

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1 VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

HEMANGIOL 3,75 mg/ml geriamasis tirpalas

## 2 KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml tirpalo yra 4,28 mg propranololio hidrochlorido, atitinkančio 3,75 mg propranololio bazės. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos [6.1 skyriuje](#).

## 3 FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis arba šviesiai geltonas geriamasis vaisių kvapo tirpalas.

## 4 KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

HEMANGIOL skiriamas esant proliferacinei kūdikių hemangiomai, kuriai reikia sisteminio gydymo:

- gyvybei arba funkcijoms pavojinga hemangioma;
- opinė hemangioma, lydima skausmo ir (arba) nepasiduodanti gydymui įprastomis žaizdų priežiūros priemonėmis;
- hemangioma, kelianti nuolatinio rando ar subjaurojimo pavojų.

Gydymą reikia pradėti kūdikiams nuo 5 savaičių iki 5 mėnesių amžiaus (žr. 4.2 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą HEMANGIOL turi pradėti gydytojas, kvalifikuotas diagnozuoti, gydyti ir prižiūrėti vaikų hemangiomą kontroliuojamomis klinikinėmis sąlygomis, kai yra tinkamų priemonių koreguoti nepageidaujamas reakcijas, įskaitant tas, dėl kurių gali tekti imtis skubių priemonių.

#### Dozavimas

Dozavimas pagrįstas propranololio baze.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 1 mg/kg/p., ji dalijama į dvi atskiras 0,5 mg/kg dozes.

Rekomenduojama, prižiūrint medikams, dozę iki gydomosios didinti taip: 1 savaitę – 1 mg/kg/p., po to 1 savaitę – 2 mg/kg/p., tada – 3 mg/kg/p. kaip palaikomoji dozė.

Gydomoji dozė yra 3 mg/kg/p., ji skiriama 2 atskiromis 1,5 mg/kg dozėmis – viena ryte ir viena vėlai popietę, tarp vartojimų paliekant mažiausiai 9 valandų pertrauką. Vaistinį preparatą reikia vartoti valgant arba iškart po valgio.

Jeigu vaikas nevalgo arba vemia, rekomenduojama dozę praleisti.

Jeigu vaikas dozę išspjauna arba neišgeria viso vaistinio preparato kiekio, negalima duoti jokios kitos dozės iki kitos suplanuotos dozės.

Per titravimo fazę kiekvieną dozės didinimą turi valdyti ir stebėti gydytojas tokiomis pačiomis sąlygomis kaip ir skiriant pradinę dozę. Po titravimo fazės gydytojas vėl koreguoja dozę pagal vaiko svorio pokyčius.

Mažiausiai kas mėnesį būtina atlikti vaiko būklės klinikinį stebėjimą ir pakartotinę dozės korekciją.

#### Gydymo trukmė

HEMANGIOL reikia skirti 6 mėnesių laikotarpį.

Nutraukiant gydymą dozės palaipsniui mažinti nereikia.

Mažajai daliai pacientų, kuriems pasikartoję simptomai nutraukus gydymą, gydymą galima vėl pradėti tomis pačiomis sąlygomis esant patenkinamai reakcijai į gydymą.

#### Specifinės populiacijos

Kadangi klinikinių veiksmingumo ir saugumo duomenų nėra, HEMANGIOL negalima duoti jaunesniems nei 5 savaičių amžiaus vaikams.

Nėra klinikinių tyrimų, atliktų su HEMANGIOL, klinikinių veiksmingumo ir saugumo duomenų, kad būtų galima rekomenduoti juo pradėti gydyti vyresnius nei 5 mėnesių vaikus.

#### Vaikai, turintys kepenų arba inkstų veiklos sutrikimų

Kadangi nėra duomenų, preparato nerekomenduojama skirti kūdikiams, turintiems kepenų ar inkstų veiklos sutrikimų (žr. [4.4 skyrių](#)).

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

HEMANGIOL reikia girdyti valgant arba iš karto po valgio, kad būtų išvengta hipoglikemijos pavojaus. Jį reikia duoti vaikui tiesiai į burną graduotu geriamuoju švirkštu, sukalibruotu mg propranololio bazės. Švirkštas tiekiamas kartu su geriamojo tirpalo buteliuku (žr. naudojimo instrukcijas paciento informacinio lapelio 3 skyriuje).

Jeigu reikia, vaistinį preparatą galima atskiesti nedideliu kiekiu pieno arba pagal amžių pritaikytų obuolių ir (arba) apelsinų vaisių sulčių. Vaistinio preparato nepilkite į pilną buteliuką.

Vaikams, sveriantiems iki 5 kg, mišinį galima padaryti su vienu arbatiniu šaukšteliu (apytiksliai 5 ml) pieno, o vaikams, sveriantiems daugiau nei 5 kg, su valgomuoju šaukštu (apytiksliai 15 ml) pieno arba vaisių sulčių ir sumaitinant vaikui iš buteliuko. Mišinį reikia suvartoti per 2 valandas.

HEMANGIOL suduoti ir maitinti turi tas pats asmuo, kad būtų išvengta hipoglikemijos pavojaus.

Jeigu tai atlieka skirtingi asmenys, būtinas geras bendravimas, kad būtų užtikrintas vaiko saugumas.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Neišnešioti kūdikiams, nepasiekę 5 savaičių koreguotojo amžiaus (koreguotasis amžius apskaičiuojamas iš faktinio amžiaus atimant neišnešiotumo savaičių skaičių).
- Žindomi kūdikiams, jeigu motina gydoma vaistais, kurių negalima vartoti kartu su propranololiu.
- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai [6.1 skyriuje](#) nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Astma arba kada nors patirtas bronchų spazmas.
- Antro arba trečio laipsnio atrioventrikulinė blokada.
- Sinusinio mazgo liga (įskaitant sinusinio mazgo blokadą).
- Bradikardija, kai širdies susitraukimų dažnis mažesnis nei šios ribos.

| Amžius                                | 0–3 mėnesiai | 3–6 mėnesiai | 6–12 mėnesių |
|---------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Širdies susitraukimų dažnis (k./min.) | 100          | 90           | 80           |

- Mažas kraujospūdis, mažesnis nei nurodytos ribos.

| Amžius              | 0–3 mėnesiai | 3–6 mėnesiai | 6–12 mėnesių |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|
| Kraujospūdis (mmHg) | 65/45        | 70/50        | 80/55        |

- Kardiogeninis šokas.
- Vaistais nekontroliuojamas širdies nepakankamumas.
- *Prinzmetal* angina.

- Sunkus periferinės arterinės kraujotakos sutrikimas (*Raynaud* fenomenas)
- Kūdikiams, linkusiems į hipoglikemiją.
- Feochromocitoma.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Gydymo pradėjimas

Prieš pradėdant gydymą propranololiu, būtina atlikti patikrinimą dėl rizikos, susijusios su propranololio vartojimu. Būtina atlikti anksčiau vartotų vaistų analizę ir nuodugnų klinikinį ištyrimą, įskaitant širdies susitraukimų dažnį, širdies ir plaučių auskultaciją.

Įtarus širdies pakitimų, prieš pradėdant gydymą būtina specialisto konsultacija, kad būtų nustatytos galimos kontraindikacijos.

Esant ūminių bronchų ir plaučių pakitimų, gydymo pradžia reikia atidėti.

##### Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Propranololis dėl savo farmakologinio poveikio gali sukelti arba pasunkinti bradikardiją arba padidinti kraujospūdžio pakitimus. Bradikardiją reikėtų diagnozuoti, jeigu širdies susitraukimų dažnis, palyginus su pradiniu lygiu, sumažėja daugiau nei 30 k./min. Bradikardija apibūdinama esant mažesniems nei šios ribos rodmenims.

| <b>Amžius</b>                              | 0-3 mėnesiai | 3-6 mėnesiai | 6-12 mėnesių |
|--|--------------|--------------|--------------|
| <b>Širdies susitraukimų dažnis (k/min)</b> | 100          | 90           | 80           |

Pavartojus dozę pirmą kartą ir po kiekvieno dozės padidinimo mažiausiai kas valandą ir mažiausiai 2 valandas reikia stebėti klinikinius požymius, įskaitant kraujospūdį ir širdies susitraukimų dažnį.

Esant simptominei bradikardijai arba bradikardijai, kai širdies susitraukimų dažnis mažesnis nei 80 k./min., reikia nedelsiant kreiptis į specialistą.

Bet kuriuo gydymo metu įvykus sunkiai ir (arba) simptominei bradikardijai arba hipotenzijai, gydymą reikia nutraukti ir kreiptis į specialistą.

##### Hipoglikemija

Propranololis užkerta kelią endogeninių katecholaminų reakcijai, koreguojančiai hipoglikemiją. Jis maskuoja adrenerginius įspėjamuosius hipoglikemijos požymius, ypač tachikardiją, drebulį, nerimą ir alkį. Vaikams jis gali pasunkinti hipoglikemiją, ypač kai vartojamas nevalgius, vemiant arba kai jo perdozuojama.

Šie hipoglikemijos epizodai, susiję su propranololio vartojimu, gali pasireikšti išskirtinai traukulių ir (arba) komos forma.

Pasireiškus klinikiniams hipoglikemijos požymiams, vaiką būtina pagirdyti skystu cukraus tirpalu ir laikinai nutraukti gydymą. Būtina tinkamai stebėti vaiką, kol simptomai išnyks.

Jei vaikas serga diabetu, būtina labiau stebėti gliukozės kiekį kraujyje.

##### Kvėpavimo sutrikimai

Kilus apatinių kvėpavimo takų infekcijai, susijusiai su dusuliu ir švokštimu, gydymą reikia laikinai nutraukti. Galima skirti beta 2 agonistų ir inhaliuojamųjų kortikosteroidų. Apie pakartotinį propranololio skyrimą galima galvoti vaikui visiškai pasveikus. Jei įvyksta atkrytis, gydymą reikia visiškai nutraukti.

Ištikus izoliuotam bronchų spazmui, gydymą reikia visiškai nutraukti.

##### Širdies nepakankamumas

Simpatinė stimuliacija gali būti gyvybiškai svarbus komponentas, palaikantis kraujotakos funkciją pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu. Jos slopinimas beta receptorių blokatoriais gali sukelti sunkesnę nepakankamumą.

### PHACE sindromas

Yra labai nedaug duomenų, susijusių su propranololio saugumu PHACE sindromu sergantiems pacientams.

Propranololis gali padidinti insulto riziką PHACE sindromu sergantiems pacientams, turintiems sunkių galvos smegenų kraujagyslių anomalijų, nes sumažina kraujospūdį ir tėkmę pro užsikimšusias, siauras ar stenoazines kraujagysles.

Kūdikius, turinčius dideles veido hemangiomas, prieš svarstant gydymo propranololiu galimybę reikia kruopščiai iširti dėl galimos arteriopatijos, susijusios su PHACE sindromu – atlikti galvos bei kaklo magnetinio rezonanso angiografiją ir širdies vaizdinius tyrimus, apimančius aortos lanką.

Būtina kreiptis į specialistą.

### Žindymas

Propranololis patenka į motinos pieną. Propranololiu gydomos žindančios motinos turi informuoti savo sveikatos priežiūros specialistą.

### Kepenų ir inkstų nepakankamumas

Propranololis metabolizuojamas kepenyse ir išskiriamas per inkstus. Kadangi nėra duomenų, susijusių su vaikais, propranololį nerekomenduojama skirti esant inkstų ar kepenų veiklos sutrikimui (žr. 4.2 skyrių).

### Padidėjęs jautrumas

Pacientams, kurie gali patirti anafilaksinę reakciją, nepriklausomai nuo kilmės, ypač į jodo kontrastinius preparatus, gydymas beta receptorių blokatoriais gali pasunkinti reakciją ir sukelti atsparumą gydymui adrenalinu įprastomis dozėmis.

### Bendrinė nejautra

Beta receptorių blokatoriai sumažins refleksinę tachikardiją ir padidins hipotenzijos riziką. Būtina įspėti anesteziologą, kad pacientas gydomas beta receptorių blokatoriais.

Kai pacientui suplanuota operacija, gydymą beta receptorių blokatoriais reikia nutraukti mažiausiai 48 valandas prieš procedūrą.

### Hiperkalemija

Tarp pacientų, turinčių didelę išopėjusią hemangiomą, buvo nustatyta hiperkalemijos atveju. Būtina stebėti tokių pacientų elektrolitų kiekį.

### Žvynelinė

Žvyneline sergantiems pacientams, vartojantiems beta receptorių blokatorius, buvo nustatytas ligos pasunkėjimas. Todėl gydymo poreikį būtina kruopščiai pasverti.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Nėra atlikta specifinių tyrimų su vaikais, todėl propranololio sąveika su vaistais laikoma tokia pat kaip ir suaugusiųjų. Skiriant derinius būtina atsižvelgti į šias dvi aplinkybes (jos viena kitai neprieštarauja):

- kūdikius, kuriems skiriamas bet koks kitas vaistinis preparatas, ypač iš paminėtųjų toliau;
- motinų, kurios vartoja bet kokį kitą vaistinį preparatą, ypač iš paminėtųjų toliau, žindomus kūdikius. Tokiu atveju reikia aptarti žindymo nutraukimo poreikį.

Būtina atidžiai kliniškai stebėti bet kokį propranololio netoleravimą.

### Nerekomenduojami kartu vartoti vaistai

Skiriant kartu su propranololiu gali sutrikti automatizmas (ryški bradikardija, sinusinio mazgo slopinimas), sinusinio mazgo bei atrioventrikulinis laidumas ir padidėti skilvelinių aritmijų (*torsades de pointes*) rizika.

Šį derinį galima skirti tik atidžiai stebint kliniškai ir stebint EKG, ypač gydymo pradžioje.

Sąveikos, dėl kurių reikia būti atsargiems

### Širdies ir kraujagyslių sistemos vaistiniai preparatai

#### *Antiaritminiai preparatai*

- Propafenonas pasižymi neigiamu inotropiniu ir beta receptorių blokuojančiu poveikiu, kuris gali sustiprinti propranololio poveikį, nepaisant drąsinančių tyrimų su sveikais savanoriais.
- Kartu skiriant chinidiną, mažėja propranololio metabolizmas, dėl to du tris kartus išauga koncentracija kraujyje ir padidėja klinikinės beta receptorių blokados laipsnis. Amjodaronas yra antiaritminis vaistas, pasižymintis neigiamomis chronotropinėmis savybėmis, kurios gali sumuotis su  $\beta$  receptorių blokatorių, pvz., propranololio, poveikiu. Tikimasi automatizmo ir laidumo sutrikimų, nes slopinami simpatiniai kompensaciniai mechanizmai.
- Kartu skiriamas propranololis slopina intraveninio lidokaino apykaitą, dėl to 25 % padidėja lidokaino koncentracija. Kartu paskyrus propranololio, buvo pastebėtas lidokaino toksiškumas (neurologiniai ir širdies nepageidaujami poveikiai).

#### *Digitalio glikozidai*

Ir digitalio glikozidai, ir beta receptorių blokatoriai lėtina laidumą atrioventrikuliniame mazge ir mažina širdies susitraukimų dažnį. Vartojant kartu gali padidėti bradikardijos rizika.

#### *Dihidropiridiniai*

Reikia būti atsargiems, kai pacientams, kurie gauna beta receptorių blokatorių, skiriamas dihidropiridinių grupės vaistinis preparatas. Abu vaistiniai preparatai sukelia hipotenziją ir arba širdies nepakankamumą pacientams, kurių širdies funkcija iš dalies kontroliuojama dėl suminio inotropinio poveikio. Vartojant kartu gali sumažėti refleksinės simpatinės reakcijos į pernelyg didelį distalinių kraujagyslių išsiplėtimą.

*Vaistai nuo hipertenzijos (AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių antagonistai, diuretikai, alfa receptorių blokatoriai, pagal bet kokią indikaciją, centrinio poveikio vaistai nuo hipertenzijos, rezerpinas ir t.t.)*

Derinami su beta receptorių blokatoriais kraujospūdį mažinantys vaistai gali sukelti arba padidinti hipotenziją, ypač ortostatinę. Su centrinio poveikio vaistais nuo hipertenzijos beta receptorių blokuojantys vaistiniai preparatai gali pasunkinti grįžtamąją hipertenziją staiga nutraukus klonidiną, ir propranololio vartojimą būtina nutraukti kelias dienas prieš nutraukiant klonidiną.

### Ne širdies ir kraujagyslių sistemos vaistiniai preparatai

#### *Kortikosteroidai*

Kūdikų hemangioma sergantiems pacientams gali padidėti rizika, jeigu jie yra gavę kortikosteroidų arba kartu gydomi kortikosteroidais, nes dėl antinksčių slopinimo gali nebūti kontrareguliacinio kortizolio poveikio ir padidėti hipoglikemijos pavojus. Tai taip pat galioja, kai vaikai yra žinomi motinų, gydomų kortikosteroidais didelėmis dozėmis arba ilgai.

#### *Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo*

Gauta pranešimų, kad nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) slopino beta adrenoreceptorių blokuojančių vaistinių preparatų poveikį.

#### *Ortostatinę hipotenziją sukeltantys vaistiniai preparatai*

Vaistiniai preparatai, kurie sukelia ortostatinę hipotenziją (nitrato dariniai, 5 fosfodiesterazės inhibitoriai, tricikliai antidepresantai, antipsichoziniai vaistiniai preparatai, dopaminerginiai agonistai, levodopa, amifostinas, baklofenas ir kiti) gali prisidėti savo poveikiu prie beta receptorių blokatorių.

#### *Fermentų induktoriai*

Propranololio kiekis kraujyje gali sumažėti kartu vartojant fermentų induktorius, pvz., rifanpiciną ar fenobarbitalį.

#### *Hipoglikemiantys vaistiniai preparatai*

Visi beta receptorių blokatoriai gali maskuoti hipoglikemijos simptomus palpitaciją ir tachikardiją. Propranololį vartojant kartu su hipoglikeminančiais vaistiniais preparatais diabetu sergantiems pacientams reikia atsargiai, nes jis gali pailginti gliukokozės kiekį mažinantį insulino poveikį. Tokiu atveju informuokite globėją ir padidinkite gliukozės kiekio kraujyje stebėjimą, ypač gydymo pradžioje.

#### *Lipidų kiekį mažinantys vaistiniai preparatai*

Su propranololiu kartu skiriant cholestiraminą arba cholestipolį, iki 50% sumažėjo propranololio koncentracija.

#### *Halogeninti anestetikai*

Jie gali slopinti miokardo kontraktiškumą ir kraujagyslių kompensacinį atsaką, kai skiriama kartu su propranololiu. Beta receptorių blokadai neutralizuoti galima vartoti beta receptorius stimuliuojančius vaistinius preparatus.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenys neaktualūs.

#### Žindymas

Žindančios motinos: žr. [4.4 skyrių](#) ir [4.5 skyrių](#).

#### Vaisingumas

Nors literatūroje aprašytas grįžtamas poveikis suaugusių žiurkių, gavusių dideles propranololio dozes, patinų ir patelių vaisingumui, tyrimai su jaunais gyvūnais nerodo poveikio vaisingumui (žr. [5.3 skyrių](#)).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Duomenys neaktualūs.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo savybių santrauka

Klinikiniuose proliferacinės kūdikių hemangiomos tyrimuose dažniausi nustatytos nepageidaujamos reakcijos HEMANGIOL gydytiems kūdikiams buvo miego sutrikimai, pasunkėjusios kvėpavimo takų infekcijos, pvz., bronchitas ir bronchiolitas, lydimos kosulio ir karščiavimo, viduriavimas ir vėmimas. Apskritai nepageidaujamos reakcijos, nustatytos dalyvaujant labdaros programoje ir literatūroje, yra hipoglikemija (ir susiję reiškiniai, pvz., traukuliai dėl hipoglikemijos) ir sunkios kvėpavimo takų infekcijos, lydimos kvėpavimo sutrikimo.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šioje lentelėje nurodytos nepageidaujamos vaistinio preparato reakcijos, nustatytos gydant bet kuria doze ir esant bet kuriai gydymo trukmei trijuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 435 pacientai, gydyti HEMANGIOL 1 mg/kg/p. arba 3 mg/kg/p. dozėmis daugiausiai 6 mėnesius.

Jų dažnis apibūdinamas remiantis tokiu susitarimu: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ); dažnos ( nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnos (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ); retos (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ); labai retos ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Dėl klinikinio tyrimo duomenų bazės dydžio retų ir labai retų reakcijų kategorijos nepateiktos.

Kiekvienos organų sistemos klasės nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

|   | <b>Labai dažnos</b>   | <b>Dažnos</b>                        | <b>Nedažnos</b>  | <b>Dažnis nežinomas</b>                                 |
|---|-----------------------|--------------------------------------|--|---|
| <b>Infekcijos ir infestacijos</b>                                     | Bronchitas            | Bronchiolitas                        |  |   |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>                              |                       | Sumažėjęs apetitas                   |  |   |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>   | Miego sutrikimas      | Sujaudinimas, košmarai, irzlumas     |  |   |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                                      |                       | Mieguistumas                         |  | Traukuliai dėl hipoglikemijos                           |
| <b>Širdies sutrikimai</b>   |                       |                                      | AV blokada   | Bradikardija  |
| <b>Kraujagyslių sutrikimai</b>  |                       | Periferijos šaltumas                 |  | Hipotenzija, vazokonstrikcija, <i>Raynaud</i> fenomenas |
| <b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b> |                       | Bronchų spazmas                      |  |   |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                                   | Viduriavimas, vėmimas | Vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas |  |   |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                            |                       | Eritema                              | Urtikarija, alopecija  |   |
| <b>Tyrimai</b>  |                       | Sumažėjęs kraujospūdis               | Sumažėjusi gliukozės koncentracija kraujyje, sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis, neutropenija | Agranulocitozė, hiperkalemija                           |

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kalbant apie apatinių kvėpavimo takų infekcijas, pvz., bronchitą ar bronchiolitą, HEMANGIOL gydytiems pacientams buvo nustatyta sunkių simptomų (įskaitant bronchų spazmą) dėl bronchus sutraukiančio propranololio poveikio. Dėl šių reakcijų gydymą reikia nutraukti retai (žr. [4.4 skyrių](#)).



Miego sutrikimai apibūdinami kaip nemiga, prasta miego kokybė ir padidėjęs mieguistumas. Kiti centrinės nervų sistemos sutrikimai daugiausiai buvo nustatyti ankstyvuoju gydymo laikotarpiu.

Dažnai buvo pranešama apie viduriavimą, jis visuomet buvo susijęs su infekcine virškinimo sistemos liga. Viduriavimo pasireiškimas, atrodo, priklauso nuo dozės – nuo 1 iki 3 mg/kg/d. Nė vienas viduriavimo atvejis nebuvo labai sunkus ir nereikėjo nutraukti gydymo.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai, nustatyti per klinikinius tyrimus, buvo besimptomiai. 4 valandas stebint širdies ir kraujagyslių sistemą titravimo dienomis paskyrus vaistinį preparatą buvo pastebėtas sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (apie 7 k./min.) ir sumažėjęs sistolinis kraujospūdis (mažiau nei 3 mmHg). Dėl vieno antro laipsnio atrioventrikulinio blokados atvejo, lydimo laidumo sutrikimo, pacientui reikėjo nutraukti gydymą. Literatūroje yra aprašyta atskirų simptominės bradikardijos ir hipotenzijos atvejų.

Cukraus kiekio sumažėjimas, nustatytas per klinikinius tyrimus, buvo besimptomis. Tačiau labdaros programos metu nustatyta ir literatūroje aptikta sunkios hipoglikemijos atvejų su traukuliais dėl hipoglikemijos, ypač kai pacientai, turintys lydimųjų ligų, vaistinio preparato vartojo nevalgę (žr. [4.4 skyrių](#)).

Kartu gydant sisteminio poveikio kortikosteroidais, gali padidėti hipoglikemijos pavojus (žr. [4.5 skyrių](#)).

Literatūroje aprašoma kelių pacientų, sergančių didele opine hemangioma, hiperkalemija (žr. [4.4 skyrių](#)).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#)\*.

## **4.9 Perdozavimas**

Beta receptorių blokatorių toksiškumas yra jų gydomojo poveikio tąsa.

- Lengvo ir vidutinio apsinuodijimo širdies simptomai yra sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis ir hipotenzija. Esant sunkesniam apsinuodijimui gali pasireikšti atrioventrikulinė blokada, intraskilvelinio laidumo sutrikimai ir stazinis širdies nepakankamumas.
- Pacientams, sergantiems astma, gali pasireikšti bronchų spazmas.
- Gali išsivystyti hipoglikemija. Jos požymius (drebulį, tachikardiją) gali maskuoti kiti beta receptorių blokatorių toksiškumo klinikiniai požymiai.

Propranololis yra labai tirpus riebaluose. Jis gali pereiti hematoencefalinį barjerą ir sukelti traukulius.

#### Palaikymas ir gydymas

Prie paciento reikia prijungti širdies monitorių. Stebėkite gyvybinius požymius, sąmonės būseną ir gliukozės kiekį kraujyje. Esant hipotenzijai reikia skirti intraveninių skysčių, esant bradikardijai – atropino. Reikia apsvarstyti gliukagono, po to – katecholaminų skyrimą, jeigu pacientui nepadedą intraveniniai skysčiai. Ištikus bronchų spazmui galima vartoti izoproterenolio ir aminofilino.

## 5 FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – neselektyviai beta receptorių blokuojantis vaistinis preparatas. ATC kodas – C07AA05.

#### Veikimo mechanizmas

Literatūroje apibūdinta įvairių galimų propranololio veikimo mechanizmų sergant proliferacine kūdikių hemangioma. Visi jie labai susiję su:

- vietiniu hemodinaminiu poveikiu (vazokonstrikcija, kuri yra klasikinis beta adrenerginės blokados pasekmė, ir sumažėjusi kūdikių hemangiomos pažeidimo vietos perfuzija);
- antiangiogeninis poveikis (sumažėjusi kraujagyslių endotelio ląstelių proliferacija, sumažėjusi neovaskuliarizacija ir kraujagyslių vamzdelių susidarymas, sumažėjusi matricos metaloproteinazės 9 sekrecija);
- apoptozę skatinantis poveikis kapiliarų endotelio ląstelėms;
- VEGF, ir bFGF signalinių kelių sumažėjimą ir tolesnės angiogenezės ir proliferacijos mažėjimą.

#### Farmakodinaminis poveikis

Propranololis yra beta receptorių blokatorius, apibūdinamas trimis farmakologinėmis savybėmis:

- neturi kardioselektyvaus beta 1 receptorių blokuojančio poveikio;
- sukelia antiaritminį poveikį;
- neturi dalinio agonistinio poveikio (arba būdingo simpatomimetinio poveikio).

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas vaikų populiacijoje

Propranololio veiksmingumas kūdikiams (nuo 5 savaičių iki 5 mėnesių amžiaus pradedant gydymą), sergantiems proliferacine kūdikių hemangioma, kuriai reikia sisteminio gydymo, įrodytas pagrindiniame atsitiktinių imčių kontroliuojamame daugiacentriame kelių dozių adaptacinės II ir III fazės tyrime, skirtame keturiems gydymo propranololiu režimams (1 arba 3 mg/kg/d. 3 arba 6 mėnesius) su placebo palyginti (dvigubai koduotas).

Gydymas buvo skiriamas 456 tiriamiesiems (401 gydymo propranololiu 1 arba 3 mg/kg/d. doze 3 arba 6 mėnesius pacientas; 55 placebo pacientai), įskaitant daugiau nei 3 savaičių titravimo fazę. 70 % pacientų (71,3 % mergaičių; 37 % amžius – 35–90 dienų ir 63 % amžius – 91–150 dienų) buvo susidariusi hemangioma galvoje, daugelis kūdikių hemangiomų buvo lokalias (89 %).

Gydymo sėkmė buvo apibūdinta kaip visiškas arba beveik visiškas gydomos hemangiomos išnykimas. Tai buvo nustatyta koduotu centralizuotu nepriklausomu vertinimu iš fotografijų 24 savaitę, nenutraukiant gydymo anksčiau laiko.

3 mg/kg/p. 6 mėnesių režimas (pasirinktas tyrimo II fazės dalies pabaigoje) buvo sėkmingas 60,4 %, palyginti su 3,6 % placebo grupėje (p reikšmė < 0,0001). Amžiaus (35–90 parų arba 91–150 parų), lyties ir hemangiomos vietos (galva arba kūnas) pogrupiuose nebuvo nustatyta propranololio poveikio skirtumų. 88 % pacientų hemangioma sumažėjo gydymo propranololiu 5 savaitę. 11,4 % pacientų po gydymo nutraukimo reikėjo vėl jį atnaujinti.

Dėl etinių priežasčių, susijusių su placebo vartojimu, pacientams, turėjusiems didelės rizikos hemangiomą, veiksmingumas nenustatytas. Ir literatūroje, ir Hemangiol labdaros programoje yra propranololio veiksmingumo pacientams, sergantiems didelės rizikos hemangioma, įrodymų.

Remiantis retrospektyviniu tyrimu, tik nedidelei daliai pacientų (12 %) reikėjo vėl pradėti sisteminį gydymą. Vėl pradėjus gydymą, didžiajai daliai pacientų buvo pastebėtas patenkinamas rezultatas. .

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Suaugusieji

#### Absorbcija ir pasiskirstymas

Pavartojus per burną, propranololis yra beveik visiškai absorbuojamas. Tačiau propranololis dideliu mastu metabolizuojamas kepenyse ir vidutiniškai tik apie 25 % jo pasiekia sisteminę kraujotaką. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekiamą apytiksliai po 1–4 valandų pavartojus per burną. Daug baltymų turintys maisto produktai 50 % padidina propranololio biologinį prieinamumą ir nekeičia didžiausios jo koncentracijos plazmoje.

Propranololis yra ištekėjimo žarnomis nešiklio P-glikoproteino (P-gp) substratas. Tačiau tyrimai rodo, kad P-gp neriboja dozės dėl propranololio absorbcijos žarnyne skiriant įprastas gydomasias dozes.

Apytiksliai 90 % kraujyje cirkuliuojančio propranololio yra prisijungęs prie plazmos baltymų (albumino ir alfa 1 rūgštinio glikoproteino). Propranololio pasiskirstymo tūris yra apytiksliai 4 l/kg. Propranololis pereina hematoencefalinį barjerą, placentą ir patenka į motinos pieną.

#### Biotransformacija ir eliminacija

Propranololis metabolizuojamas trimis pirminiais būdais: aromatinio hidroksilinimo (daugiausiai 4-hidroksilinimo), N-dealkilinimo, po kurio vyksta šoninės grandinės oksidacija, ir tiesioginės gliukuronidacijos. Procentinė šių būdų dalis, palyginti su visu metabolizmu, yra atitinkamai 42 %, 41 % ir 17 %, tačiau tarp asmenų nustatytas didelis variabilumas. Keturi pagrindiniai metabolitai yra propranololio gliukuronidas, naftiloksi pieno rūgštis, gliukurono rūgštis ir 4-hidroksipropranololio sulfato junginiai. *In vitro* tyrimai rodo, kad propranololio metabolizme dalyvauja CYP2D6 (aromatinis hidroksilinimas), CYP1A2 (grandinių oksidacija) ir mažesne apimtimi CYP2C19.

Tarp sveikų tiriamųjų nebuvo pastebėta CYP2D6 plačiai metabolizuojamų medžiagų ir prastai metabolizuojamų medžiagų klirenso išgėrus vaistą ar eliminacijos pusinio laiko skirtumų. Propranololio plazmos pusinis laikas svyruoja nuo 3 iki 6 valandų. Mažiau nei 1 % dozės išskiriama nepakitusio vaistinio preparato pavidalu su šlapimu.

### Vaikų populiacija

Pakartotinai skiriamo HEMANGIOL 3 mg/kg/p. 2 kartus per dieną farmakokinetika buvo tiriama su 19 kūdikių nuo 35 iki 150 parų amžiaus gydymo pradžioje. Farmakokinetikos vertinimas buvo atliekamas kūdikiams esant stabilios būklės po 1–3 mėnesių gydymo.

Propranololis buvo absorbuojamas greitai, didžiausia koncentracija plazmoje dažniausiai pasiekta praėjus 2 valandoms po vartojimo, atitinkama vidutinė reikšmė yra apie 79 ng/ml nepriklausomai nuo kūdikio amžiaus.

Vidutinis menamas klirensas išgėrus buvo 2,71 l/val./kg 65–120 dienų amžiaus kūdikiams ir 3,27 l/val./kg 181–240 dienų amžiaus kūdikiams. Pakoregavus pagal kūno svorį, pirminiai propranololio farmakokinetikos parametrai (pvz., plazmos klirensas), nustatyti kūdikiams, buvo panašūs į publikuojamus literatūroje suaugusiųjų rodmenis.

Buvo apskaičiuotas 4-hidroksipropranololio metabolito kiekis, jo koncentracija plazmoje sudarė mažiau nei 7 % pradinio vaisto kiekio.

Šiame farmakokinetikos tyrime su kūdikiais, turėjusiems funkcijoms pavojingą hemangiomą, hemangiomą tam tikrose anatomicinėse srityse, kuriose dažnai lieka nuolatiniai randai ar deformacija, didelę veido hemangiomą, mažesnę hemangiomą atvirose vietose, sunkią opinę hemangiomą arba hemangiomą su kojele, veiksmingumas taip pat buvo tirtas kaip antrinis vertinimo kriterijus. Gydant propranololiu, buvo pasiektas greitas pagerėjimas (per 7–14 dienų) visiems pacientams. Gydoma hemangioma 36,4 % pacientų per 3 mėnesius išnyko.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Po ūminės dozės vartojimo gyvūnams, nustatyta, kad propranololis laikytinas vidutiniškai toksišku vaistu – vartojimo per burną LD50 yra apytiksliai 600 mg/kg. Pagrindinis poveikis, pastebėtas po kartotinės propranololio dozės suaugusioms ir jaunosms žiurkėms, buvo laikinai sumažėjęs kūno svoris ir kūno svorio padidėjimas, susijęs su laikinai sumažėjusiu organų svoriu. Šis poveikis buvo visiškai grįžtamas nutraukus gydymą.

Vartojimo su maistu tyrimuose, kuriuose pelės ir žiurkės buvo gydomos propranololio hidrochloridu iki 18 mėnesių iki 150 mg/kg/p. doze, su vaistu susijusios tumorogenezės požymių nebuvo. Nors kai kurie duomenys buvo dviprasmiški, remiantis bendrais turimais *in vitro* ir *in vivo* duomenimis, galima daryti išvadą, kad propranololis nepasižymi genotoksiniu poveikiu.

Suaugusioms žiurkių patelėms į gimdą ar į makštį vartotas propranololis buvo stiprus antiimplantacinis vaistinis preparatas, esant  $\geq 4$  mg gyvūniui dozei. Poveikis buvo grįžtamas. Suaugusiems žiurkių patinams kartotinis propranololio vartojimas didelėmis dozėmis ( $\geq 7,5$  mg/kg) sukėlė sėklidžių, prielipo ir sėklinių pūslelių histopatologinę pažeidimą, sumažino spermą mobilumą, spermą ląstelių koncentraciją, testosterono kiekį plazmoje ir reikšmingai padidino spermatozoidų galvučių ir uodegėlių anomalijas. Poveikis paprastai visiškai išnykdavo nutraukus gydymą. Panašūs rezultatai buvo gauti propranololį paskyrus į sėklides ir naudojant *in vitro* modelius. Tačiau su jaunais gyvūnais atliktuose tyrimuose, kuriuose jie buvo gydomi visą raidos laikotarpį, atitinkantį kūdikystę, vaikystę ir paauglystę, poveikio patinų ir patelių vaisingumui nepastebėta (žr. [4.6 skyrių](#)).

Galimas propranololio poveikis jaunų žiurkių vystymuisi vertintas po kasdienio vaisto vartojimo per burną nuo 4 dienos po gimimo (PND 4) iki PND 21 skiriant 0, 10, 20 arba 40 mg/kg/d. dozę. Mirtingumas, esant nežinomam, tačiau mažai tikėtinam ryšiui su gydymu, buvo stebėtas esant 40 mg/kg/d. kas įtakojo 20 mg/kg/d juvenilinio toksiškumo NOAEL. Kalbant apie reprodukcinę vystymąsi, augimą ir neurologinę vystymąsi, nebuvo su propranololiu susijusių poveikių ir toksikologiškai reikšmingų radinių, esant 40 mg/kg/d, kas atitinka 1,2 saugumo ribą patelėms ir 2,9 – patinams, remiantis vidutiniu propranololio poveikiu PND 21.

## 6 FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

- Hidroksietilceliuliozė
- Sacharino natrio druska
- Braškių skonio aromatinė medžiaga (sudėtyje yra propilenglikolio)
- Vanilės skonio aromatinė medžiaga (sudėtyje yra propilenglikolio)
- Citrinų rūgštis monohidratas
- Išgrynintas vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Iki atidarymo: 3 metai.

Pirmą kartą atidarius: 2 mėnesiai.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Buteliuką reikia laikyti gamintojo dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

Tarp kiekvieno naudojimo, buteliuką ir švirkštą laikykite kartono dėžutėje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

120 ml tirpalas gintaro spalvos buteliuke su mažo tankio polietileno įklija ir nuo vaikų apsaugotu užsukamuuju polipropileno dangteliu, tiekiamas su polipropileno geriamuoju švirkštu, sugraduotu propranololio bazės mg.

Pakuotės dydis: 1.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7 RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 place Abel Gance

F- 92100 Boulogne

Prancūzija

### **8 RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/919/001

### **9 RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2014 m. balandžio mėn. 23 d.

### **10 RINKODAROS TEISĖ PIRMĄ KARTĄ SUTEIKTA TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 8 mėnesius nuo rinkodaros teisės suteikimo dienos. Vėliau rinkodaros teisės turėtojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Rinkodaros teisės turėtojas pateikia mokymo paketą pasiūlytai indikacijai, skirtą visiems globėjams, kurie, tikimasi, ruoš ir duos HEMANGIOL vaikams. Šis mokymo paketas skirtas padidinti informuotumą apie galimus hipotenzijos, bradikardijos ir bronchų spazmo riziką, pavartojus HEMANGIOL, ir pateikti rekomendacijas kaip stebėti ir valdyti tą riziką.

Jis taip pat skirtas pateikti globėjams instrukcijas kaip teisingai maitinti vaikus gydymo metu, kad būtų galima išvengti hipoglikemijos pavojaus.

Rinkodaros teisės turėtojas su nacionaline kompetentinga institucija prieš platindamas mokymo paketą turi suderinti mokymo medžiagos turinį ir formą, bei komunikacijos planą. Būtina, kad mokymo paketą būtų galima platinti prieš įvedant naują indikaciją (proliferacinės kūdikių hemangiomas gydymas) valstybėje narėje.

Mokymo medžiagoje globėjams, gydantiems vaikus su HEMANGIOL, turi būti šie pagrindiniai saugumo elementai:

- informacija apie būkles, dėl kurių turėtų būti skiriamas HEMANGIOL;
- informacija apie tinkamą vaistinio preparato paruošimo ir vartojimo procedūrą, įskaitant:
  - instrukcijas, kaip paruošti HEMANGIOL tirpalą,
  - patarimus, kaip gydymo metu maitinti kūdikį,
  - informaciją, kaip nustatyti hipoglikemijos požymius ir juos valdyti gydymo HEMANGIOL metu,
  - instrukcijas, kaip nutraukti HEMANGIOL vartojimą.
- Poreikis stebėti ir susisiekti su sveikatos priežiūros specialistais, jeigu po gydymo pasireiškia šie požymiai ir simptomai:
  - bradikardija ir hipotenzija: – nuovargis, šalimas, blyškumas, melsvos spalvos oda ir alpimas,
  - hipoglikemija – mažieji simptomai, pvz., išblyškimas, nuovargis, prakaitavimas, drebulys, širdies plakimas, nerimas, alkis, pasunkėjęs pabudimas; didieji simptomai, pvz., stiprus mieguistumas, sunkumas gauti atsaką, prasta mityba, sumažėjusi temperatūra, traukuliai, trumpi kvėpavimo sustojimai, sąmonės netekimas.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONO DĖŽUTĖ / BUTELIUKAI**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

**HEMANGIOL 3,75 mg/ml geriamasis tirpalas**  
**Propranololis**

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 ml tirpalo yra 4,28 mg propranololio hidrochlorido, atitinkančio 3,75 mg propranololio.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Geriamasis tirpalas.  
120 ml.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
**Naudokite su geriamuoju švirkštu, sugraduotu propranololio mg, esančiu pakuotėje.**  
**Nenaudokite jokio kito matavimo prietaiso.**  
Prieš naudojimą buteliuko nepurtykite.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Pirmą kartą atidarius, vaistą reikia suvartoti per 2 mėnesius.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Buteliuką reikia laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.  
Tarp kiekvieno naudojimo, buteliuką ir švirksną laikykite kartono dėžutėje.  
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE  
45 place Abel Gance  
F- 92100 Boulogne  
Prancūzija

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/919/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

HEMANGIOL

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC: { numeris }  
SN: { numeris }  
NN: { numeris }

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **HEMANGIOL 3,75 mg/ml geriamasis tirpalas** Propranololis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vaistą skirti savo vaikui, nes jame pateikiama svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra HEMANGIOL ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant HEMANGIOL
3. Kaip vartoti HEMANGIOL
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti HEMANGIOL
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

## **1 Kas yra HEMANGIOL ir kam jis vartojamas**

### **Kas yra HEMANGIOL**

Jūsų vaisto pavadinimas yra HEMANGIOL. Veiklioji medžiaga yra propranololis. Propranololis priklauso vaistų, vadinamų beta receptorių blokatoriais, grupei.

### **Kam jis vartojamas**

Šis vaistas vartojamas ligai, vadinamai hemangioma. Hemangioma yra papildomų kraujagyslių darinys, dėl kurio susiformuoja gumbas odoje arba po oda. Hemangioma gali būti paviršinė arba gilioji. Kartais hemangioma vadinama braškės dėme, nes jos paviršius šiek tiek panašus į braškę. Hemangioma pradeda gydyti kūdikiams, kurių amžius yra nuo 5 savaičių iki 5 mėnesių, kai:

- pažeidimų lokalizacija ir (arba) apimtis yra pavojingos gyvybei ar funkcijoms (gali pažeisti gyvybinius organus ar jutimus, pvz., regą ar klausą);
- hemangioma yra išopėjusi ir skausminga ir (arba) nereaguoja į įprastas žaizdų priežiūros priemones;
- yra nuolatinių randų ar deformacijos rizika.

## **2 Kas žinotina prieš vartojant HEMANGIOL**

### **HEMANGIOL vartoti negalima**

Jeigu jūsų vaikas:

- gimė neišnešiotas ir nepasiekė 5 savaičių koreguotojo amžiaus (koreguotasis amžius yra amžius, kurio būtų neišnešiotas kūdikis, jeigu jis (ji) būtų gimęs (-usi) laiku);
- yra alergiškas propranololiui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje); alerginė reakcija gali būti bėrimas, niežėjimas arba dusulys;
- serga astma arba yra patyręs kvėpavimo sutrikimų;

- turi retą širdies susitraukimų dažnį pagal savo amžių; jeigu nesate tikri, pasitarkite su savo gydytoju;
- turi širdies sutrikimų (pvz., širdies ritmo sutrikimų ir širdies nepakankamumą);
- turi labai mažą kraujospūdį;
- turi kraujotakos sutrikimų, dėl to nutirpę ir pabalę jo kojų ir rankų pirštai;
- linkęs į mažą cukraus kiekį kraujyje;
- turi aukštą kraujospūdį dėl antinksčių auglio – šis auglys vadinamas feochromocitoma.

Jeigu žindote savo vaiką, ir, jei vartojate vaistus, kurių negalima vartoti su HEMANGIOL (žr. „Jeigu žindote savo vaiką“ ir „Kiti vaistai ir HEMANGIOL“), **neduokite** šio vaisto savo vaikui.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### **Pasitarkite su gydytoju, prieš skirdami HEMANGIOL savo vaikui:**

- jeigu jūsų vaikas turi kepenų arba inkstų veiklos sutrikimų. Šis vaistas nerekomenduojamas kepenų ar inkstų sutrikimų atvejais.
- Jeigu jūsų vaikui buvo alerginė reakcija. Alerginė reakcija gali būti bėrimas, niežėjimas arba dusulys.
- Jeigu jūsų vaikas serga žvyneline (odos liga, kai atsiranda raudoni, sausi sustorėjusios odos lopai), nes šis vaistas gali pabloginti šios ligos simptomus.
- Jeigu jūsų vaikas serga diabetu – tokiu atveju reikia padidinti gliukozės kiekio jūsų vaiko kraujyje stebėjimą.
- Jeigu jūsų vaikas serga vadinamuoju *PHACE* sindromu (liga, kurios metu būna hemangiomos ir kraujagyslių anomalijų, taip pat ir galvos smegenų kraujagyslių), nes šis vaistas gali padidinti smegenų insulto pavojų.

#### **Svarbūs požymiai, kuriuos reikia stebėti paskyrus HEMANGIOL**

##### **Hipotenzijos ir bradikardijos (mažo širdies susitraukimų dažnio) rizika**

HEMANGIOL gali sumažinti kraujospūdį (hipotenzija) ir širdies susitraukimų dažnį (bradikardija). Štai kodėl bus stebimi jūsų vaiko klinikiniai požymiai ir širdies susitraukimų dažnis 2 valandas po pirmos dozės ir padidinus dozę. Po to jūsų gydytojas reguliariai apžiūrės jūsų vaiką gydymo metu.

**Iš karto paskambinkite gydytojui, jeigu jūsų vaikas patiria kokių nors simptomų (pvz., nuovargis, šaltumas, išblyškimas, melsva oda ar nualpimas) vartodamas HEMANGIOL.**

##### **Hipoglikemijos pavojai**

Šis vaistas gali maskuoti perspėjamuosius hipoglikemijos (dar vadinamos mažu cukraus kiekiu kraujyje) požymius, ypač jeigu kūdikis nevalgo, vemia ar perdozavo vaisto. Galimi požymiai:

- mažieji – blyškumas, nuovargis, prakaitavimas, drebulys, širdies plakimo jausmas, nerimas, alkis, pasunkėjęs atsibudimas;
- didieji – padidėjęs mieguistumas, pasunkėjęs atsakas, prasta mityba, sumažėjusi kūno temperatūra, traukuliai, trumpos kvėpavimo pauzės, sąmonės netekimas.

**Kad būtų išvengta hipoglikemijos, gydymo laikotarpiu vaiką reikia reguliariai maitinti. Jeigu vaikas nevalgo, atsiranda kitų ligų arba vemia, rekomenduojama dozę praleisti. NEDUOKITE VAIKUI HEMANGIOL, KOL VĖL NEPRADĖS TINKAMAI VALGYTI.**

**Jeigu vaikui atsirado hipoglikemijos požymių, kol vartoja HEMANGIOL, jei įmanoma, duokite gerti skysčių, kuriuose yra cukraus. Jeigu simptomai išlieka, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite tiesiai į ligoninę.**

##### **Bronchų spazmo pavojus**

Nutraukite gydymą ir nedelsdami susisieki su savo gydytoju, jeigu, davus HEMANGIOL, jūsų vaikui pastebimi simptomai, verčiantys manyti, kad ištiko bronchų spazmas (laikinas bronchų

susiaurėjimas, sukeliantis dusulį), – kosulys, greitas kvėpavimas, dusulys arba švokštimas, lydimi odos melsvumo arba be jo.

### **Hiperkalemijos rizika**

HEMANGIOL gali padidinti kalio kiekį kraujyje (hiperkalemija), esant didelei išopėjusiai hemangiomai. Tokiu atveju reikia nustatyti jūsų vaiko kalio kiekį kraujyje.

### **Jeigu jūsų vaikui reikia taikyti bendrinę nejautrą**

Gydytojui pasakykite, kad jis (ji) vartoja HEMANGIOL. Tai reikia padaryti todėl, kad gali sumažėti vaiko kraujospūdis, jeigu šio vaisto vartojimo laikotarpiu skiriami tam tikri anestetikai (žr. „Kiti vaistai ir HEMANGIOL“). HEMANGIOL gali reikėti nutraukti mažiausiai 48 val. prieš nejautrą.

### **Jeigu žindote savo vaiką**

- Prieš duodami šį vaistą, pasakykite gydytojui.
- Šio vaisto neduokite savo vaikui, jeigu vartojate vaistus, kurių su HEMANGIOL vartoti negalima (žr. „Kiti vaistai ir HEMANGIOL“).

### **Kiti vaistai ir HEMANGIOL**

- Jeigu jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. To reikia todėl, kad HEMANGIOL gali pakeisti vaisto veikimo būdą, o kai kurie vaistai gali turėti poveikį HEMANGIOL veikimui.
- Be to, jeigu žindote savo vaiką, gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai svarbu pasakyti, kurį vaistą vartojate, nes jo gali patekti į jūsų pieną ir kliudyti gydyti vaiką. Gydytojas jums patars, ar reikia nutraukti žindymą, ar ne.

Ypač pasakykite gydytojui, jeigu Jūs žindymo laikotarpiu arba Jūsų vaikas vartoja:

- vaistus nuo diabeto;
- vaistus nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimų, pvz., neritmiško širdies plakimo, krūtinės skausmo ar anginos, didelio kraujospūdžio, širdies nepakankamumo;
- vaistus nerimui ir depresijai, sunkesniems psichikos sutrikimams ir epilepsijai gydyti;
- vaistus tuberkuliozei gydyti;
- vaistus skausmui ir uždegimui gydyti;
- vaistus lipidų kiekiui kraujyje mažinti;
- nejautrai sukelti naudojamus vaistus.

Jeigu kilo klausimų, teiraukitės gydytojo arba vaistininko.

## **3 Kaip vartoti HEMANGIOL**

Jūsų vaiko gydymą pradėjo gydytojas, kuris patyręs diagnozuoti, gydyti ir prižiūrėti kūdikių hemangiomą.

Visada šį vaistą savo vaikui duokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**Niekuomet nekeiskite dozės, kurią duodate savo vaikui, patys. Kiekvieną dozę didinti ar keisti pagal kūdikio svorį turi gydytojas.**

### **Dozė**

- Dozuojama pagal kūdikio svorį.
- Pradinė dozė yra 1 mg/kg/parai Ji skiriama dviem atskiromis dozėmis (0,5 mg/kg – viena ryte ir viena vėlai popietę), tarp vartojimų paliekant mažiausiai 9 valandų pertrauką.



- Rekomenduojama dozė yra 3 mg/kg/parai., padalyta į dvi 1,5 mg/kg dozes. Dozė palaipsniui kas savaitę didinama prižiūrint gydytojams (1 mg/kg/d pirmąją savaitę, po to 2 mg/kg/parai antrą savaitę ir tada 3 mg/kg/parai iki gydymo pabaigos).

### **Kaip vaikui duoti HEMANGIOL**

- Vaistą reikia duoti valgant arba iškart po valgio.
- Dozę reikia visuomet išmatuoti geriamuoju švirkštu, tiekiamu su buteliuku.
- HEMANGIOL duokite tiesiai vaikui į burną geriamuoju švirkštu, tiekiamu su buteliuku. Jeigu reikia, vaistą galima atskiesti nedideliu kiekiu pieno arba pagal amžių pritaikytų obuolių ir (arba) apelsinų vaisių sulčių ir sumaitinti vaikui iš buteliuko. Vaisto nemaišykite su pilnu buteliuku pieno ar sulčių.

Vaikams, sveriantiems iki 5 kg, mišinį galima padaryti su vienu arbatiniu šaukšteliu (apytiksliai 5 ml) pieno, o vaikams, sveriantiems daugiau nei 5 kg, su valgomuoju šaukštu (apytiksliai 15 ml) pieno arba vaisių sulčių ir sumaitinant vaikui iš buteliuko.

Mišinį reikia suvartoti per 2 valandas.

- Savo vaiką reguliariai maitinkite, kad išvengtumėte ilgo nevalgymo laikotarpio.
- Jeigu vaikas nevalgo arba vemia, rekomenduojama dozė praleisti.
- Jeigu vaikas išspjauna dozę arba jeigu abejojate, ar jis (ji) suvartojo visą vaistą, neduokite kitos dozės, tiesiog palaukite kitos suplanuotos dozės.
- HEMANGIOL ir maistą turi duoti tas pats asmuo, kad būtų išvengta hipoglikemijos rizikos. Jeigu tai daro skirtingi žmonės, būtinas geras bendradarbiavimas, siekiant užtikrinti vaiko saugumą.

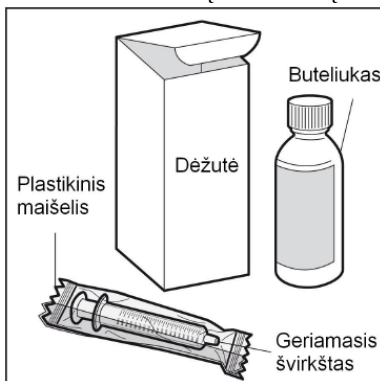
### **Naudojimo instrukcija**

- **1 etapas. Iš dėžutės išimkite daiktus**

Dėžutėje yra šie daiktai, kurių reikia vaistui vartoti:

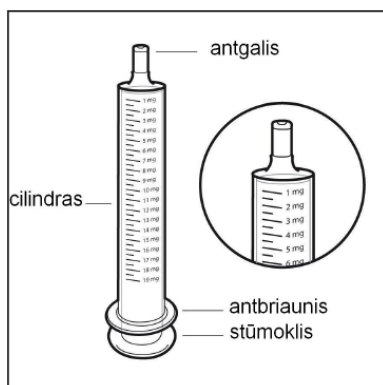
- stiklinis buteliukas su 120 ml propranololio geriamojo tirpalo;
- mg sugraduotas geriamasis švirkštas, tiekiamas su šiuo vaistu.

Išimkite buteliuką ir švirkštą iš dėžutės. Švirkštą išimkite iš plastikinio maišelio.



- **2 etapas. Patikrinkite dozę**

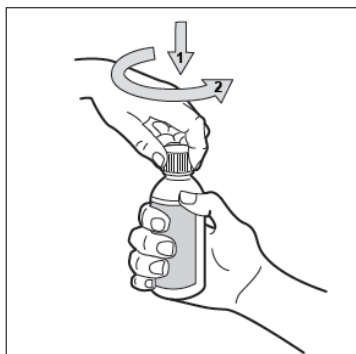
Patikrinkite HEMANGIOL dozę miligramais (mg), kaip paskyrė jūsų gydytojas. Raskite skaitmenį ant švirkšto.



- **3 etapas. Atidarykite buteliuką**

Buteliukas tiekiamas su nuo vaikų apsaugotu dangteliu. Jis atidaromas taip: plastikinį dangtelį nuspauskite žemyn ir sukite prieš laikrodžio rodyklę (kairėn).

Prieš vartojimą buteliuko nepurtykite.

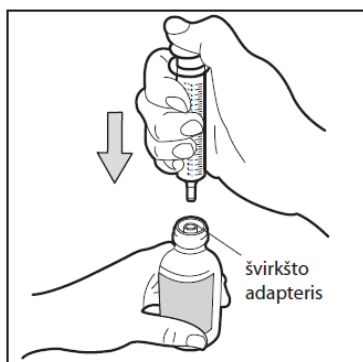


- **4 etapas. Įkiškite švirkštą**

Švirkšto galiuką įkiškite į stačią buteliuką ir stumkite stūmoklį iki galo žemyn.

Neištraukite švirkšto adapterio nuo buteliuko kaklelio.

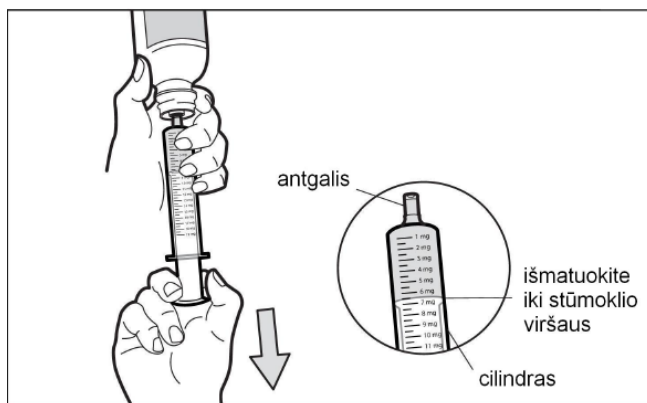
Dozei matuoti ir skirti naudokite tik su vaistu pridėtą geriamąjį švirkštą. Nenaudokite šaukšto ar jokio kito dozavimo prietaiso.



- **5 etapas. Išleiskite dozę**

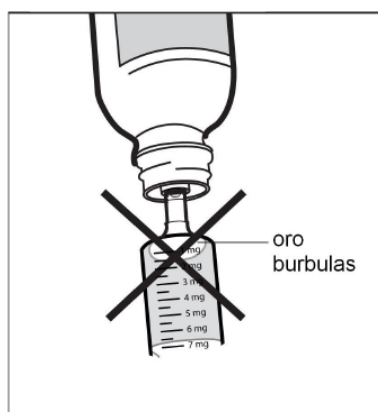
Apverskite buteliuką su įdėtu švirkštu.

Traukite švirkšto stūmoklį iki reikiamo mg kiekio.



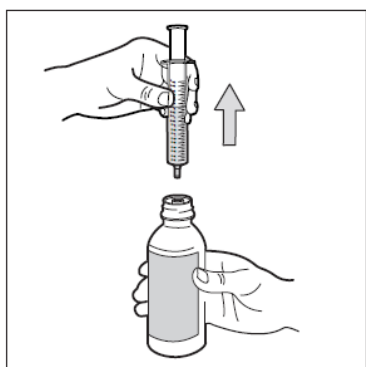
- **6 etapas. Patikrinkite, ar nėra oro burbuliukų**

Jeigu švirkšte matote oro burbuliukų, švirkštą laikykite apverstą, stumkite stūmoklį viršun tiek, kad būtų visiškai išstumti visi dideli oro burbulai, ir vėl pakoreguokite dozę, kurią paskyrė gydytojas.



- **7 etapas. Ištraukite švirkštą**

Apverskite buteliuką ir ištraukite visą švirkštą iš buteliuko. Būkite atsargūs – šiame etape nepastumkite stūmoklio.



- **8 etapas. Užsukite buteliuką.**

Ant buteliuko uždėkite plastikinį dangtelį ir užsukite pagal laikrodžio rodyklę (dešinėn).

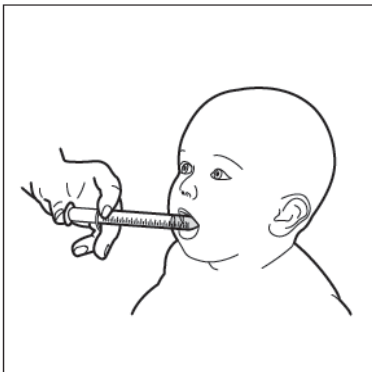


• **9 etapas. HEMANGIOL duokite savo vaikui**

Švirkštą įkiškite vaikui į burną ir nukreipkite į skruostą.

Dabar galite lėtai suleisti HEMANGIOL iš švirkšto tiesiai vaikui burną.

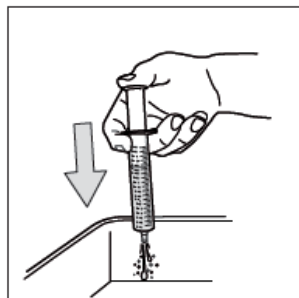
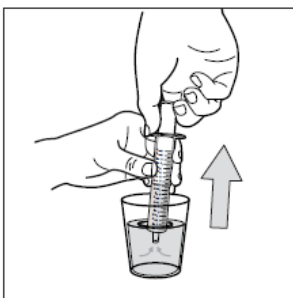
Iš karto po sudavimo vaiko neguldykite.



• **10 etapas. Išvalykite švirkštą**

Švirkšto nardykite. Po kiekvieno naudojimo tuščią švirkštą išskalaukite stiklinėje švaraus vandens:

1. Paimkite stiklinę švaraus vandens.
2. Įtraukite stūmoklį.
3. Vandens išpilkite į kriauklę.
4. **Šį valymo procesą pakartokite 3 kartus.**



Valydami nenaudokite jokio muilo ar alkoholinio preparato. Sausai nušluostykite išorę.

Švirkšto nedėkite į sterilizatorių ar indaplovę.

Buteliuką ir švirkštą laikykite kartu kartono dėžutėje iki kito panaudojimo saugioje vietoje, kur jūsų vaikas negali jo matyti ir pasiekti. Baigę buteliuką, švirkštą išmeskite.

**Ką daryti vaikui davus per didelę HEMANGIOL dozę**

Jeigu vaikui davėte per didelę HEMANGIOL dozę, nedelsdami pasikonsultuokite su gydytoju.

### **Pamiršus vaikui duoti HEMANGIOL**

Negalima duoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Tęskite gydymą įprastu dažniu – duokite vieną dozę ryte ir vieną vėlyvą popietę.

### **Nustojus vaikui duoti HEMANGIOL**

HEMANGIOL galima nutraukti iš karto gydymo pabaigoje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4 GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS**

Paskyrus HEMANGIOL būtina stebėti dėl svarbių įspėjamųjų nepageidaujamų poveikių, pvz., mažas kraujospūdis, retas širdies susitraukimų dažnis, mažas cukraus kiekis kraujyje ir bronchų spazmas, požymių. Žr. šio lapelio 2 skyrių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)**

- Bronchitas (bronchų uždegimas).
- Miego sutrikimai (nemiga, prasta miego kokybė ir pasunkėjęs pabudimas).
- Viduriavimas ir vėmimas.

### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)**

- Bronchų spazmas (dusulys).
- Bronchiolitas (mažųjų bronchų uždegimas, lydymas dusulio ir švokštimo krūtinėje), susijęs su kosuliu ir karščiavimu.
- Sumažėjęs kraujospūdis.
- Sumažėjęs apetitas.
- Sujaudinimas, košmarai, dirglumas.
- Mieguistumas.
- Šaltos galūnės.
- Vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas.
- Bėrimas (odos paraudimas).

### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių)**

- Širdies laidumo ir ritmo sutrikimai (retas arba neritmiškas širdies plakimas).
- Dilgėlinė (alerginė odos reakcija), alopecija (plaukų slinkimas).
- Sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje.
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis.

### **Šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)**

- Traukuliai, susiję su hipoglikemija (nenormaliai mažas cukraus kiekis kraujyje).
- Bradikardija (nenormaliai retas širdies susitraukimų dažnis).
- Kraujospūdžio sumažėjimas.
- Labai mažas baltųjų kraujo ląstelių, kurios kovoja su infekcija, kiekis.
- Kraujotakos sutrikimai ir dėl to nutirpę ir pabalę kojų ir rankų pirštai.
- Padidėjęs kalio kiekis kraujyje.

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema\\*](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5 Kaip laikyti HEMANGIOL**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Vaisto negalima užšaldyti. Buteliuką reikia laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Geriamąjį švirkštą su buteliuku tarp vartojimų laikykite išorinėje kartono dėžutėje. Ant buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. Pirmą kartą atidarius, vaistą reikia suvartoti per 2 mėnesius.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6 Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **HEMANGIOL sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra propranololis. Kiekviename ml yra 4,28 mg propranololio hidroklorido, atitinkančio 3,75 mg/ml propranololio.
- Kitos sudėtinės medžiagos yra hidrosietilceliuliozė, sacharino natrio druska, braškių skonio aromatinė medžiaga (sudėtyje yra propilenglikolio), vanilės skonio aromatinė medžiaga (sudėtyje yra propilenglikolio), citrinų rūgštis monohidratas, išgrynintas vanduo.

### **HEMANGIOL išvaizda ir kiekis pakuotėje**

- HEMANGIOL yra skaidrus, bespalvis arba šviesiai geltonas geriamasis vaisų kvapo tirpalas.
- Jis tiekiamas 120 ml gintarinės spalvos buteliuke su nuo vaikų apsaugotu užsukamuoju dangteliu. Dėžutė su 1 buteliuku.
- Su kiekvienu buteliuku tiekiamas polipropileno geriamasis švirkštas, sugraduotas propranololio mg.

### **Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas**

#### **Rinkodaros teisės turėtojas**

#### **PIERRE FABRE DERMATOLOGIE**

45 Place Abel Gance  
92100 BOULOGNE  
PRANCŪZIJA

#### **Gamintojas**

#### **FARMEA**

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

arba

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į rinkodaros teisės turėtoją.

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.