskning av antalet överlevande och minskning av kroppsvikt eller minskad viktökning hos avkomman. Det visades ingen effekt på fertiliteten.

Liksom andra glukokortikoider framkallar mometasonfuroat fosterskador hos gnagare och kaniner. Det har visat sig orsaka navelbräck hos råttor, gomspalt hos möss och gallblåseagenes, navelbräck och böjda framtassar hos kaniner. Det var även en minskad maternell viktökning, 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 24-månaders försök på möss och råttor. Typiska glukokortikoid-relaterade effekter, inklusive flera icke-neoplastiska skador observerades. Inga statistiskt signifikanta dos-responsförhållanden detekterades för de tumörtyper som observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dispersibel cellulosa (mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium)

Glycerol

Natriumcitrat

Citronsyramonohydrat

Polysorbat 80

Bensalkoniumklorid

Renat vatten.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Används inom 2 månader efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Nasonex nässpray tillhandahålls i en vit flaska, av polyeten med hög densitet, som innehåller 10 g (60 doser) eller 18 g (140 doser) av produktformuleringen. Flaskan är försedd med en dosreglerad, manuell spraypump av polypropen.

Förpackningsstorlekar: 10 g, 1 flaska

18 g, 1, 2 eller 3 flaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V.
Box 581
2003 PC Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12862

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

3.11.1997/5.9.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.6.2020