

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HEMANGIOL 3,75 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 4,28 mg propranololihydrokloridia vastaten 3,75 mg propranololiemästä. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä, hedelmäntuoksuinen oraaliliuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HEMANGIOL on tarkoitettu systeemistä hoitoa vaativan proliferoituvan infantiilin hemangioman hoitoon seuraavissa tilanteissa:

- henkeä tai toimintakykyä uhkaava hemangioma
- haavainen hemangioma, joka aiheuttaa kipua ja/ tai ei reagoi yksinkertaiseen haavanhoitoon
- pysyvien arprien tai pysyvän epämuotoisuuden riskin aiheuttava hemangioma.

Hoito aloitetaan 5 viikon – 5 kuukauden ikäisille imeväisille (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

HEMANGIOL-hoidon aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta infantiilin hemangioman toteamisesta ja hoidosta, kontrolloidussa hoitoympäristössä, jossa on käytettävissä riittävä varustus haittavaikutusten hoitoon silloinkin, kun kiireelliset toimet ovat tarpeen.

Annostus

Annostus on ilmaistu propranololiemäksenä.

Suosittelava aloitusannos on 1 mg/kg/vrk jaettuna kahteen erilliseen 0,5 mg/kg annokseen. Annostusta on suositeltavaa suurentaa hoitoannokseen asti lääkärin valvonnassa seuraavasti: 1 mg/kg/vrk 1 viikon ajan, sitten 2 mg/kg/vrk 1 viikon ajan, ja sitten 3 mg/kg/vrk ylläpitoannoksena.

Hoitoannos on 3 mg/kg/vrk, ja se annetaan kahtena erillisenä 1,5 mg/kg annoksena, yksi annos aamulla ja yksi myöhään iltapäivällä. Näiden kahden annoksen välisen ajan on oltava vähintään 9 tuntia. Lääkevalmiste otetaan syötön yhteydessä tai heti sen jälkeen.

Jos lapsi ei syö tai oksentaa, suositellaan annoksen jättämistä väliin.

Jos lapsi sylkee annoksen pois tai ei ota koko lääkeannosta, uutta annosta ei saa antaa ennen seuraavaa aikataulun mukaista annosta.

Titrausvaiheen aikana lääkäri toteuttaa kunkin annoksen suurentamiskerran ja valvoo sitä aloitusannoksen antoa koskevien ohjeiden mukaisesti. Titrausvaiheen jälkeen lääkäri muuttaa annosta lapsen painon muuttumisen mukaan.

Lapsen tilaa seurataan kliinisesti ja annosta muutetaan vähintään kerran kuukaudessa.

Hoidon kesto

HEMANGIOL-hoitoa annetaan kuuden kuukauden ajan.

Kun hoito lopetetaan, annosta ei tarvitse pienentää vähitellen.

Potilaiden vähemmistöllä oireet uusiutuvat hoidon lopettamisen jälkeen. Näiden potilaiden hoito voidaan aloittaa uudestaan samoin edellytyksin ja saavuttaa tyydyttävä vaste.

Erityisryhmät

Koska tietoja kliinisestä tehosta ja turvallisuudesta ei ole, HEMANGIOL-valmistetta ei saa käyttää alle viiden viikon ikäisille lapsille.

Kliinisissä HEMANGIOL-tutkimuksissa ei ole saatu kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevaa tietoa, jonka perusteella hoidon aloittamista voitaisiin suositella yli viiden kuukauden ikäisille lapsille.

Imeväiset, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö

Valmisteen antaminen imeväisille, joilla on maksan tai munuaisten toimintahäiriö, ei ole suositeltavaa, sillä tietoja ei ole (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

HEMANGIOL annetaan syötön yhteydessä tai heti sen jälkeen hypoglykemiariskin välttämiseksi. Se annetaan suoraan lapsen suuhun oraaliliuospullon mukana tulevalla oraaliruiskulla, johon on merkitty annosasteikko milligrammoina propranololiemästä (ks. käyttöohjeet pakkausselosteen kohdasta 3). Pulloa ei saa ravistaa ennen käyttöä.

Lääkevalmiste voidaan tarvittaessa laimentaa pieneen määrään maitoa tai iänmukaista omena- ja/tai appelsiinimehua. Älä lisää lääkettä täyteen pulloon.

Lääke voidaan sekoittaa yhteen teelusikalliseen (noin 5 ml) maitoa, jos lapsi painaa enintään 5 kg, tai yhteen ruokalusikalliseen (noin 15 ml) maitoa tai hedelmämehua, jos lapsi painaa yli 5 kg. Lääke annetaan tuttipullosta. Seos on käytettävä kahden tunnin kuluessa.

Hypoglykemiariskin välttämiseksi saman henkilön on huolehdittava sekä HEMANGIOL-lääkkeen annosta että lapsen syöttämisestä. Jos näistä huolehtivat eri henkilöt, hyvä kommunikaatio on oleellisen tärkeää lapsen turvallisuuden varmistamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Keskokset, jotka eivät ole saavuttaneet 5 viikon korjattua ikää (korjattu ikä lasketaan vähentämällä keskosuusviikot todellisesta iästä).
- Imetettävät imeväiset, joiden äitiä hoidetaan lääkkeillä, jotka ovat vasta-aiheisia propranololin kanssa.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Astma tai aiempi bronkospasmi.
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos.
- Sinussolmukesairaus (mukaan lukien sinus-eteiskatkos).
- Seuraavat rajat alittava bradykardia:

Ikä	0–3 kk	3–6 kk	6–12 kk
Syke (lyöntiä/min)	100	90	80

- Seuraavat rajat alittava matala verenpaine:

Ikä	0–3 kk	3–6 kk	6–12 kk
Verenpaine (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Kardiogeeninen sokki.
- Sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hyvässä hoitotasapainossa lääkityksellä.
- Prinzmetalnin angina.
- Vaikeat ääreisvaltimoverenkierron häiriöt (Raynaudin ilmiö).
- Hypoglykemialle alttiit lapset.
- Feokromosytooma.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoidon aloitus

Lapsi seulotaan propranololin käyttöön liittyvien riskien varalta ennen propranololihoitoa aloittamista. Anamneesitiedot käydään läpi ja lapselle tehdään täydellinen lääkärintarkastus, jonka yhteydessä mitataan syketiheys ja auskultoidaan sydän ja keuhkot.

Mikäli sydämen poikkeavuutta epäillään, on konsultoitava erikoislääkärinä ennen hoidon aloittamista mahdollisen piilevän vasta-aiheen tunnistamiseksi.

Jos kyseessä on akuutti bronkopulmonaarinen poikkeavuus, hoidon aloittamista lykätään.

Kardiovaskulaaritaudit

Propranololi voi aiheuttaa tai pahentaa bradykardiaa tai verenpaineen poikkeavuutta farmakologisen vaikutuksensa vuoksi. Lapsella todetaan bradykardia, jos syketiheys hidastuu yli 30 lyöntiä/min lähtötasosta. Bradykardia määritellään seuraavien raja-arvojen alittumiseksi:

Ikä	0–3 kuukautta	3–6 kuukautta	6–12 kuukautta
Syketiheys (lyöntiä/min)	100	90	80

Ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen ja aina annoksen suurentamisen jälkeen lapsen vointia, mm. verenpainetta ja syketiheyttä, seurataan kliinisesti vähintään kerran tunnissa vähintään 2 tunnin ajan.

Mikäli oireista bradykardiaa esiintyy tai syketiheys on alle 80 lyöntiä/min, erikoislääkärinä on konsultoitava välittömästi.

Mikäli milloin tahansa hoidon aikana esiintyy vaikeaa ja/tai oireista bradykardiaa tai hypotensiota, hoito lopetetaan ja konsultoidaan erikoislääkärinä.

Hypoglykemia

Propranololi estää hypoglykemiaa korjaavan endogeenisen katekoliamiinireaktion. Se peittää hypoglykemian adrenergiset varoitusmerkit, erityisesti takykardian, vapinan, ahdistuneisuuden ja nälän. Se voi pahentaa hypoglykemiaa lapsilla, erityisesti syömättömyyden, oksentelun tai yliannostuksen yhteydessä.

Nämä propranololin käyttöön liittyvät hypoglykemiajaksot voivat poikkeuksellisesti ilmetä kouristuskohtauksina ja/tai koomana.

Mikäli hypoglykemian kliinisiä merkkejä ilmenee, lapselle juotetaan sokeripitoista liuosta ja hoito tauotetaan. Lapsen vointia on seurattava asianmukaisesti, kunnes oireet häviävät.

Diabetesta sairastavien lasten veren glukoosipitoisuuden seuranta on tehostettava.

Hengityselimistön sairaudet

Hoito on tauotettava, mikäli potilaalla on alahengitystieinfektio, johon liittyy hengenahdistusta ja hengityksen vinkumista. Beeta-2-agonistien ja inhaloitavien kortikosteroidien antaminen on mahdollista. Propranololin antamista uudelleen voidaan harkita, kun lapsi on toipunut täysin. Mikäli tila uusiutuu, hoito lopetetaan pysyvästi.

Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy isoiloitunut bronkospasmi.

Sydämen vajaatoiminta

Sympaattisella stimulaatiolla voi olla elintärkeä verenkiertoa tukeva merkitys potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Sen estäminen beetasalpaajilla voi edistää vajaatoiminnan vaikeutumista.

PHACE-oireyhtymä

PHACE-oireyhtymää sairastavien potilaiden propranololihoitosta on saatavilla hyvin niukasti turvallisuustietoa.

Propranololi voi suurentaa aivohalvausriskiä PHACE-oireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla on vaikeita aivoverisuonipoikkeamia, pienentämällä verenpainetta ja heikentämällä veren virtausta tukkeutuneiden, kapeiden tai stenoottisten verisuonten läpi.

Imeväiset, joilla on kasvoissa suuri infantili hemangioma, on tutkittava perusteellisesti PHACE-oireyhtymään mahdollisesti liittyvän arteriopatian varalta pään ja kaulan magneettiangiografialla ja sydämen ja aortankaaren kuvantamisella ennen propranololihoitoa harkitsemista.

Erikoislääkäreitä on konsultoitava.

Imetys

Propranololi erittyy rintamaitoon. Tämän vuoksi propranololilla hoidettavien imettävien äitien on ilmoitettava asiasta terveydenhoidon ammattilaiselle.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Propranololi metaboloituu maksassa ja erittyy munuaisten kautta. Koska tietoa lapsista ei ole, propranololin käyttöä ei suositella, jos potilaalla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Yliherkkyys

Potilailla, joilla vaikean anafylaktisen reaktion todennäköisyys on suuri (syystä riippumatta, mutta etenkin jodia sisältäviä varjoaineita käytettäessä), beetasalpaajahoito voi johtaa reaktion pahenemiseen ja hoitoresistenssiin normaaliannoksiselle adrenaliinille.

Yleisanestesia

Beetasalpaajat heikentävät reflektorista takykardiaa ja suurentavat hypotensioriskiä.

Anestesiaalääkärille on kerrottava, että potilasta hoidetaan beetasalpaajilla.

Jos kyseessä on suunniteltu leikkaus, beetasalpaajahoito on lopetettava viimeistään 48 tuntia ennen toimenpidettä.

Hyperkalemia

Hyperkalemiatapauksia on ilmoitettu potilailla, joilla on ollut suuri, haavainen hemangioma. Näiden potilaiden elektrolyyttiarvoja on seurattava.

Psoriaasi

Psoriaasipotilaiden beetasalpaajahoidon yhteydessä on ilmoitettu psoriaasin pahenemista. Tämän vuoksi hoidon tarve on punnittava huolellisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska spesifejä tutkimuksia ei ole tehty lapsille, propranololin yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ovat aikuisilla tiedossa olevat. Yhdistelmien käytössä tulee huomioida seuraavat kaksi tilannetta (jotka eivät sulje toisiaan pois):

- Imeväiselle annetaan jotain muuta lääkevalmistetta, erityisesti jotakin alla mainittavista.
- Imeväistä imettävä äiti käyttää jotain muuta lääkevalmistetta, erityisesti jotakin alla mainittavista. Tässä tapauksessa on keskusteltava imetyksen lopettamisen tarpeesta.

Tarkka kliininen seuranta on tarpeen propranololin siedettävyyden heikentymisen varalta.

Yhteiskäyttöä ei suositella

Bradykardiaa indusoivat kalsiuminestäjät (diltiatseemi, verapamiili, bepridiili)

Käyttö yhdessä propranololin kanssa voi aiheuttaa automatismin muutoksia (liiallinen bradykardia, sinuspsähdys), sinoatriaalisia ja atrioventrikulaarisia johtumishäiriöitä ja suurentuneen kammioarytmioiden riskin (kääntyvien kärkien takykardia) yhdessä sydämen vajaatoiminnan kanssa. Tätä yhdistelmää saa antaa vain tarkassa kliinisessä valvonnassa ja EKG-seurannassa, erityisesti hoidon alussa.

Varovaisuutta vaativat yhteisvaikutukset

Kardiovaskulaariset lääkevalmisteet

Rytmihäiriölääkkeet

- Propafenonilla on negatiivisia inotrooppisia ja beetasalpaajaominaisuuksia, jotka voivat tehostaa propranololin vastaavia ominaisuuksia, vaikka terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa saatiin rauhoittavia tuloksia.

- Propranololin metabolia heikkenee, kun kinidiiniä annetaan samanaikaisesti, jolloin pitoisuus veressä suurenee kaksin–kolminkertaiseksi ja kliininen beetasalpaus voimistuu.
- Amiodaroni on rytmihäiriölääke, jonka negatiivinen kronotrooppinen vaikutus voi tehostaa beetasalpaajien, kuten propranololin, vastaavia vaikutuksia. Automatismi- ja johtumishäiriöitä on odotettavissa sympaattisten kompensatiomekanismien suppression vuoksi.
- Laskimoon annettavan lidokaiinin metabolia estyy, jos samanaikaisesti annetaan propranololia. Tällöin lidokaiinipitoisuus suurenee 25 %. Lidokaiinitoksisuutta (neurologisia ja sydämeen kohdistuvia haittatapahtumia) on raportoitu propranololin samanaikaisen annon jälkeen.

Digitalisglykosidit

Sekä digitalisglykosidit että beetasalpaajat hidastavat eteis-kammiojohtumista ja hidastavat sykettä. Yhteiskäyttö voi suurentaa bradykardian riskiä.

Dihydropyridiini

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun beetasalpaajaa käyttävälle potilaalle annetaan dihydropyridiiniä. Molemmat lääkkeet voivat aiheuttaa hypotensiota ja/tai sydämen vajaatoimintaa potilailla, joilla sydäntoiminta on osittain hallinnassa additiivisten inotrooppisten vaikutusten vuoksi. Samanaikainen käyttö voi vähentää liialliseen distaaliseen vasodilataatioon liittyvää reflektorista sympatikusvastetta.

Verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät, angiotensiini II -antagonistit, diureetit, alfasalpaajat riippumatta käyttöaiheesta, sentraalisesti vaikuttavat verenpainelääkkeet, reserpiini tms.)

Valtimoverenpainetta alentavat lääkkeet voivat aiheuttaa tai voimistaa hypotensiota, erityisesti ortostaattista hypotensiota, jos niitä käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. *Sentraalisesti vaikuttavia verenpainelääkkeitä* käytettäessä beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinihoidon äkilliseen lopettamiseen liittyvää rebound-hypertensiota. Propranololi tulee lopettaa useita päiviä ennen klonidiinin lopettamista.

Muut kuin kardiovaskulaariset lääkevalmisteet

Kortikosteroidit

Infantiilia hemangiomaa sairastavilla potilailla riski voi olla suurentunut, jos potilas on saanut tai saa samanaikaisesti kortikosteroidihoitoa, sillä lisämunaistoiminnan suppressio voi johtaa vastavaikuttavan kortisolierityksen häviämiseen ja lisätä hypoglykemian riskiä. Tämä koskee myös imeväisiä, joita imettävää äitiä hoidetaan kortikosteroideilla suurilla annoksilla tai pitkään.

Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu heikentävän beetasalpaajien antihypertensiivistä vaikutusta.

Ortostaattista hypotensiota indusoivat lääkkeet

Lääkkeet, jotka indusoivat posturaalista hypotensiota (nitraattijohdannaiset, 5-fosfodiesteriäasin estäjät, trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, dopamiiniagonistit, levodopa, amifostiini, baklofeeni jne.), voivat lisätä beetasalpaajien vastaavia vaikutuksia.

Entsyymi-induktorit

Propranololin pitoisuus veressä voi pienentyä, mikäli sitä annetaan yhdessä entsyymi-induktorien kuten rifampisiinin tai fenobarbitaalin kanssa.

Glukoosipitoisuuksia pienentävät aineet

Kaikki beetasalpaajat voivat peittää tiettyjä hypoglykemian oireita, kuten sydämentykytystä ja takykardiaa.

Propranololin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on diabeetikko ja käyttää diabeteslääkitystä, sillä propranololi voi pidentää insuliinin hypoglykeemistä vaikutusta. Tässä tapauksessa asiasta ilmoitetaan omaishoitajalle ja verensokeriseurantaa tehostetaan erityisesti hoidon alussa.

Lipidipitoisuuksia pienentävät lääkkeet

Kolestyramiinin tai kolestipolin samanaikainen anto propranololin kanssa pienensi propranololipitoisuuksia jopa 50 %.

Halogenoidut anestesia-aineet

Nämä lääkkeet voivat heikentää sydänlihaksen supistuvuutta ja kompensatorista verisuonivastetta, jos niitä annetaan yhdessä propranololin kanssa. Beetastimulantteja voidaan käyttää kumoamaan beetasalpaajien vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei oleellinen.

Imetys.

Imettävät äidit: ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5.

Hedelmällisyys

Kirjallisuudessa on raportoitu joitakin korjautuvia vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen aikuisilla rotilla, jotka saivat suuria propranololiannoksia. Nuorilla eläimillä tehdyssä tutkimuksessa ei kuitenkaan todettu mitään vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Proliferoituvaa infantiilia hemangiomaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa useimmin raportoituja haittavaikutuksia HEMANGIOL-hoitoa saaneilla imeväisillä olivat unihäiriöt, pahentuneet hengitystieinfektiot (esim. keuhkoputkitulehdus ja bronkioliitti) ja niihin liittyvä yskä ja kuume, sekä ripuli ja oksentelu.

Globaalisti erityislupakäyttöä koskeneessa ohjelmassa ja kirjallisuudessa raportoidut haittavaikutukset koskivat hypoglykemiaa (ja siihen liittyvää tapahtumaa, kuten hypoglykeemistä kouristuskohtausta) sekä pahentuneita hengitystieinfektioita, joihin liittyi hengitysvaikeuksia.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on raportoitu mitä tahansa annosta ja hoidon kestoa käytettäessä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa 435 potilasta sai HEMANGIOL-hoitoa annoksella 1 mg/kg/vrk tai 3 mg/kg/vrk maksimissaan 6 kuukauden ajan.

Niiden esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kliinisen tutkimustietokannan koon vuoksi harvinaisia ja hyvin harvinaisia kategorioita ei esitetä.

Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen.

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Keuhkoputkitulehdus	Bronkioliitti		
Aineen- vaihdunta ja ravitsemus		Vähentynyt ruokahalu		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Unihäiriö	Agitaatio Painajaiset Ärttyvyys		
Hermosto		Uneliaisuus		Hypoglykeeminen kouristuskohtaus
Sydän			Eteis-kammiokatkos	Bradykardia
Verisuonisto		Perifeerinen kylmyys		Hypotensio Vasokonstriktio Raynaudin ilmiö
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi		
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Oksentelu	Ummetus Vatsakipu		
Iho ja ihonalainen kudokset		Punoitus	Nokkosihottuma Hiustenlähtö	
Tutkimukset		Alentunut verenpaine	Alentunut veren glukoosipitoisuus Hidastunut syke Neutropenia	Agranulosytoosi Hyperkalemia

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

HEMANGIOL-hoitoa saaneilla potilailla on todettu alahengitystieinfektioiden, kuten keuhkoputkitulehduksen tai bronkioliitin, oireiden (mukaan lukien bronkospasmi) pahentumista propranololin bronkokonstriktiivisen vaikutuksen vuoksi. Nämä vaikutukset johtivat harvoin hoidon pysyvään lopettamiseen (ks. kohta 4.4).

Unihäiriöinä esiintyi unettomuutta, huonoa unen laatua ja liikaunisuutta. Muita keskushermoston häiriöitä havaittiin pääasiallisesti hoidon alussa.

Ripulia raportoitiin usein, eikä se liittynyt aina ruoansulatuskanavan infektiin. Ripulin esiintyvyys vaikuttaa olevan annoksesta riippuvaa annosvälillä 1–3 mg/kg/vrk. Mikään tapauksista ei ollut vaikea eikä johtanut hoidon lopettamiseen.

Kliinisten tutkimusten aikana raportoidut kardiovaskulaaritahtumat olivat oireettomia. Titrauspäivinä suoritetun 4 tunnin kardiovaskulaarisen seurannan yhteydessä havaittiin sykkeen hidastumista (noin 7 lyöntiä/min) ja systolisen verenpaineen laskua (alle 3 mmHg) lääkkeen annon jälkeen. Yksi II asteen eteis-kammiokatkos potilaalla, jolla oli perussairautena johtumishäiriö, johti hoidon pysyvään lopettamiseen. Kirjallisuudessa on raportoitu yksittäistapauksina oireista bradykardiaa ja hypotensiota.

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut verensokeripitoisuuden alenemiset olivat oireettomia. Erityislupakäyttöä koskeneessa ohjelmassa ja kirjallisuudessa on kuitenkin raportoitu useita hypoglykemiatapauksia, joihin liittyi hypoglykeeminen kouristuskohtaus, erityisesti muun samanaikaisen sairauden aikana tapahtuneen syömättömyyden yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen systeeminen kortikosteroidihoito voi suurentaa hypoglykemiariskiä (ks. kohta 4.5).

Hyperkalemiaa on raportoitu kirjallisuudessa muutamalla potilaalla, joilla oli suuri, haavainen hemangioma (ks. kohta 4.4).

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 liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Beetasalpaajien toksisuus johtuu niiden terapeuttisten vaikutusten korostumisesta:

- Lievän–keskivaikean myrkytyksen sydänoireita ovat hidastunut syke ja hypotensio. Eteis-kammiokatkoksia, kammionsisäisiä johtumisviiveitä ja sydämen vajaatoimintaa voi ilmetä vaikeammassa myrkytyksessä.
- Bronkospasmi voi kehittyä erityisesti astmapotilaille.
- Hypoglykemia voi kehittyä, ja beetasalpaajan toksisuuden muut kliiniset löydökset voivat peittää hypoglykemian oireet (vapina, takykardia).

Propranololi on hyvin rasvaliukoinen, ja se voi läpäistä veri-aivoesteen ja aiheuttaa kouristuksia.

Tuki ja hoito

Potilas kytketään sydänmonitoriin, ja vitaalitoimintoja, psyykkistä tilaa ja veren glukoosipitoisuutta tarkkaillaan. Hypotensiota hoidetaan nesteytyksellä laskimoon, ja bradykardiaa hoidetaan atropiinilla. Glukagonia ja sitten katekoliamiineja tulee harkita, mikäli potilas ei reagoi laskimoon annettuun nesteytykseen. Isoprenaliinia ja aminofylliiniä voidaan käyttää bronkospasmin hoitoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epäselektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AA05

Vaikutusmekanismi

Kirjallisuudessa kuvatut propranololin mahdolliset vaikutusmekanismit proliferoituvassa infantiilissa hemangioomassa voivat sisältää useita tiiviisti toisiinsa liittyviä mekanismeja:

- paikallinen hemodynaaminen vaikutus (vasokonstriktio, joka on klassinen beetasalpaajien vaikutus, ja infantiilin hemangioomaleesion perfuusion väheneminen)
- antiangiogeeninen vaikutus (verisuonten endoteelisolujen proliferaation väheneminen, neovaskularisaation ja verisuonitubulusten muodostuksen väheneminen, matriksimetalloproteiinaasi 9:n erittymisen väheneminen)
- apoptoosin laukaiseva vaikutus kapillaarien endoteelisoluihin,
- sekä VEGF- että bFGF-signaalintireittien toiminnan heikentyminen ja tästä johtuva angiogeneesin/proliferaation väheneminen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Propranololi on beetasalpaaja, joka kolme farmakologista ominaispiirrettä ovat seuraavat:

- sydänselektiivisen beeta-1-salpaajien puuttuminen
- sydämen rytmihäiriöitä vähentävä vaikutus
- osittaisen agonistivaikutuksen (sympatomimeettisen ominaisvaikutuksen) puuttuminen.

Kliininen teho ja turvallisuus pediatriisilla potilailla

Propranololin teho systeemistä hoitoa vaativaa proliferoituvaa infantiilia hemangioomaa sairastavilla imeväisillä (ikä 5 viikkoa – 5 kuukautta hoidon alussa) on osoitettu satunnaistetussa, kontrolloidussa, monikeskuksisessa, moniannoksisessa, adaptiivisessa vaiheen II/III avaintutkimuksessa, jonka tarkoituksena oli verrata neljää propranololihoito-ohjelmaa (1 tai 3 mg/kg/vrk 3 tai 6 kuukauden ajan) lumelääkkeeseen (kaksoissokkoutettu).

Hoitoa annettiin 456 tutkimushenkilölle (401 sai propranololia 1 tai 3 mg/kg/vrk 3 tai 6 kuukautta ja 55 sai lumelääkettä), ja siihen sisältyi 3 viikon titrausvaihe. Potilailla (71,3 % tyttöjä, 37 % 35–90 päivän ikäisiä ja 63 % 91–150 päivän ikäisiä) oli kohdehemangioma päässä 70 %:ssa tapauksista, ja suurin osa infantiileista hemangiomista oli paikallisia (89 %).

Hoidon onnistuminen määriteltiin kohdehemangiooman täydelliseksi tai lähes täydelliseksi häviämiseksi, joka arvioitiin sokkoutetuilla, keskitetyillä, riippumattomilla valokuva-arvioinneilla viikolla 24, mikäli hoitoa ei lopetettu ennenaikaisesti.

Annostuksella 3 mg/kg/vrk toteutetun 6 kuukauden hoidon (joka valittiin tutkimuksen vaiheen II lopussa) onnistumisprosentti oli 60,4 %, kun taas lumeryhmässä vastaava onnistumisprosentti oli 3,6 % (p-arvo < 0,0001). Propranololihoitoon ei ollut eroja iän (35–90 päivää / 91–150 päivää), sukupuolen ja hemangiooman sijainnin (pää/vartalo) perusteella laadituissa alaryhmissä. Hemangiomalesion paranemista havaittiin 5 propranololihoitoviikon jälkeen 88 %:lla potilaista. 11,4 % tarvitsi uusintahoidon hoidon lopettamisen jälkeen.

Lumelääkkeen käyttöön liittyvien eettisten seikkojen vuoksi hoidon tehoa ei osoitettu potilailla, joilla on suuren riskin hemangioma. Sekä kirjallisuudessa että HEMANGIOL-valmisteen erityislupakäyttöä koskeneessa spesifisessä ohjelmassa on saatu näyttöä propranololin tehosta potilailla, joilla on suuren riskin hemangioma.

Retrospektiivisen tutkimuksen perusteella vähemmistölle potilaista (12 %) jouduttiin aloittamaan systeemihoito uudelleen. Kun hoito aloitettiin uudelleen, valtaosalla potilaista todettiin tyydyttävä vaste.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuiset

Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta annettu propranololi imeytyy lähes täydellisesti. Runsaan ensikierron maksametabolian vuoksi kuitenkin keskimäärin vain noin 25 % propranololista päätyy systeemiseen verenkiertoon. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1–4 tunnin kuluttua oraalista annoksesta. Runsasproteiinisen ruoan antaminen suurentaa propranololin hyötyosuutta noin 50 % muuttamatta huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvaa aikaa.

Propranololi on suoliston ulosvirtauskuljettajaproteiinin, P-glykoproteiinin (P-gp), substraatti. Tutkimukset kuitenkin viittaavat siihen, että P-gp-toiminta ei rajoita suolistosta imeytyvää propranololiannosta tavanomaisella hoitoannosalueella.

Noin 90 % kiertävästä propranololista on sitoutuneena plasman proteiineihin (albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin). Propranololin jakautumistilavuus on noin 4 l/kg. Propranololi läpäisee veri-aivoesteen ja istukan ja erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Propranololi metaboloituu kolmen pääasiallisen reitin kautta. Nämä reitit ovat aromaattinen hydroksylaatio (pääasiallisesti 4-hydroksylaatio), N-dealkylaatio ja sen jälkeen tapahtuva sivuketjun oksidaatio, ja suora glukuronidaatio. Näiden reittien osuudet koko metaboliasta ovat 42 %, 41 % ja 17 %, mutta yksilöiden välillä esiintyy huomattavaa vaihtelua. Neljä tärkeintä loppumetaboliittia ovat propranololiglukuronidi, naftyylioksimaitohappo ja glukuronihappo sekä 4-hydroksipropranololin sulfaattikonjugaatit. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että CYP2D6 (aromaattinen hydroksylaatio), CYP1A2 (ketjuoksidatio) ja vähemmässä määrin CYP2C19 osallistuvat propranololin metaboliaan.

Terveillä tutkimushenkilöillä oraaliossa puhdistumassa ja eliminaation puoliintumisajassa ei havaittu mitään eroa nopeiden ja hitaiden CYP2D6-metaboloijien välillä.

Propranololin plasman puoliintumisaika vaihtelee 3 tunnista 6 tuntiin. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana lääkkeenä virtsaan.

Pediatriset potilaat

HEMANGIOL-valmisteen toistuvan annon (3 mg/kg/vrk kahtena annoksena) farmakokinetiikkaa on tutkittu 19 imeväisellä, jotka olivat 35–150 päivän ikäisiä hoidon alussa. Farmakokineettinen arviointi suoritettiin vakaassa tilassa 1 tai 3 hoitokuukauden jälkeen.

Propranololi imeytyi nopeasti ja suurin pitoisuus plasmassa saavutettiin tavallisesti 2 tuntia antamisen jälkeen. Se oli keskimäärin noin 79 ng/ml imeväisen iästä riippumatta.

Näennäisen oraalisen puhdistuman keskiarvo oli 2,71 l/h/kg 65–120 päivän ikäisillä imeväisillä ja 3,27 l/h/kg 181–240 päivän ikäisillä imeväisillä. Kun tulokset korjattiin painon suhteen, propranololin ensisijaiset farmakokineettiset parametrit (kuten plasman puhdistuma) olivat imeväisillä samankaltaisia kuin kirjallisuudessa aikuisille raportoidut.

4-hydroksiproporanololimetaboliitti kvantifioitiin, ja sen plasma-altistus vastasi alle 7 prosenttia kanta-aineen altistuksesta.

Tässä farmakokinetiikan tutkimuksessa, jossa oli mukana imeväisiä, joilla oli toimintakykyä uhkaava hemangioma, hemangioma tietyissä anatomisissa paikoissa, joihin jää usein pysyviä arpia tai pysyvää epämuotoisuutta, suuri kasvojen hemangioma, pienempi hemangioma alttiilla alueilla, vaikea, haavainen hemangioma tai varrellinen hemangioma, arvioitiin myös tehoa (toissijainen arviointikriteeri). Propranololihoito johti tilan nopeaan kohenemiseen (7–14 päivän kuluessa) kaikilla potilailla, ja kohdehemangioma hävisi 36,4 %:lla potilaista 3 kuukauden kuluessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä propranololi katsotaan akuutin annostelun jälkeen kohtalaisen toksiseksi lääkkeeksi, jonka oraalinen LD₅₀ on noin 600 mg/kg. Propranololin toistuvan antamisen jälkeen aikuisilla ja nuorilla rotilla raportoidut päävaikutukset olivat tilapäinen painon lasku ja painon nousu sekä samanaikainen ohimenevä elinten painon lasku. Nämä vaikutukset korjautuivat täysin, kun hoito lopetettiin.

Tutkimuksissa, joissa hiirille ja rotille annettiin propranololihydrokloridia ravinnon mukana korkeintaan 18 kuukauden ajan enintään 150 mg/kg/vrk annoksilla, ei havaittu näyttöä lääkkeeseen liittyvästä kasvainten muodostumisesta.

Vaikka jotkin tiedot olivatkin moniselitteisiä, saatavilla olevien *in vitro*- ja *in vivo* -kokonaistietojen perusteella voidaan päätellä, että propranololi ei ole genotoksinen.

Aikuisilla naarasrotilla kohtuun tai emättimeen annettu propranololi estää voimakkaasti alkuiden implantaatiota, kun annos on ≥ 4 mg/eläin. Vaikutus oli korjautuva. Aikuisilla urosrotilla propranololin toistuva antaminen suurilla annostasoilla ($\geq 7,5$ mg/kg) aiheutti histopatologisia muutoksia kiveksissä, lisäkiveksessä ja rakkularauhasissa, vähensi siittiöiden liikkuvuutta, siittiösolupitoisuuksia ja plasman testosteronipitoisuuksia sekä lisäsi merkitsevästi siittiöiden pään ja hännän anomaliaita. Vaikutukset korjautuivat tavallisesti täydellisesti hoidon lopettamisen jälkeen. Vastaavanlaisia tuloksia saatiin, kun propranololia annettiin kiveksiin tai käytettiin *in vitro* -malleja. Tutkimuksessa, jossa nuoret eläimet saivat hoitoa koko imeväis-, lapsuus- ja nuoruusikää vastaavan kehitysjakson ajan, ei kuitenkaan ilmennyt minkäänlaisia vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 4.6).

Propranololin mahdollisia vaikutuksia nuorten rottien kehitykseen arvioitiin tutkimuksessa, jossa propranololia annettiin päivittäin suun kautta syntymän jälkeisestä päivästä 4 syntymän jälkeiseen päivään 21 asti annostasolla 0, 10, 20 tai 40 mg/kg/vrk.

Annostasolla 40 mg/kg/vrk havaittiin kuolleisuutta, jonka suhde hoitoon oli tuntematon mutta jonka liittymistä hoitoon pidettiin epätodennäköisenä. Tästä johtuen toksisuuden NOAEL-pitoisuus on nuorilla eläimillä 20 mg/kg/vrk.

Propranololin ei todettu aiheuttavan mitään sukupuoliseen kehitykseen, kasvuun eikä neurologiseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia eikä toksikologisesti merkitseviä löydöksiä annoksella 40 mg/kg/vrk (vastaa turvamarginaalia 1,2 naarailta ja 2,9 uroksilla). Tiedot perustuvat keskimääräisiin propranololialtistuksiin syntymän jälkeisenä päivänä 21.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

- Hydroksietyyliselluloosa
- Natriumsakkariini
- Mansikka-aromi (sisältää propyleeniglykolia)
- Vanilja-aromi (sisältää propyleeniglykolia)
- Sitruunahappomonohydraatti
- Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Ennen avaamista: 3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä pullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Säilytä pullo ja ruisku samassa pahvirasiassa käyttökertojen välillä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

120 ml liuosta kellanruskeassa lasipullossa, jossa on LDPE-välike ja lapsiturvallinen polypropeeninen kierrekorkki. Mukana on polypropeeninen oraaliruisku, johon on merkitty annosasteikko milligrammoina propranololimestä.

Pakkauskoko: 1.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 place Abel Gance

F-92100 Boulogne

Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/919/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Farnea
10, rue Bouché Thomas
ZAC d'Orgemont
F-49000 Angers
Ranska

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION - CHATEAURENARD
Site SIMAPHAC, Zone Industrielle de Chateaurenard
45220 CHATEAURENARD
Ranska

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Site PROGIPHARM, Rue du Lycée
45500 GIEN
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 8 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ehdotettua käyttöaihetta koskeva koulutuspakkaus, joka suunnataan kaikille hoitajille, joiden odotetaan valmistelevan ja antavan HEMANGIOL-lääkettä lapsille. Koulutuspakkauksen tarkoituksena on lisätä tietoisuutta HEMANGIOL-lääkkeen käytön jälkeen mahdollisesti kehittyvästä hypotensio-, bradykardia- ja bronkospasmiriskistä ja antaa ohjeita tämän riskin seurantaan/hoitoon.

Pakkauksen avulla pyritään myös opettamaan hoitajat syöttämään lapset asianmukaisesti hoidon aikana, jotta hypoglykemian riskiltä vältytään.

Myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta sekä laadittava tiedotussuunnitelma yhdessä toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa ennen koulutus-
pakkauksen lanseerausta. Koulutuspakkauksen on oltava saatavilla ja jakelukelpoinen ennen uuden käyttöaiheen (proliferoituvan infantiilin hemangiooman hoito) lanseerausta kyseisessä jäsenvaltiossa.

Lapsia hoitaville henkilöille suunnatun koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat keskeiset turvallisuusseikat:

- Tiedot tilanteista, joissa HEMANGIOL-lääkettä ei saa antaa
- Tiedot valmisteen oikeasta valmistelusta ja annosta, mm. seuraavat tiedot:
 - HEMANGIOL-liuoksen valmistusohjeet
 - Ohjeet lapsen syöttämisestä hoidon aikana
 - Tietoa HEMANGIOL-hoidon aikana mahdollisesti esiintyvien hypoglykemiaoireiden tunnistamisesta ja hoidosta
 - Ohjeet tilanteista, joissa HEMANGIOL-lääkitys on lopetettava.
- Tieto siitä, että lapsen tilaa on seurattava ja terveydenhoidon ammattilaisiin on otettava yhteys, jos hoidon jälkeen esiintyy seuraavia oireita ja löydöksiä:
 - Bradykardia ja hypotensio: väsymys, viileys, kalpeus, sinertävä iho ja pyörtyminen.
 - Hypoglykemia: vähäiset oireet kuten kalpeus, väsymys, hikoilu, vapina, sydämentykytys, ahdistuneisuus, nälkä, herättelyvaikeudet; merkittävät oireet kuten liiallinen nukkuminen, reagoimattomuus, huono syöminen, alentunut ruumiinlämpö, kouristukset, lyhyet hengityskatkot, tajunnan menetys.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAHVIRASIA / PULLOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, oraaliliuos
Propranololi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml liuosta sisältää 4,28 mg propranololihydrokloridia vastaten 3,75 mg propranololia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraaliliuos.
120 ml.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Käytetään pakkaukseen sisältyvällä oraaliruiskulla, johon on merkitty annosasteikko milligrammoina propranololia. Älä käytä mitään muuta mittauslaitetta.

Älä ravista pulloa ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Lääke on käytettävä 2 kuukauden kuluessa pakkauksen avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä pullo ja ruisku samassa ulkopakkauksessa käyttökertojen välillä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 place Abel Gance

F-92100 Boulogne

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/919/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

HEMANGIOL

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, oraaliliuos propranololi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi saa tätä lääkettä, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset lapsella haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä HEMANGIOL on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsellesi annetaan HEMANGIOL-läkettä
3. Miten HEMANGIOL-läkettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. HEMANGIOL-läkkeen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä HEMANGIOL on ja mihin sitä käytetään

Mitä HEMANGIOL on

Lääkkeesi nimi on HEMANGIOL. Sen vaikuttava aine on propranololi. Propranololi kuuluu beetasalpaajien lääkeryhmään.

Mihin sitä käytetään

Tätä lääkettä käytetään hemangioma-nimisen sairauden hoitoon. Hemangiomassa ylimääräisten verisuonten ryväk on muodostanut nystyrän ihoon tai sen alle. Hemangioma voi olla pinnallinen tai syvä. Sitä kutsutaan joskus mansikkaluomeksi, koska hemangioman pinta muistuttaa mansikkaa. HEMANGIOL-läkkeen käyttö imeväisille (vauvoille) aloitetaan aikaisintaan 5 viikon ja viimeistään 5 kuukauden iässä, jos:

- muutoksen sijainti ja/tai koko uhkaa henkeä tai toimintakykyä (voi vaurioittaa elintärkeitä elimiä tai aisteja kuten näköä tai kuuloa);
- hemangioma on haavainen ja kivulias ja/tai yksinkertaiset haavanhoitotoimet eivät auta;
- muutokseen liittyy pysyvien arprien tai pysyvän epämuotoisuuden riski.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsellesi annetaan HEMANGIOL-läkettä

Älä anna HEMANGIOL-läkettä

seuraavissa tapauksissa:

- jos lapsi on keskonen eikä ole saavuttanut 5 viikon korjattua ikää (korjattu ikä on keskoslapsen lasketun ajan perusteella laskettu ikä).
- jos lapsi on allerginen propranololille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Allergiseen reaktioon voi liittyä ihottumaa, kutinaa tai hengenahdistusta.
- jos lapsella on astma tai hänellä on ollut hengitysvaikeuksia.
- jos lapsella on hidas syke ikäänsä nähden. Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma.
- jos lapsella on sydänongelma (kuten rytmihäiriöitä ja sydämen vajaatoiminta).
- jos lapsella on hyvin matala verenpaine.

- jos lapsella on verenkiertohäiriöitä, jotka tekevät varpaat ja sormet tunnottomiksi ja kalpeiksi.
- jos lapsellasi on taipumusta mataliin verensokeriarvoihin.
- jos lapsellasi on lisämunuaiskasvaimen, ns. feokromosytooman, aiheuttama kohonnut verenpaine.

Jos imetät lasta ja käytät lääkkeitä, joita ei saa käyttää yhdessä HEMANGIOL-lääkkeen kanssa (ks. ”Jos imetät lastasi” ja ”Muut lääkevalmisteet ja HEMANGIOL”), **älä anna** tätä lääkettä lapsellesi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lapsellesi annetaan HEMANGIOL-läkettä

- jos lapsella on maksa- tai munuaisongelmia. Tätä lääkettä ei suositella, jos lapsella on maksan tai munuaisten toimintahäiriö.
- jos lapsella on joskus ollut allerginen reaktio. Allergiseen reaktioon voi liittyä ihottumaa, kutinaa tai hengenahdistusta.
- jos lapsella on psoriaasi (ihotauti, joka aiheuttaa punoittavia, kuivia, paksuuntuneita iholäiskiä), sillä tämä lääke voi pahentaa sen oireita.
- jos lapsella on diabetes; tällöin verensokeriseuranta on tihennettävä.
- jos lapsella on PHACE-oireyhtymä (sekä hemangioma että verisuonipokkeavuuksia, myös aivoverisuonten poikkeuksia), sillä tämä lääke voi lisätä aivohalvausriskiä.

Tärkeitä merkkejä, joita on pidettävä silmällä HEMANGIOL-lääkkeen antamisen jälkeen

Hypotension ja bradykardian (hitaan sykkeen) riski

HEMANGIOL voi alentaa verenpainetta (hypotensio) ja hidastaa sykettä (bradykardia). Tämän vuoksi lääkäri seuraa tiiviisti lapsen vointia ja syketiheyttä 2 tuntia ensimmäisen lääkeannoksen jälkeen ja annoksen suurentamisen jälkeen. Sen jälkeen lääkäri tutkii lapsen säännöllisesti hoidon aikana.

Soita lääkärille heti, jos lapsella on mitä tahansa oireita, esim. väsymystä, viileyttä, kalpeutta tai ihon sinerrystä tai jos lapsi pyörtyy HEMANGIOL-hoidon aikana.

Hypoglykemian riskit

Tämä lääke voi peittää hypoglykemian (eli matalien verensokeriarvojen) varoitusmerkit, erityisesti vauvan syömättömyyden, oksentelun tai yliannostuksen yhteydessä. Näitä merkkejä voivat olla:

- Vähäiset: kalpeus, väsymys, hikoilu, vapina, sydämentykytys, ahdistuneisuus, nälkä, herättelyvaikeudet.
- Merkittävät: liiallinen nukkuminen, reagoimattomuus, huono syöminen, ruumiinlämmön lasku, kouristukset, lyhyet hengityskatkokset, tajunnan menetys.

Lapsi tulee syöttää säännöllisesti hoidon aikana hypoglykemian ehkäisemiseksi. Jos lapsi ei syö, sairastuu muuhun sairauteen tai oksentelee, on suositeltavaa jättää annos väliin. ÄLÄ ANNA HEMANGIOLIA LAPSELLE ENNEN KUIN HÄN ON SYÖNYT JÄLLEEN KUNNOLLA.

Jos lapsella on mitä tahansa hypoglykemian merkkejä HEMANGIOL-läkettä käytettäessä, anna lapselle sokeripitoista nestettä suun kautta, mikäli mahdollista. Jos oireet pitkittyvät, soita heti lääkärille tai mene suoraan sairaalaan.

Bronkospasmin riskit

Lopeta hoito ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos lapsella on HEMANGIOL-lääkkeen annon jälkeen seuraavia bronkospasmiin (keuhkoputkien ohimenevä supistuminen, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia) viittaavia oireita: yskä, nopea hengitys, hengitysvaikeudet tai hengityksen vinkuminen ja mahdollisesti ihon sinerrys.

Hyperkalemian riskit

HEMANGIOL saattaa suurentaa veren kaliumpitoisuuksia lapsilla, joilla on suuri, haavainen hemangioma. Tässä tapauksessa lapsen veren kaliumpitoisuus on mitattava.

Jos lapsi nukutetaan (yleisanestesia)

Kerro lääkärille, että lapsi saa HEMANGIOL-hoitoa. Lapsella voi näet esiintyä verenpaineen laskua, jos hänelle annetaan tiettyjä nukutusaineita tätä lääkettä käytettäessä (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja HEMANGIOL”). HEMANGIOL-valmisteen käyttö on ehkä lopetettava viimeistään 48 tuntia ennen nukutusta.

Jos imetät lastasi

- Kerro asiasta lääkärille ennen tämän lääkkeen antamista.
- Älä anna tätä lääkettä lapselle, jos käytät jotakin lääkettä, jota ei saa käyttää yhdessä HEMANGIOL-hoidon kanssa (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja HEMANGIOL”).

Muut lääkevalmisteet ja HEMANGIOL

- Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan annat, olet äskettäin antanut tai saatat antaa lapselle muita lääkkeitä. HEMANGIOL voi näet vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon ja jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa HEMANGIOL-hoidon tehoon.
- Jos imetät lasta, on myös tärkeää kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, mitä lääkkeitä käytät itse, sillä ne voivat erittyä rintamaitoon ja haitata lapsen hoitoa. Lääkäri voi kertoa, onko imetys lopetettava vai ei.

Jos imetät, on erityisen tärkeää kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinä käytät tai jos lapsesi käyttää jotakin seuraavista:

- diabeteslääkkeitä
- lääkkeitä sydän- ja verisuoniongelmiin, kuten sydämen rytmihäiriöiden, rintakivun tai rasisurintakivun, kohonneen verenpaineen tai sydämen vajaatoiminnan hoitoon
- lääkkeitä ahdistuneisuuden, masennuksen, vakavampien mielenterveysongelmien tai epilepsian hoitoon
- tuberkuloosilääkkeitä
- tulehduskipulääkkeitä
- veren rasvapitoisuuksia pienentäviä lääkkeitä
- nukutuslääkkeitä.

Jos sinulla on kysyttävää, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

3. Miten HEMANGIOL-läkettä käytetään

Lapsesi hoidon on aloittanut lääkäri, jolla on kokemusta infantiilin hemangiooman toteamisesta ja hoidosta.

Anna tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä koskaan muuta lapselle annettavaa lääkemannosta itse. Vain lääkäri saa suurentaa lapsen lääkemannosta tai muuttaa sitä lapsen painon mukaisesti.

Annos

- Annostus perustuu vauvan painoon.
- Alkuannos on 1 mg/kg/vrk, ja se annetaan kahtena erillisenä annoksena (0,5 mg/kg, yksi annos aamulla ja yksi myöhään iltapäivällä). Näiden kahden annoksen välillä on pidettävä vähintään 9 tunnin tauko.

- Suositeltava annos on 3 mg/kg/vrk jaettuna kahteen erilliseen 1,5 mg/kg annokseen. Se saavutetaan nostamalla annostusta vähitellen viikoittain lääkärin valvonnassa (1 mg/kg/vrk ensimmäisen viikon ajan, sitten 2 mg/kg/vrk toisella viikolla ja sitten 3 mg/kg/vrk hoidon loppuun saakka).

HEMANGIOL-lääkkeen anto lapselle

- Lääke tulee antaa syötön yhteydessä tai heti sen jälkeen.
- Annos on aina mitattava pullon mukana toimitettavalla ruiskulla.
- Anna HEMANGIOL suoraan lapsen suuhun pullon mukana toimitetulla oraaliruiskulla. Voit tarvittaessa sekoittaa lääkkeen pieneen määrään maitoa tai iänmukaista omena- ja/tai appelsiinimehua ja antaa sen lapselle tuttipullostta. Älä sekoita lääkettä täyteen maito- tai mehupulloon.
Jos lapsi painaa enintään 5 kg, voit sekoittaa annoksen yhteen teelusikalliseen maitoa (noin 5 ml). Jos lapsi painaa yli 5 kg, annos voidaan sekoittaa ruokalusikalliseen maitoa tai hedelmämehua (noin 15 ml).
Seos on käytettävä 2 tunnin kuluessa sekoittamisesta.
- Syötä lapsi säännöllisesti, jotta hän ei ole pitkään syömättä.
- Jos lapsi ei syö tai oksentelee, on suositeltavaa jättää annos väliin.
- Jos lapsi sylkee annoksen pois tai olet epävarma siitä, ottiko hän kaiken lääkkeen, älä anna toista annosta, vaan odota seuraavan annoksen tavanomaiseen antoaikaan asti.
- Hypoglykemiariskin välttämiseksi saman henkilön on huolehdittava sekä HEMANGIOL-lääkkeen annosta että lapsen syöttämisestä. Jos näistä huolehtivat eri henkilöt, hyvä viestintä on olennaisen tärkeää lapsen turvallisuuden varmistamiseksi.

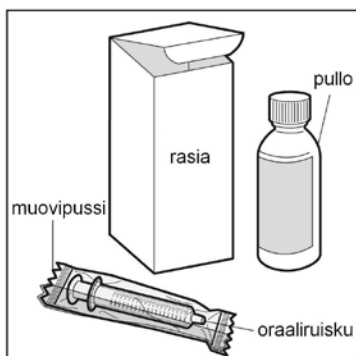
Käyttöohjeet

- **Vaihe 1: Ota tarvikkeet laatikosta.**

Kotelossa on seuraavat tarvikkeet, joita tarvitset lääkkeen antamiseksi:

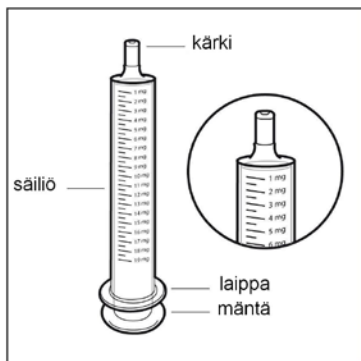
- lasipullo, jossa on 120 ml propranololioraaliliuosta
- lääkkeen mukana toimitettava oraaliruisku, johon on merkitty annosasteikko milligrammoina.

Poista pullo ja oraaliruisku rasiasta ja poista ruisku muovipussista.



- **Vaihe 2: Tarkista annos.**

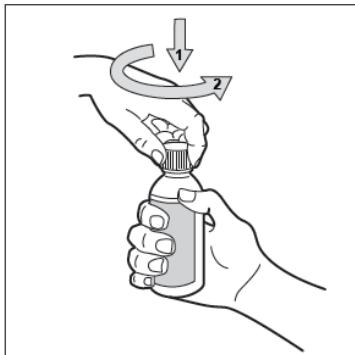
Tarkista lääkärin määräämä HEMANGIOL-annos milligrammoina (mg). Etsi tämä luku oraaliruiskusta.



- **Vaihe 3: Avaa pullo.**

Pullossa on lapsiturvallinen korkki. Avaa se painamalla muovikorkkia alas ja kääntämällä sitä samalla vastapäivään (vasemmalle).

Älä ravista pulloa ennen käyttöä.

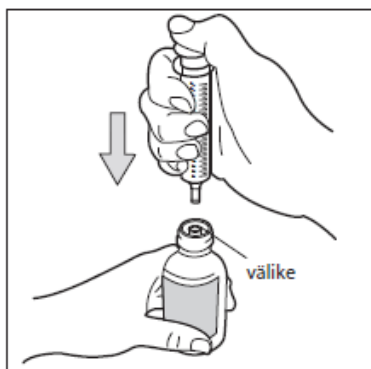


- **Vaihe 4: Vie ruisku pulloon.**

Pane oraaliruiskun kärki pystyssä olevaan pulloon ja paina ruiskun mäntä pohjaan.

Älä poista välikettä pullonkaulasta.

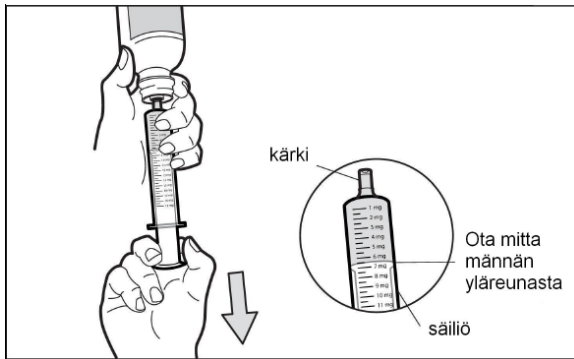
Mittaa ja anna lääke aina lääkkeen kanssa toimitetulla oraaliruiskulla. Älä käytä lusikkaa äläkä mitään muuta antolaitetta.



- **Vaihe 5: Vedä annos ruiskuun.**

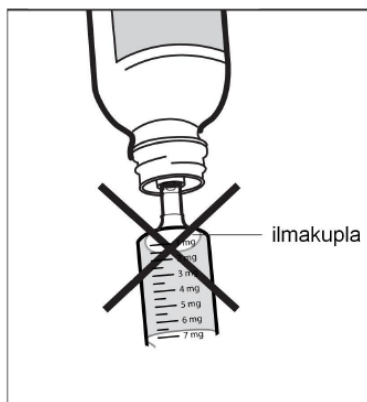
Kun oraaliruisku on paikallaan, käännä pullo ylösalaisin.

Vedä ruiskun mäntää ulos tarvitsemaasi milligrammamäärään asti.



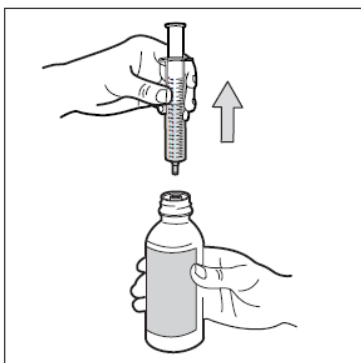
- **Vaihe 6: Tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia.**

Jos näet ilmakuplia ruiskussa, pidä ruiskua pystysuorassa, paina mäntää ylöspäin juuri sen verran, että saat isot ilmakuplat työnnettyä kokonaan pois, ja vedä sitten ruiskuun lisää lääkettä, jotta määrä vastaa lääkärin määräämää annosta.



- **Vaihe 7: Poista ruisku.**

Käännä pullo pystyasentoon ja poista ruisku kokonaan pullosta. Varo painamasta mäntää tässä vaiheessa.



- **Vaihe 8: Sulje pullo.**

Aseta pullon muovikorkki takaisin paikalleen kääntämällä sitä myötäpäivään (oikealle).

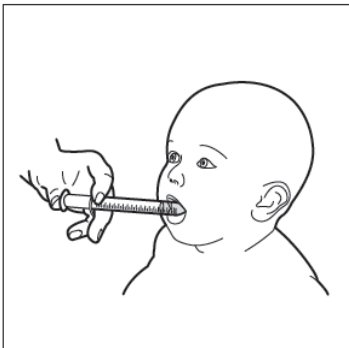


- **Vaihe 9: Anna HEMANGIOL lapselle.**

Aseta ruisku vauvan suuhun ruiskun kärki posken sisäosaa vasten.

Nyt voit ruiskuttaa HEMANGIOL-lääkkeen hitaasti ruiskusta suoraan vauvan suuhun.

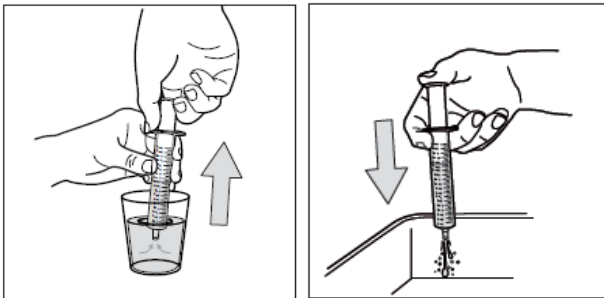
Älä aseta lasta makuulle heti lääkkeen antamisen jälkeen.



- **Vaihe 10: Puhdista ruisku.**

Älä pura ruiskua. Huuhdo tyhjä ruisku jokaisen käyttökerran jälkeen puhtaalla vedellä seuraavasti:

1. Ota lasiin puhdasta vettä
2. Vedä männästä
3. Tyhjennä vesi ruiskusta pesualtaaseen
4. **Toista tämä puhdistusprosessi 3 kertaa.**



Älä puhdista ruiskua saippualla äläkä millään alkoholipohjaisella aineella. Pyyhi ulkopinta kuivaksi.

Älä laita ruiskua sterilointilaitteeseen tai astianpesukoneeseen.

Säilytä pullo ja ruisku yhdessä kotelossaan seuraavaan käyttökertaan asti. Säilytä kotelo turallisessa paikassa, jossa lapsi ei näe sitä eikä pääse siihen käsiksi. Hävitä ruisku, kun pullo on käytetty loppuun.

Jos annat lapselle enemmän HEMANGIOL-lääkettä kuin sinun pitäisi

Jos olet antanut lapselle enemmän HEMANGIOL-lääkettä kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat antaa HEMANGIOL-lääkettä lapselle

Älä anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jatka hoitoa tavalliseen tapaan: yksi annos aamulla ja yksi myöhään iltapäivällä.

Jos lopetat HEMANGIOL-lääkkeen antamisen lapselle

HEMANGIOL-lääkkeen antaminen voidaan lopettaa kerralla, kun hoito on päättynyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HEMANGIOL-lääkkeen annon jälkeen lasta on pidettävä silmällä mahdollisten haittavaikutusten (esim. matala verenpaine, hidas sydämen syke, matala verensokeripitoisuus tai bronkospasmi) tärkeiden varoitusmerkkien varalta. Ks. tämän selosteen kohta 2.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- keuhkoputkitulehdus
- unihäiriöt (unettomuus, huono unen laatu ja herättelyvaikeudet)
- ripuli ja oksentelu.

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- bronkospasmi (hengitysvaikeudet)
- bronkioliitti (ilmatiehyttulehdus, johon liittyy hengitysvaikeuksia ja hengityksen vinkunaa sekä yskää ja kuumetta)
- verenpaineen lasku
- ruokahaluttomuus
- levottomuus, painajaiset, ärtyvyys
- uneliaisuus
- kylmät raajat
- ummetus, vatsakipu
- ihon punoitus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- sydämen johtumishäiriöt tai rytmihäiriöt (hidas tai epäsäännöllinen syke)
- nokkosihottuma (allerginen ihoreaktio), hiustenlähtö
- matala verensokeripitoisuus
- valkosolumäärän väheneminen.

Seuraavien haittavaikutusten yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- hypoglykemiaan (poikkeavan mataliin verensokeripitoisuuksiin) liittyvä kouristelu
- poikkeavan hidas syke
- matala verenpaine
- tulehduksia torjuvien veren valkosolujen vähyys
- verenkierto-ongelmat, jotka tekevät varpaat ja sormet tunnottomiksi ja kalpeiksi
- suurentunut veren kaliumpitoisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsella haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. HEMANGIOL-lääkkeen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Ei saa jäättyä. Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä oraaliruisku pullon kanssa alkuperäisessä pakkauksessa käyttökertojen välillä.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääke tulee käyttää 2 kuukauden kuluessa ensimmäisestä avaamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä HEMANGIOL sisältää

- Vaikuttava aine on propranololi. Yksi millilitra sisältää 4,28 mg propranololihydrokloridia, mikä vastaa 3,75 mg propranololia.
- Muut aineet ovat hydroksietyyliiselluloosa, natriumsakkariini, mansikka-aromi (sisältää propyleeniglykolia), vanilja-aromi (sisältää propyleeniglykolia), sitruunahappomonohydraatti ja puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

- HEMANGIOL on kirkas, väritön tai hieman kellertävä, hedelmäntuoksuinen oraaliliuos.
- Se on pakattu 120 ml:n kellanruskeaan lasipulloon, jossa on lapsiturvallinen kierrekorkki. Rasiassa on 1 pullo.
- Jokaisen pullon mukana on polypropeeninen oraaliruisku, johon on merkitty annosasteikko milligrammoina propranololia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 Place Abel Gance
92100 BOULOGNE
RANSKA

Valmistaja

FARMEA

10 rue Bouché Thomas
ZAC Sud d'Orgemont
49000 ANGERS
RANSKA

tai

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Site SIMAPHAC, Zone Industrielle de Chateaurenard
45220 CHATEAURENARD
RANSKA

tai

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Site PROGIPHARM, Rue du Lycée
45500 GIEN
RANSKA

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.