

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 4,28 mg chloridu propranololu, čo je ekvivalent 3,75 mg bázy propranololu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Číry bezfarebný až slabo žltkastý perorálny roztok s ovocnou vôňou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek HEMANGIOL je indikovaný na liečbu dojčenského proliferatívneho hemangiómu vyžadujúceho systémovú liečbu:

- život alebo funkcie ohrozujúci hemangióm,
- ulcerózny hemangióm spojený s bolesťou a/alebo nedostatočnou odpoveďou na opatrenia v rámci jednoduchého ošetrovania rany,
- hemangióm s rizikom trvalých jaziev alebo znetvorenia.

Liečba sa má začať u dojčiat vo veku 5 týždňov až 5 mesiacov (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom HEMANGIOL majú začať lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním, liečbou a sledovaním dojčenského hemangiómu, v kontrolovanom klinickom zariadení, kde je k dispozícii adekvátne vybavenie na zvládnutie nežiaducich udalostí vrátane nežiaducich reakcií, ktoré vyžadujú urgentné opatrenia.

Dávkovanie

Dávkovanie je vyjadrené na báze propranololu.

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg/kg/deň, ktorá je rozdelená na dve separátne dávky po 0,5 mg/kg. Odporúča sa, aby sa dávka zvyšovala až na terapeutickú dávku pod lekárskej dohľadom nasledovne: 1 mg/kg/deň počas 1 týždňa, následne 1 týždeň 2 mg/kg/deň a potom 3 mg/kg/deň ako udržiavacia dávka.

Terapeutická dávka je 3 mg/kg/deň, ktorá sa má podávať v 2 separátnych dávkach po 1,5 mg/kg, jedna ráno a jedna po večeri, s časovým odstupom medzi jednotlivými dávkami minimálne 9 hodín. Liek sa má podávať počas kŕmenia alebo tesne po ňom.

Ak dieťa neje alebo vracia, odporúča sa dávku preskočiť.

V prípade ak dieťa dávku vypľuje alebo neužije celý liek, pred ďalšou naplánovanou dávkou sa nemá podať žiadna ďalšia dávka.

Počas fázy titrácie dávky musí každé zvýšenie dávky viesť a sledovať lekár v rovnakých podmienkach ako pri podaní počiatočnej dávky. Po fáze titrácie dávky sa dávka opätovne upraví lekárom na základe zmien v telesnej hmotnosti dieťaťa.

Klinické sledovanie stavu dieťaťa a opätovnú úpravu dávky je potrebné vykonávať minimálne každý mesiac.

Dĺžka trvania liečby:

Liek HEMANGIOL sa má podávať počas obdobia 6 mesiacov.

Ukončenie liečby nevyžaduje postupné znižovanie dávky.

Po ukončení liečby dochádza v menšej časti pacientov k opätovnému výskytu príznakov. Liečbu je možné opätovne začať pri rovnakých podmienkach s uspokojujúcou odpoveďou.

Osobitné skupiny pacientov

Vzhľadom na nedostatok údajov týkajúcich sa klinickej účinnosti a bezpečnosti sa liek HEMANGIOL nemá podávať deťom mladším ako 5 týždňov.

V klinických štúdiách vykonaných s liekom HEMANGIOL nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa klinickej účinnosti a bezpečnosti, aby bolo možné odporučiť jeho nasadenie deťom starším ako 5 mesiacov.

Dojčatá s poškodenou funkciou pečene alebo obličiek

Vzhľadom na nedostatok údajov sa tento liek neodporúča podávať dojčatám s poškodenou funkciou pečene alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie

Liek HEMANGIOL sa má podávať počas kŕmenia alebo tesne po ňom, aby sa predišlo riziku hypoglykémie. Liek sa má podávať priamo do úst dieťaťa pomocou striekačky na podávanie lieku ústami so stupnicou označujúcou mg bázy propranololu, ktorá sa dodáva k liekovke s perorálnym roztokom (pokyny na používanie nájdete v časti 3 písomnej informácie pre používateľa).

Pred použitím liekovkou netraste.

Ak je to potrebné, liek sa môže zriediť v malom množstve detského mlieka alebo v jablkovej alebo pomarančovej šťave vhodnej v danom veku. Liek nedávajte do celej fľašky.

U detí s telesnou hmotnosťou do 5 kg sa liek môže zmiešať s jednou kávovou lyžičkou (približne 5 ml) mlieka alebo – u detí s hmotnosťou nad 5 kg – s polievkovou lyžicou (približne 15 ml) mlieka alebo ovocnej šťavy a podať detskou fľaškou. Zmes sa má užiť do 2 hodín.

Podávanie lieku HEMANGIOL a kŕmenie má vykonať jedna osoba, aby sa zabránilo riziku hypoglykémie. Pri podávaní viacerými osobami je nevyhnutná dobrá komunikácia, aby sa zaistila bezpečnosť dieťaťa.

4.3 Kontraindikácie

- Predčasne narodené deti, ktoré ešte nedosiahli upravený vek 5 týždňov (upravený vek sa vypočíta odpočítaním počtu týždňov predčasného narodenia od skutočného veku).
- Dojčené deti, ak sa matka lieči liekmi, ktoré sú pri propranolole kontraindikované.
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Astma alebo bronchospazmus v anamnéze.
- Atrioventrikulárne blokády druhého alebo tretieho stupňa.
- Porucha sínusového uzla (vrátane sinoatriálnej blokády).
- Bradykardia pod nasledujúcimi hraničnými hodnotami:

Vek	0 – 3 mesiace	3 – 6 mesiacov	6 – 12 mesiacov
Frekvencia srdca (tepov/min)	100	90	80

- Nízky krvný tlak pod nasledujúcimi hraničnými hodnotami:

Vek	0 – 3 mesiace	3 – 6 mesiacov	6 – 12 mesiacov
Krvný tlak (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Kardiogénny šok.
- Zlyhávanie srdca, ktoré nie je kontrolované liečivami.
- Prinzmetalova angína.
- Závažné poruchy periférnej arteriálnej cirkulácie (Raynaudov fenomén).
- Dojčatá so sklonnosťou k hypoglykémii.
- Feochromocytóm.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Začiatok liečby

Pred začiatkom liečby propranololom sa musia preveriť riziká spojené s užívaním propranololu. Musí sa vykonať analýza lekárskeho záznamu a kompletne klinické vyšetrenie vrátane frekvencie srdca, posuchu srdca a pľúc.

V prípade podozrenia na abnormalitu srdca je pred začiatkom liečby potrebné poradiť sa so špecialistom, aby sa určila prípadná súvisiaca kontraindikácia.

V prípade akútnej bronchopulmonálnej abnormality sa má začiatok liečby oddialiť.

Kardiovaskulárne poruchy

Vzhľadom na svoj farmakologický účinok môže propranolol vyvolať alebo zhoršiť bradykardiu alebo abnormality krvného tlaku. Ak frekvencia srdca klesne od východiskovej hodnoty o viac ako 30 úderov za minútu, má sa diagnostikovať bradykardia. Bradykardia je definovaná nasledujúcimi limitmi:

Vek	0 – 3 mesiace	3 – 6 mesiacov	6 – 12 mesiacov
Frekvencia srdca (tepov/min)	100	90	80

Po prvom užití a po každom zvýšení dávky sa aspoň raz za hodinu minimálne počas 2 hodín musí vykonať sledovanie klinického stavu vrátane tlaku a tepu srdca. V prípade symptomatickej bradykardie alebo bradykardie pod 80 úderov za minútu je potrebné okamžite sa poradiť so špecialistom.

V prípade závažnej a/alebo symptomatickej bradykardie alebo hypotenzie, ktorá sa objavuje kedykoľvek počas liečby, sa liečba musí okamžite ukončiť a je potrebné poradiť sa so špecialistom.

Hypoglykémia

Propranolol bráni odpovedi endogénnych katecholamínov na úpravu hypoglykémie. Maskuje adrenergné varovné signály hypoglykémie, najmä tachykardiu, tras, úzkosť a hlad. Môže vyvolať zhoršenie hypoglykémie u detí, hlavne v prípade hladu, vracania alebo predávkovania.

Tieto výskytu hypoglykémie spojené s užívaním propranololu sa vo výnimočných prípadoch môžu prejaviť vo forme záchvatov a/alebo kómy.

Ak sa objavia klinické príznaky hypoglykémie, je potrebné, aby dieťa vypilo roztok presladenej tekutiny a aby sa liečba dočasne prerušila. Do ústupu príznakov sa vyžaduje náležité sledovanie dieťaťa.

U detí s diabetes mellitus sa má zvýšiť frekvencia sledovania hladiny glukózy v krvi.

Poruchy dýchacej sústavy

V prípade infekcie dolných dýchacích ciest spojenej s dyspnoe a dýchavičnosťou sa má liečba dočasne prerušiť. Môžu sa podať beta₂-agonisty a inhalačné kortikosteroidy. Po úplnom zotavení dieťaťa sa môže zväziť opätovné podanie propranololu. V prípade opätovného výskytu príznakov sa má liečba ukončiť natrvalo.

V prípade izolovaného bronchospazmu sa liečba musí natrvalo ukončiť.

Zlyhávanie srdca

U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca môže byť stimulácia sympatiku nevyhnutnou súčasťou na podporu funkcie obehovej sústavy a jej inhibícia betablokádom môže vyvolať závažnejšie zlyhávanie.

Syndróm PHACE

U pacientov so syndrómom PHACE je k dispozícii veľmi obmedzený počet údajov týkajúcich sa bezpečnosti propranololu.

U pacientov so syndrómom PHACE so závažnými cerebrovaskulárnymi abnormalitami môže propranolol znížením krvného tlaku a oslabením prietoku cez zablokované, zúžené alebo stenotické cievy zvýšiť riziko cievnej mozgovej príhody.

Z dôvodu možnej artériopatie súvisiacej so syndrómom PHACE sa má u dojčiat s veľkým dojčenským hemangiómom na tvári pri zvažovaní liečby propranololom vykonať dôkladné vyšetrenie hlavy a krku pomocou angiografie magnetickou rezonanciou a zobrazenie srdca vrátane oblúka aorty.

Je potrebné poradiť sa so špecialistom.

Dojčenie:

Propranolol prechádza do materského mlieka. Matky liečené propranololom, ktoré dojčia svoje deti, majú o dojčení informovať svojho lekára.

Zlyhávanie pečenie alebo obličiek

Propranolol sa metabolizuje v pečeni a vylučuje obličkami. Z dôvodu nedostatočných údajov u detí sa propranolol neodporúča v prípade poškodenia funkcie obličiek alebo pečene (pozri časť 4.2).

Precitlivosť

U pacientov so sklomni k závažnej anafylaktickej reakcii, bez ohľadu na pôvod, najmä pri kontrastných látkach s obsahom jódu, môže liečba betablokátorom viesť k zhoršeniu reakcie a k rezistencii na jej liečbu adrenalínom v bežných dávkach.

Všeobecná anestézia

Betablokátor budú viesť k oslabeniu reflexnej tachykardie a k zvýšenému riziku hypotenzie. Je potrebné upozorniť anestéziológa na fakt, že sa pacient lieči betablokátorom.

Ak je u pacienta naplánovaný chirurgický zákrok, minimálne 48 hodín pred zákrokom sa má liečba betablokátorom prerušiť.

Hyperkaliémia

U pacientov s rozsiahlym ulceróznym hemangiómom sa hlásili prípady hyperkaliémie. U týchto pacientov sa má vykonávať sledovanie hladiny elektrolytov.

Psoriáza

U pacientov, ktorí trpia psoriázou, sa hlásilo zhoršenie ochorenia. Potreba liečby sa má preto starostlivo zvážiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Z dôvodu nedostatku osobitných štúdií u detí sú pri propranolole známe len tie liekové interakcie, ktoré sa objavujú u dospelých. Pri kombináciách sa majú zvážiť nasledovné 2 situácie (ktoré sa navzájom nevylučujú):

- dojčatá, ktorým sa podávajú akékoľvek iné liečivá, najmä liečivá uvedené nižšie,
- dojčatá dojčené matkami, ktoré užívajú akékoľvek iné liečivá, najmä liečivá uvedené nižšie. V tomto prípade sa má zvážiť prerušenie dojčenia.

Vyžaduje sa podrobné klinické sledovanie akejkoľvek zhoršenej znášanlivosti propranololu.

Súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča

Blokátory vápnikového kanála vyvolávajúce bradykardiu (diltiazem, verapamil, bepridil)

Súbežné podávanie propranololu môže spôsobiť zmenu v automaticite (nadmerná bradykardia, sínusová zástava), sinoatriálne a atrioventrikulárne poruchy vodivého systému a zvýšené riziko ventrikulárnych arytmií (*Torsades de Pointes*) spolu so zlyhaním srdca.

Táto kombinácia sa smie podávať len pri dôkladnom klinickom sledovaní a sledovaní EKG, najmä na začiatku liečby.

Interakcie vyžadujúce pozornosť

Liečivá s účinkom na kardiovaskulárny systém

Antiarytmiká

- Propafenón má negatívne inotropné a betablokujúce vlastnosti, ktoré sa môžu pridať k vlastnostiam propranololu, napriek štúdiu na ich potvrdenie u zdravých dobrovoľníkov.
- Metabolizmus propranololu sa znižuje súbežným podávaním chinidínu, čo vedie k dvojnásobnému až trojnásobnému zvýšeniu koncentrácie v krvi a ku klinickej betablokáde vyšších stupňov.
- Amiodarón je antiarytmikom s negatívnymi chronotropnými vlastnosťami, ktoré sa môžu pridať k účinkom pozorovaným pri β -blokátoroch, ako je napríklad propranolol. Predpokladajú sa poruchy automatizmu a vodivého systému z dôvodu supresie kompenzačného mechanizmu sympatiku.
- Metabolizmus intravenózneho lidokaínu sa spomaľuje súbežným podávaním propranololu, čo vedie k 25 % zvýšeniu koncentrácií lidokaínu. Po súbežnom podávaní s propranololom sa hlásila toxicita lidokaínu (neurologické a kardiálne nežiaduce udalosti).

Digitalisové glykozidy

Digitalisové glykozidy ako aj betablokátory spomaľujú atrioventrikulárnu vodivosť a znižujú frekvenciu srdca. Súbežné užívanie môže zvýšiť riziko bradykardie.

Dihydropyridíny

Pri podávaní dihydropyridínu pacientom, ktorí užívajú betablokátory, sa má postupovať s opatnosťou. Obidve liečivá môžu vyvolať hypotenziu a/alebo zlyhanie srdca u pacientov, ktorých funkcia srdca je čiastočne kontrolovaná kvôli aditívnym inotropným účinkom. Pri nadmernej distálnej vazodilatácii môže súbežné užívanie znížiť reflexnú odpoveď sympatiku.

Antihypertenzíva (inhibítory ACE, antagonisty receptorov pre angiotenzín II, diuretiká, alfa-blokátory bez ohľadu na indikáciu, antihypertenzíva s centrálnym účinkom, rezerpín a pod.)

Pri kombinácii s betablokátormi môžu lieky, ktoré znižujú arteriálny tlak, spôsobiť alebo zvýšiť hypotenziu, najmä ortostatickú hypotenziu. Pri *antihypertenzívach s centrálnym účinkom* môžu betablokátory pri hypertenzii zhoršiť „rebound“ fenomén po náhlom prerušení podávania klonidínu a propranolol sa má prestať podávať niekoľko dní pred prerušením podávania klonidínu.

Liečivá s účinkom na iný ako kardiovaskulárny systém

Kortikosteroidy

U pacientov s dojčenským hemangiómom sa môže vyskytovať riziko, ak užívali alebo súbežne užívajú kortikosteroidy, pretože supresia nadobličiek môže viesť k strate odpovede pri spätnej regulácii kortizolom a k zvýšenému riziku hypoglykémie. Toto platí aj u detí, ktoré sú dojčené matkami, ktoré užívajú kortikosteroidy v prípade vysokých dávok alebo dlhodobej liečby.

Nesteroidné protizápalové lieky

Pri nesteroidných protizápalových liekoch (NSAID) sa hlásilo, že tlmia antihypertenzívny účinok betablokátorov.

Liečivá, ktoré vyvolávajú ortostatickú hypotenziu

Liečivá, ktoré vyvolávajú posturálnu hypotenziu (deriváty nitrátov, typ inhibítorov 5-fosfodiesterázy, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, dopaminergné agonisty, levodopa, amifostín, baklofén...), môžu svojím účinkom zosilniť účinok betablokátorov.

Induktory enzýmov

Súbežným podávaním induktorov enzýmov, ako je rifampicín alebo fenobarbital sa môžu znížiť hladiny propranololu.

Hypoglykémické liečivá

Všetky betablokátory môžu maskovať určité príznaky hypoglykémie: palpitácie a tachykardiu. Pri užívaní propranololu spolu s hypoglykemickou liečbou u pacientov s diabetes mellitus sa má postupovať s opatrnosťou, pretože môže predĺžiť hypoglykémickú odpoveď na inzulín. V tomto prípade informujte ošetrovateľa a zvýšte frekvenciu sledovania hladiny cukru v krvi, najmä na začiatku liečby.

Lieky znižujúce hladinu lipidov

Súbežné podávanie cholestyramínu alebo kolestipolu s propranololom viedlo až k 50 % zníženiu koncentrácií propranololu.

Halogénované anestetiká

Halogénované anestetiká môžu potlačiť kontraktilitu myokardu a kompenzačnú vaskulárnu odpoveď pri podávaní spolu s propranololom. Na zabránenie betablokády sa môžu použiť liečivá stimulujúce beta-receptory.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie je relevantné

Laktácia

Dojčiace matky: pozri časť 4.4 a časť 4.5.

Fertilita

Hoci sa u dospelých samcov a samíc potkana, ktoré dostávali vysoké dávky propranololu, v literatúre hlásili určité reverzibilné účinky na plodnosť, štúdia vykonaná u mladých zvierat nepreukázala žiadny vplyv na plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je relevantné.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní pri proliferatívnom dojčenskom hemangióme boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u dojčiat liečených liekom HEMANGIOL poruchy spánku, zhoršené infekcie dýchacích ciest, ako napr. bronchitída a bronchiolitída spojená s kašľom a horúčkou, hnačka a zvracanie.

Nežiaduce reakcie hlásené v programe na použitie lieku v naliehavých prípadoch a v literatúre sa vo všeobecnosti týkali hypoglykémie (a súvisiacej udalosti ako je hypoglykemický záchvat) a zhoršených infekcií dýchacích ciest s respiračnou tiesňou.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené pri akejkoľvek dávke a dĺžke trvania liečby v troch klinických štúdiách zahŕňajúcich 435 pacientov liečených liekom HEMANGIOL v dávke 1 mg/kg/deň alebo 3 mg/kg/deň počas maximálnej dĺžky trvania liečby 6 mesiacov.

Ich frekvencia je definovaná podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (nie je možné odhadnúť na základe dostupných údajov). Z dôvodu veľkosti databázy klinického skúšania nie sú uvedené frekvencie zriedkavé a veľmi zriedkavé.

V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	bronchitída	bronchiolitída		
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla		
Psychické poruchy	porucha spánku	nepokoj nočné mory podráždenosť		
Poruchy nervového systému		ospalosť		hypoglykemický záchvat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			AV blokáda	bradykardia
Poruchy ciev		periférny chlad		hypotenzia vazokonstrikcia Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		bronchospazmus		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka vracanie	zápcha bolesť brucha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		erytém	urtikária alopécia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížený krvný tlak	znížená hladina cukru v krvi, znížená frekvencia srdca, neutropénia	agranulocytóza hyperkaliémia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

V súvislosti s infekciami dolných dýchacích ciest, ako je bronchitída alebo bronchiolitída, sa u pacientov liečených liekom HEMANGIOL pozorovalo zhoršenie príznakov (vrátane bronchospazmu) z dôvodu bronchokonstrikčného účinku propranololu. Tieto účinky zriedkavo viedli k definitívnemu ukončeniu liečby (pozri časť 4.4).

Poruchy spánku predstavovali nespavosť, nízku kvalitu spánku a hypersomniu. Ostatné poruchy centrálného nervového systému sa pozorovali hlavne počas počiatočného obdobia liečby.

Často sa hlásila hnačka a nie vždy súvisela s infekčným ochorením gastrointestinálneho traktu. Zdá sa, že výskyt hnačky závisí od dávky v rozmedzí 1 až 3 mg/kg/deň. Žiadny z prípadov nebol závažný a nevedol k ukončeniu liečby.

Kardiovaskulárne príhody hlásené počas klinických štúdií boli asymptomatické. V súvislosti so 4-hodinovým kardiovaskulárnym sledovaním počas dní titrácie dávky sa po podaní lieku pozorovalo zníženie frekvencie srdca (približne o 7 úderov za minútu) a systolického krvného tlaku (menej ako

3 mmHg). Jeden prípad atrioventrikulárnej blokády srdca druhého stupňa u pacienta so základnou poruchou vodivého systému viedol k definitívnemu ukončeniu liečby. V literatúre sa hlásili ojedinelé prípady symptomatickej bradykardie a hypotenzie.

Poklesy hladiny cukru v krvi pozorované počas klinických štúdií boli asymptomatické. Počas programu na použitie lieku v naliehavých prípadoch a v literatúre, najmä v prípade obdobia pôstu počas súčasne prebiehajúcej choroby sa však hlásilo viacero prípadov hypoglykémie so súvisiacim hypoglykemickým záchvatom (pozri časť 4.4).

Súbežná liečba systémovými kortikosteroidmi môže zvýšiť riziko hypoglykémie (pozri časť 4.5).

V literatúre sa pri malom počte pacientov s veľkým ulceróznym hemangiómom hlásila hyperkaliémia (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Toxicita betablokátorov predstavuje rozšírenie ich terapeutických účinkov:

- Kardiálnymi príznakmi pri miernej až stredne závažnej otrave je znížená frekvencia srdca a hypotenzia. Pri závažnejšej otrave sa môžu objaviť atrioventrikulárne blokády, oneskorenia intraventrikulárnej vodivosti a kongestívne zlyhanie srdca.
- U detí s astmou sa môže objaviť bronchospazmus.
- Môže sa objaviť hypoglykémia a prejavy hypoglykémie (tras, tachykardia) môžu byť maskované inými klinickými účinkami pri toxicite betablokátorov.

Propranolol je vysoko rozpustný v tukoch a môže prechádzať hematoencefalickou bariérou a vyvolať záchvaty.

Podpora a liečba:

U pacienta by sa mala sledovať srdcová činnosť, životné funkcie, mentálny stav a hladina cukru v krvi. Pri hypotenzii by ste mali podať intravenózne tekutiny a pri bradykardii atropín. Ak pacient primerane nereaguje na intravenózne tekutiny, má sa zvážiť podanie glukagónu a potom katecholamínov. Pri bronchospazme sa môže použiť izoproterenol a aminofylín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: betablokátory, neselektívne betablokátory, ATC kód: C07AA05

Mechanizmus účinku

Potenciálne mechanizmy účinku propranololu pri proliferatívnom dojčenskom hemangióme opísané v literatúre môžu zahŕňať rôzne mechanizmy, ktoré sú všetky v úzkom vzťahu:

- lokálny hemodynamický účinok (vazokonstrikcia, ktorá je typickým dôsledkom beta-adrenergnej blokády a zníženie perfúzie v dojčenskom hemangióme);
- antiangiogénny účinok (zníženie proliferácie endoteliálnych buniek ciev, zníženie neovaskularizácie a tvorby vaskulárnych tubulov, zníženie vylučovania matrixovej metaloproteinázy 9);
- účinok na endoteliálne bunky kapilár, ktorý spúšťa apoptózu;
- zníženie signálnych ciest VEGF a bFGF a následnej angiogenézy/proliferácie.

Farmakodynamické účinky

Propranolol je betablokátor, ktorý je charakterizovaný tromi farmakologickými vlastnosťami:

- neprítomnosť kardioselektívneho beta-1 betablokujúceho účinku,
- antiarytmický účinok,
- nedostatok parciálneho agonistického účinku (alebo vnútorného sympatomimetického účinku).

Klinická účinnosť a bezpečnosť v pediatrickej populácii

Účinnosť propranololu u dojčiat (vo veku od 5 týždňov do 5 mesiacov na začiatku liečby) s proliferatívnym dojčenským hemangiómom vyžadujúcim systémovú liečbu sa preukázala v pivotnej, randomizovanej, kontrolovanej, multicentrickej štúdií viacerých dávok adaptatívnej fázy II/III zameranej na porovnanie štyroch režimov propranololu (1 alebo 3 mg/kg/deň počas 3 alebo 6 mesiacov) a placebo (dvojito zaslepené).

Liečivá sa podávali 456 jedincom (401 dostávalo propranolol v dávke 1 alebo 3 mg/kg/deň počas 3 alebo 6 mesiacov; 55 dostávalo placebo) vrátane fázy titrácie dávky počas 3 týždňov. 70 % pacientov (71,3 % žien; 37 % vo veku 35 – 90 dní a 63 % vo veku 91 – 150 dní) malo cieľový hemangióm na hlave a väčšina dojčenských hemangiómov bola ohraničená (89 %).

Úspešnosť liečby bola definovaná ako úplné alebo takmer úplné odstránenie hemangiómu, čo bolo vyhodnotené zaslepenými centrálnymi nezávislými hodnoteniami vykonanými na základe fotografií v 24. týždni bez predčasného ukončenia liečby.

Režim 3 mg/kg/deň počas 6 mesiacov (zvolený na konci štúdie fázy II) predstavoval 60,4 % úspešnosť oproti 3,6 % úspešnosti pri placebe (hodnota $p < 0,0001$). V podskupinách veku (35 – 90 dní/91 – 150 dní), pohlavia a polohy hemangiómu (hlava/telo) sa neidentifikovali rozdiely v odpovedi na propranolol. Zlepšenie hemangiómu sa pozorovalo po 5 týždňoch liečby propranololom u 88 % pacientov. U 11,4 % pacientov bola potrebná opätovná liečba po ukončení prvotnej liečby. Z etických dôvodov týkajúcich sa užívania placebo nebola vyhodnotená úspešnosť u pacientov s vysokým rizikom hemangiómu. Dôkazy o účinnosti propranololu u pacientov s vysokým rizikom hemangiómu sú dostupné v literatúre a aj v špecifickom programe na použitie lieku v naliehavých prípadoch vykonanom s liekom HEMANGIOL.

Na základe retrospektívnej štúdie sa opätovný začiatok systémovej liečby vyžadoval pri minimálnom počte pacientov (12 %). Po opätovnom začatí liečby sa pri veľkej väčšine pacientov zaznamenala pozitívna reakcia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospelí

Absorpcia a distribúcia

Propranolol sa po orálnom podaní takmer úplne absorbuje. V pečeni však dochádza k jeho rozsiahlemu metabolizmu pri prvom prechode a v priemere sa približne iba 25 % propranololu dostane do systémového obehu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne približne 1 až 4 hodiny po perorálnom podaní. Strava bohatá na bielkoviny zvyšuje biologickú dostupnosť propranololu o približne 50 % bez zmeny v čase do dosiahnutia maximálnej koncentrácie.

Propranolol je substrátom pre intestinálny efluxný transportér P-glykoproteín (P-gp). Štúdie však preukázali, že P-gp neobmedzuje intestinálnu absorpciu propranololu v bežnom terapeutickom rozsahu dávkovania.

Približne 90 % cirkulujúceho propranololu sa viaže na plazmatické bielkoviny (albumín a alfa-1-kyslý glykoproteín). Distribučný objem propranololu je približne 4 l/kg. Propranolol prechádza hematoencefalickou bariérou a placentou a dostáva sa do materského mlieka.

Biotransformácia a eliminácia:

Propranolol sa metabolizuje tromi primárnymi cestami: aromatickou hydroxyláciou (najmä 4-hydroxylácia), N-dealkyláciou, po ktorej nasleduje ďalšia oxidácia postranného reťazca, a priamou glukuronidáciou. Percentuálny podiel týchto troch ciest na celkovom metabolizme je 42 % pri aromatickej hydroxylácii, 41 % pri N-dealkylácii a 17 % pri glukuronidácii, ale so značnou variabilitou jednotlivých zložiek. Štyri hlavné metabolity sú glukuronid propranololu, kyselina naftyloxymliečna, kyselina glukurónová a sulfátové konjugáty 4-hydroxypropranololu. Štúdie *in vitro* naznačili, že sa na metabolizme propranololu podieľal CYP2D6 (aromatická hydroxylácia), CYP1A2 (oxidácia reťazca) a v menšom rozsahu aj CYP2C19.

U zdravých jedincov sa nepozoroval žiadny rozdiel medzi silnými metabolizátormi CYP2D6 a slabými metabolizátormi s ohľadom na klírens po perorálnom podaní alebo polčas eliminácie. Plazmatický polčas eliminácie propranololu sa pohybuje v rozmedzí od 3 do 6 hodín. Menej ako 1 % dávky sa vo forme nezmeneného lieku vylučuje do moču.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika opakovaného podávania lieku HEMANGIOL v dávke 3 mg/kg/deň podávaného v 2 dávkach sa skúmala u 19 dojčiat vo veku 35 až 150 dní na začiatku liečby. Farmakokinetika sa vyhodnotila v ustálenom stave po 1 alebo 3 mesiacoch liečby.

Propranolol sa rýchlo vstrebával, maximálna plazmatická koncentrácia sa vo všeobecnosti dosiahla 2 hodiny po podaní so zodpovedajúcou priemernou hodnotou približne 79 ng/ml nezávisle od veku dojčiat.

Priemerný zdanlivý klírens po perorálnom podaní bol 2,71 l/h/kg u dojčiat vo veku 65 – 120 dní a 3,27 l/h/kg u dojčiat vo veku 181 – 240 dní. Po úprave na základe telesnej hmotnosti boli primárne farmakokinetické parametre pri propranolole (ako napríklad plazmatický klírens), ktoré sa stanovili u dojčiat, podobné parametrom hláseným v literatúre u dospelých.

Stanovila sa hladina metabolitu 4-hydroxypropranololu, jeho plazmatická expozícia zodpovedala menej ako 7 % expozície pôvodného lieku.

Počas tejto farmakokinetickej štúdie zahŕňajúcej dojčatá s hemangiómom ohrozujúcim telesné funkcie, hemangiómom na určitých anatomických miestach, po ktorom často zostávajú jazvy alebo deformácie, veľkým tvárovým hemangiómom, menším hemangiómom na exponovaných miestach, závažným ulceróznym hemangiómom, stopkatým hemangiómom, sa ako sekundárne kritérium hodnotenia skúmala aj účinnosť. Liečba propranololom viedla k rýchlemu zlepšeniu (počas 7 – 14 dní) u všetkých pacientov a ústup cieľového hemangiómu sa pozoroval u 36,4 % pacientov do 3 mesiacov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U zvierat, po podaní akútnej dávky, sa propranolol považuje za mierne toxický liek s LD₅₀ po perorálnom podaní približne 600 mg/kg. Hlavné účinky nahlásené po opakovanom podávaní propranololu u dospelých ako aj mladých potkanov boli prechodný pokles telesnej hmotnosti a nárast telesnej hmotnosti v súvislosti s prechodným poklesom hmotnosti orgánov. Tieto účinky boli úplne reverzibilné po ukončení liečby.

V štúdiách zameraných na výživu, v ktorých bol potkanom a myšiam podávaný chlorid propranololu kratšie ako 18 mesiacov v dávkach do 150 mg/kg/deň, sa neobjavila žiadna tumorigéza v súvislosti s liekom.

Hoci niektoré údaje neboli jednoznačné, na základe celkových dostupných údajov *in vitro* a *in vivo* je možné dospieť k záveru, že propranolol nemá genotoxický potenciál.

U dospelých samíc potkanov je propranolol podávaný do maternice alebo intravaginálne účinným liečivom proti implantácii pri dávke ≥ 4 mg na zviera, pričom účinok je reverzibilný. U dospelých samcov potkanov spôsobilo opakované podávanie vysokých dávok propranololu ($\geq 7,5$ mg/kg) histopatologické lézie na semenníkoch, epididymitídy na semenných mechúrikoch, pokles pohyblivosti spermií, bunkovú koncentráciu spermií, plazmatických hladín testosterónu a výrazné

zváženie hlavičiek spermií a abnormality bičikov. Vo všeobecnosti boli účinky po ukončení liečby reverzibilné. Podobné výsledky sa dosiahli po intratestikulárnom podaní propranololu a pomocou in vitro modelov. Avšak počas štúdie realizovanej na mladých zvieratách liečených počas celého vývojového obdobia zodpovedajúceho útlenu detstvu, detstvu a adolescencii neboli zistené žiadne účinky na plodnosť samcov či samíc (pozri časť 4.6).

Potenciálne účinky propranololu na vývoj mladých potkanov boli vyhodnotené podľa denného perorálneho podávania od 4. dňa po narodení (PND 4) do PND 21 v dávkach 0, 10, 20 alebo 40 mg/kg/deň.

Pri dávke 40 mg/kg/deň bola pozorovaná mortalita s neznámym (aj keď nepravdepodobným) vzťahom k liečbe, čo viedlo k NOAEL 20 mg/kg/deň pre toxicitu mladých jedincov.

Pokiaľ ide o reprodukčný vývoj, rast a neurologický vývoj, neboli pozorované žiadne účinky týkajúce sa propranololu ani toxikologicky významné zistenia pri dávke 40 mg/kg/deň, čo koreluje s hraničnými limitmi bezpečnosti 1,2 u samíc a 2,9 u samcov na základe priemerného vystavenia propranololu na PND 21.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

- Hydroxyetylcelulóza
- Sodná soľ sacharínu
- Jahodová príchuť (obsahuje propylénglykol)
- Vanilková príchuť (obsahuje propylénglykol)
- Monohydrát kyseliny citrónovej
- Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred otvorením: 3 roky.

Po prvom otvorení: 2 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Liekovku uchovávajte v pôvodnej škatuli a chráňte ju tak pred svetlom.

Neuchovávajte v mrazničke.

Medzi jednotlivými použitiami uchovávajte liekovku a striekačku spolu v papierovej škatuli.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

120 ml roztoku v liekovke z hnedého skla s vložkou a uzáverom s detskou poistkou z polyetylénu s nízkou hustotou, ktorý sa dodáva s polypropylénovou striekačkou na perorálne podanie lieku so stupnicou označujúcou mg bázy propranololu.

Veľkosť balenia: 1.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel
Gance
F- 92100 Boulogne

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/919/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. apríl 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

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

Písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY TÝKAJÚCE SA REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 8 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí poskytnúť vzdelávací balíček pre navrhovanú indikáciu cielený pre všetkých ošetrovateľov, od ktorých sa očakáva príprava a podávanie HEMANGIOLU deťom. Tento vzdelávací balíček je cielený na zvýšenie povedomia o potenciálnych rizikách hypotenzie, bradykardie a bronchospazmu po podaní HEMANGIOLU a poskytnutia poradenstva, ako sledovať/spravovať príslušné riziko.

Je tiež cielený na výučbu ošetrovateľov na správne dojčenie detí počas liečby, aby sa zabránilo riziku hypoglykémie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí súhlasiť s obsahom a formátom vzdelávacieho materiálu spolu s komunikačným plánom s národným kompetentným orgánom pred distribúciou vzdelávacieho balíčka. Vzdelávací balíček musí byť dostupný na distribúciu pred uvedením novej indikácie (liečbu šírenia detského hemangiómu) v členskom štáte.

Vzdelávacie materiály pre ošetrovateľov starajúcich sa o deti s HEMANGIOLOM musia obsahovať tieto dôležité bezpečnostné prvky:

- Informácie o stavoch, v ktorých sa HEMANGIOL nemá podávať
- Informácie o správnom postupe prípravy a podávania lieku vrátane:
 - Pokynov, ako pripraviť roztok s HEMANGIOLOM
 - Rady, ako dojiť deti počas liečby
 - Informácie, ako zistiť a riadiť ľubovoľný príznak hypoglykémie počas liečby HEMANGIOLOM
 - Informácie o tom, kedy prestať podávať HEMANGIOL
- Potreba sledovania a kontaktovania zdravotníckych profesionálov, keď sa po liečbe objavia nasledujúce príznaky a symptómy:
 - Pre bradykardiu a hypotenziu: únava, chlad, bledosť, namodrávajúca pokožka a omdlievanie.
 - Pre hypoglykémiu: menšie symptómy ako bledosť, únava, potenie, triaška, búšenie srdca, úzkosť, hlad, problém so vstávaním; väčšie symptómy ako nadmerné spanie, problém získania odozvy, zlé dojčenie, zníženie teploty, kŕče (záchvaty), krátke prestávky dýchania, strata vedomia

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM A VNÚTORNOM OBALE
PAPIEROVÁ ŠKATULEA / LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, perorálny roztok
propranolol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml roztoku obsahuje 4,28 mg chloridu propranololu, čo je ekvivalent 3,75 mg propranololu .

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok
120 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Použite so striekačkou na podanie lieku ústami so stupnicou označujúcou mg propranololu, ktorá sa nachádza v balení. Nepoužívajte žiadnu inú odmerku.
Pred použitím liekovkou netraste.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK SÚ POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po prvom otvorení sa má liek použiť do 2 mesiacov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli a chráňte ju tak pred svetlom.

Medzi jednotlivými použitiami uchovávajú liekovku a striekačku spolu vo vonkajšej škatuli.
Neuchovávajú v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA TÝKAJÚCE SA LIKVIDÁCIE NEPOUŽITÝCH LIEKOV

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
45 place Abel Gance
F- 92100 Boulogne

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/919/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

HEMANGIOL

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

HEMANGIOL 3,75 mg/ml, perorálny roztok

propranolol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ho znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je HEMANGIOL a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije HEMANGIOL
3. Ako užívať HEMANGIOL
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať HEMANGIOL
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je HEMANGIOL a na čo sa používa

Čo je HEMANGIOL

Názov vášho lieku je HEMANGIOL. Liečivom je propranolol. Propranolol patrí do skupiny liekov známych ako betablokátory.

Na čo sa používa

Tento liek sa používa na liečbu ochorenia nazývaného hemangióm. Hemangióm je zhuk nadbytočných krvných ciev, ktoré na koži alebo pod kožou vytvárajú hrčku. Hemangióm môže byť povrchový alebo hlbkový. Niekedy sa nazýva aj „jahodové znamienko“, pretože povrch hemangiómu vyzerá trochu ako jahoda.

Hemangiol sa začína podávať dojčatám vo veku od 5 týždňov až 5 mesiacov, ak:

- umiestnenie a/alebo rozsah lézií ohrozujú život alebo telesné funkcie (môžu poškodiť životne dôležité orgány alebo zmysly, napr. zrak alebo sluch);
- je hemangióm zvrhodovateľý a bolestivý a/alebo neodpovedá na opatrenia pri bežnej starostlivosti o rany;
- existuje riziko trvalých jaziev alebo znetvorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije HEMANGIOL

Nepodávajte HEMANGIOL

Ak vaše dieťa:

- bolo narodené predčasne a nedosiahlo upravený vek 5 týždňov (upravený vek je vek predčasne narodeného dieťaťa, ktorý by malo, keby sa narodilo v termíne).
- je alergické na propranolol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Alergická reakcia môže zahŕňať vyrážku, svrbenie alebo dýchavičnosť.
- má astmu alebo v minulosti malo problémy s dýchaním.
- má nízku frekvenciu srdca na svoj vek. Ak si nie ste istý, overte si to u svojho lekára.

- má problémy so srdcom (napr. poruchy srdcového rytmu alebo zlyhávanie srdca).
- má veľmi nízky krvný tlak.
- má problémy s krvným obehom, ktorý spôsobuje trpnutie a bledé sfarbenie prstov na nohách a rukách.
- má sklon k nízkej hladine cukru v krvi.
- má vysoký krvný tlak spôsobený nádorom na nadobličke. Tento nádor sa nazýva „feochromocytóm“.

Ak svoje dieťa dojčíte **a** ak užívate lieky, ktoré sa nesmú užívať v kombinácii s liekom HEMANGIOL (pozri „Ak svoje dieťa dojčíte“ a „Iné lieky a HEMANGIOL“), **nepodávajte** tento liek dieťaťu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vaše dieťa začne dostávať HEMANGIOL, obráťte sa na svojho lekára:

- ak má vaše dieťa problémy s pečeňou alebo obličkami. Tento liek sa neodporúča v prípade poškodenia funkcie pečene alebo obličiek.
- ak malo vaše dieťa niekedy alergickú reakciu. Alergická reakcia môže zahŕňať vyrážku, svrbenie alebo dýchavičnosť.
- ak má vaše dieťa psoriázu (ochorenie kože, pri ktorom sa tvoria červené suché plaky zhrubnutej kože), pretože tento liek môže zhoršiť príznaky tohto ochorenia.
- ak má vaše dieťa cukrovku: v tomto prípade sa má častejšie sledovať hladina cukru v krvi vášho dieťaťa.
- ak má vaše dieťa syndróm PHACE (stav kombinujúci hemangióm a vaskulárne abnormality vrátane mozgových ciev), pretože liek môže zvýšiť riziko mozgovej mŕtvice.

Dôležité prejavy, ktoré si máte všimnúť po podaní lieku HEMANGIOL

Riziká nízkeho krvného tlaku a bradykardie (nízka frekvencia srdca)

HEMANGIOL môže znížiť krvný tlak (hypotenzia) a frekvenciu srdca (bradykardia). To je dôvod, prečo bude vaše dieťa na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky počas 2 hodín po jeho užití pod prísny lekársky dohľadom so sledovaním klinického stavu a frekvencie srdca. Počas liečby sa potom bude vykonávať pravidelné klinické vyšetrenie vášho dieťaťa.

Ak sa u vášho dieťaťa počas užívania lieku HEMANGIOL objavia akékoľvek prejavy ako napr. únava, chlad, bledosť, modrasté sfarbenie pokožky alebo mdloba, okamžite zatelefonujte svojmu lekárovi.

Riziká vysokej hladiny cukru v krvi

Tento liek môže maskovať varovné prejavy hypoglykémie (tiež známa ako nízka hladina cukru v krvi), najmä ak je dieťa hladné, vracia alebo v prípade predávkovania. Týmito prejavmi môžu byť:

- menej významné: bledosť, únava, potenie, triaška, búšenie srdca, úzkosť, hlad, problém pri prebúdzaní.
- významné: nadmerný spánok, spomalené reakcie, nechutenstvo, pokles telesnej teploty, kŕče (záchvaty), krátke prestávky v dýchaní, strata vedomia.

Aby ste predišli rizikám hypoglykémie, musíte dieťa počas liečby kŕmiť pravidelne. Ak dieťa nejede, objaví sa u neho iné ochorenie alebo vracia, odporúča sa vynechať dávku. HEMANGIOL NEPODÁVAJTE DIEŤAŤU, KÝM NEBUDE OPÄŤ RIADNE JEŠŤ.

Ak sa u vášho dieťaťa počas užívania lieku HEMANGIOL objavia akékoľvek prejavy hypoglykémie, ak je to možné, podajte mu ústami tekutinu obsahujúcu cukor a ak príznaky pretrvávajú, okamžite zatelefonujte svojmu lekárovi alebo choďte priamo do nemocnice.

Riziká bronchospazmu

Ak po podaní lieku HEMANGIOL u vášho dieťaťa spozorujete nasledujúce príznaky naznačujúce bronchospazmus (dočasné zúženie priedušiek, ktoré vedie k ťažkostiam s dýchaním): kašeľ, rýchle

alebo náročné dýchanie alebo sipot, spojené s modrastým sfarbeným pokožky alebo bez neho: ukončíte liečbu a okamžite vyhľadajte lekára.

Riziko hyperkalémie

HEMANGIOL môže zvýšiť úroveň draslíka v krvi (hyperkalémiu) v prípade veľkého vredovitého hemangiómu. V takom prípade treba merať úroveň draslíka v krvi dieťaťa.

Ak má byť dieťa uvedené do celkovej anestézie

Informujte lekára, že dieťa užíva HEMANGIOL. Je to preto, že vášmu dieťaťu môže klesnúť krvný tlak pri podaní určitých anestetík, ak užíva tento liek (pozri „Iné lieky a HEMANGIOL“). Možno bude potrebné, aby sa podávanie lieku HEMANGIOL prerušilo aspoň 48 hodín pred anestéziou.

Ak svoje dieťa dojčíte

- Informujte o tom svojho lekára pred podaním tohto lieku.
- Ak užívate lieky, ktoré sa nesmú súbežne užívať s liekom HEMANGIOL, tento liek svojmu dieťaťu nepodávajte (pozri „Iné lieky a HEMANGIOL“).

Iné lieky a HEMANGIOL

- Ak dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře. Je to preto, že HEMANGIOL môže zmeniť spôsob, akým iné lieky účinkujú a niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje HEMANGIOL.
- Navyše, ak vaše dieťa dojčíte, je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru o liekoch, ktoré užívate, pretože môžu prejsť do materského mlieka a ovplyvniť liečbu vášho dieťaťa. Váš lekár vám poradí, či máte prestať s dojčením, alebo nie.

Informujte lekára alebo lekárnika, najmä ak (v prípade dojčenia) užívate alebo ak vaše dieťa užíva:

- lieky na cukrovku,
- lieky na problémy so srdcom a cievami, ako je napr. nepravidelný tlkot srdca, bolesť hrudníka alebo angína, vysoký krvný tlak, zlyhávanie srdca,
- lieky na liečbu úzkosti a depresie ako aj závažnejších psychických porúch a epilepsie,
- lieky na liečbu tuberkulózy,
- lieky na liečbu bolesti a zápalu,
- lieky na zníženie hladiny tukov (lipidov) v krvi,
- lieky používané na anestéziu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

3. Ako užívať HEMANGIOL

Liečbu vášho dieťaťa začal lekár, ktorý sa špecializuje na diagnózu, liečbu a zvládanie dojčenského hemangiómu.

Vždy podávajte tento liek svojmu dieťaťu presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Nikdy svojvoľne nemeňte dávku, ktorú dávate dieťaťu. Každé zvýšenie dávky alebo akúkoľvek úpravu dávky podľa telesnej hmotnosti vášho dieťaťa musí vykonať lekár.

Dávka

- Dávka sa odvíja od telesnej hmotnosti dieťaťa.
- Začiatková dávka je 1 mg/kg/deň v dvoch rozdelených dávkach (0,5 mg/kg, jedna ráno a jedna po večer), s časovým odstupom medzi jednotlivými dávkami minimálne 9 hodín.
- Odporúčaná dávka je 3 mg/kg/deň v dvoch rozdelených dávkach po 1,5 mg/kg, ktorá sa dosiahne postupne zvyšovaním po týždňoch pod lekárske dohľadom (prvý týždeň 1 mg/kg/deň, potom druhý týždeň 2 mg/kg/deň a potom do konca liečby 3 mg/kg/deň).

Ako podávať HEMANGIOL vášmu dieťaťu

- Liek sa má podávať počas kŕmenia alebo tesne po ňom.
- Dávka sa musí vždy merať pomocou striekačky na orálne podávanie lieku dodanej spolu s liekovkou.
- HEMANGIOL podávajte priamo do úst dieťaťa pomocou striekačky na orálne podávanie lieku, ktorá sa dodáva s liekovkou. Ak je to potrebné, liek môžete zmiešať s malým množstvom detského mlieka alebo s jablkovou či pomarančovou šťavou vhodnou pre daný vek a podať ho dieťaťu v detskej fľaške. Liek nemiešajte s celým objemom mlieka alebo šťavy vo fľaške. U detí s telesnou hmotnosťou do 5 kg môžete dávku zmiešať s jednou kávovou lyžičkou mlieka (približne 5 ml). U detí s telesnou hmotnosťou viac ako 5 kg môžete dávku zmiešať s polievkovou lyžicou mlieka alebo ovocnej šťavy (približne 15 ml). Zmes použite do 2 hodín od prípravy.
- Dieťa kŕmte pravidelne, aby ste predišli dlhším dobám hladu.
- Ak dieťa neje alebo vracia, odporúča sa dávku vynechať.
- Ak dieťa dávku vyplúje alebo ak si nie ste istí, či užilo celý liek, nedávajte mu ďalšiu dávku, jednoducho počkajte do ďalšej naplánovanej dávky.
- Podávanie lieku HEMANGIOL a kŕmenie musí vykonávať jedna osoba, aby sa predišlo riziku hypoglykémie. Ak sa na tom podieľa viacero osôb, je nevyhnutná dobrá komunikácia pre bezpečnosť dieťaťa.

Návod na použitie:

- **1. krok – vyberte jednotlivé časti zo škatule**

Škatuľa obsahuje nasledovné časti, ktoré budete potrebovať na podávanie lieku:

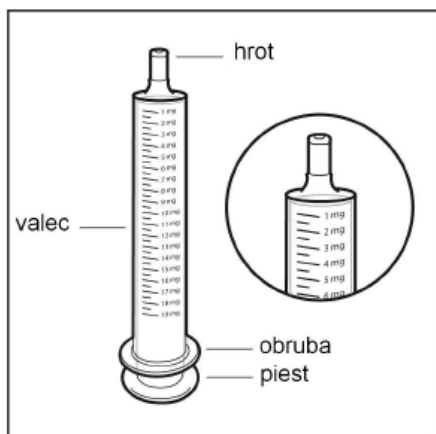
- sklenú liekovku obsahujúcu 120 ml perorálneho roztoku propranololu,
- striekačku na orálne podanie lieku so stupnicou v mg, ktorá sa dodáva s týmto liekom.

Liekovku a striekačku na orálne podanie lieku vyberte zo škatule a striekačku vyberte z fólie.



- **2. krok – skontrolujte dávku**

Skontrolujte dávku lieku HEMANGIOL v miligramoch (mg) podľa predpisu lekára. Nájdite túto hodnotu na striekačke na orálne podanie lieku.



- **3. krok – otvorte liekovku**

Na liekovke sa nachádza uzáver s detskou poistkou. Spôsob, ako ho otvoriť: zatlačte plastový uzáver smerom nadol a zároveň ho otočte proti smeru hodinových ručičiek (doľava).
Pred použitím liekovkou netraste.

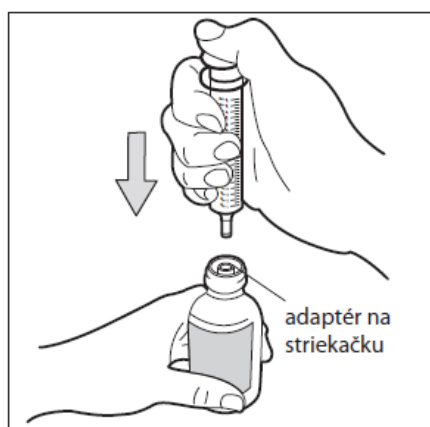


- **4. krok – nasad'ite striekačku**

Špičku striekačky na orálne podanie lieku nasad'ite na liekovku vo zvislej polohe a zatlačte piest úplne nadol.

Nadstavec na striekačku z hrdla liekovky nevyberajte.

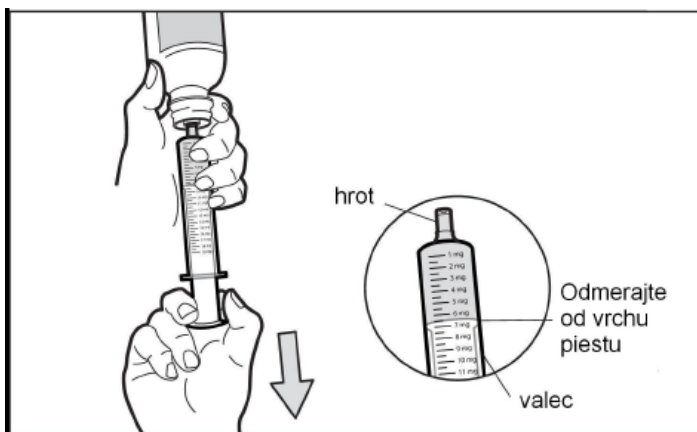
Na odmeranie dávky a podanie lieku používajte len striekačku na orálne podávanie lieku, ktorá sa dodáva s liekom. Nepoužívajte lyžicu ani žiadne iné odmerky.



- **5. krok – odoberte dávku**

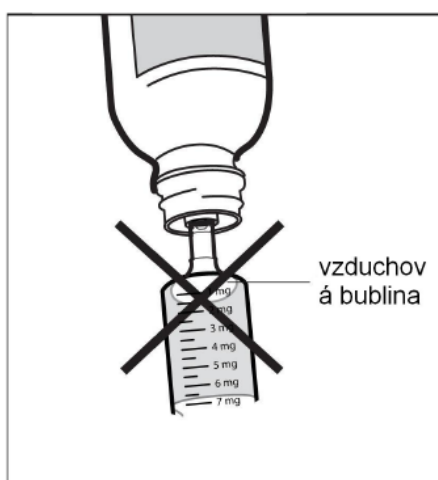
Liekovku s nasadenou striekačkou na orálne podanie lieku otočte hore dnom.

Piest striekačky potiahnite na hodnotu v mg, ktorú potrebujete.



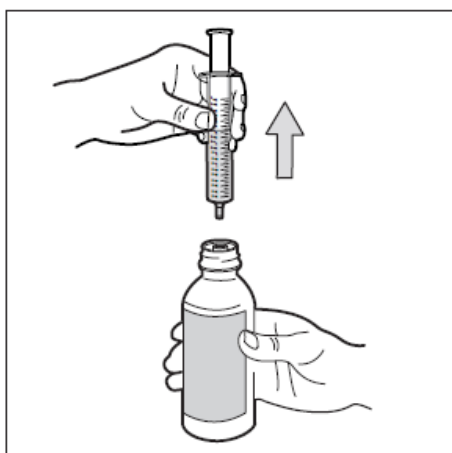
- **6. krok – skontrolujte vzduchové bubliny**

Ak v striekačke spozorujete vzduchové bubliny, striekačku podržte vo zvislej polohe, zatlačte piest späť len dovedy, kým nevytlačíte väčšie vzduchové bubliny a dávku upravte podľa predpisu lekára.



- **7. krok – striekačku vytiahnite.**

Liekovku otočte späť dolu dnom a vytiahnite celú striekačku. Pri tomto kroku buďte opatrní a na piest netlačte.



- **8. krok – liekovku zatvorte.**

Plastový vrchnák opäť nasadíte na liekovku jeho pootočením v smere hodinových ručičiek (doprava).

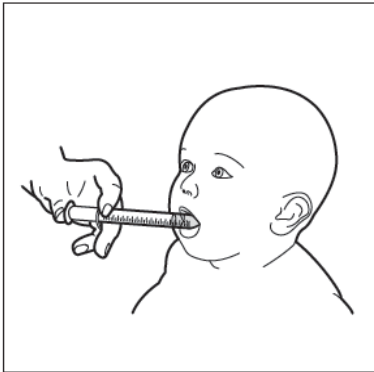


- **9. krok – podajte liek HEMANGIOL svojmu dieťaťu**

Striekačku vsuňte do úst dieťaťa a nasmerujte ju proti vnútornej stene líca.

Teraz môžete postupne vytláčať HEMANGIOL zo striekačky priamo do úst dieťaťa.

Tesne po podaní lieku neukladajte dieťa do vodorovnej polohy.



- **10. krok – striekačku vyčistite.**

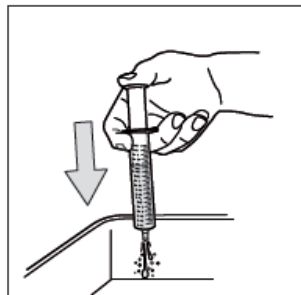
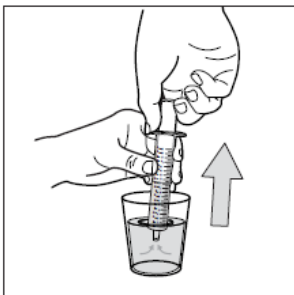
Striekačku nerozoberajte. Prázdnu striekačku vypláchnite po každom použití v pohári čistej vody:

1 – vezmite pohár s čistou vodou,

2 – vytiahnite piest,

3 – vytlačte vodu do umývadla,

4 – tento postup zopakujte trikrát.



Na čistenie nepoužívajte mydlo ani alkohol. Vonkajšiu časť utrite do sucha.

Striekačku nedávajte do sterilizátora ani do umývačky riadu.

Liekovku a striekačku uchovávajte až do ďalšieho použitia spolu v škatuli na bezpečnom mieste mimo dosahu dieťaťa. Po spotrebovaní obsahu liekovky striekačku zlikvidujte.

Ak dieťaťu podáte viac lieku HEMANGIOL, ako máte

Ak ste dieťaťu podali viac lieku HEMANGIOL, ako ste mali, ihneď sa poraďte so svojím lekárom.

Ak zabudnete dieťat'u podať HEMANGIOL

Nepodávajúť dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. V liečbe pokračujte podľa zvyčajnej frekvencie: jedna dávka ráno a jedna dávka podvečer.

Ak prestanete dieťat'u podávať HEMANGIOL

HEMANGIOL je možné prestať podávať naraz na konci liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky ohľadne používania lieku, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika, prípadne zdravotnú sestru.

4. Možné vedľajšie účinky

Po podaní lieku HEMANGIOL treba sledovať dôležité výstražné príznaky potenciálnych vedľajších účinkov, ako je nízky krvný tlak, nízka frekvencia srdca, nízka úroveň cukru v krvi a bronchospazmus. Prečítajte si časť 2 tejto písomnej informácie pre používateľa.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bronchitída (zápal priedušiek),
- poruchy spánku (nespavosť, zlá kvalita spánku a ťažkosti so vstávaním),
- hnačka a vracanie.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bronchospazmus (ťažkosti s dýchaním),
- bronchiolitída (zápal priedušničiek spojený s ťažkosťami s dýchaním a sipotom v hrudníku spolu s kašľom a horúčkou),
- znížený krvný tlak,
- znížená chuť do jedla,
- nepokoj, nočné mory, podráždenosť,
- ospalosť,
- studené končatiny,
- zápcha, bolesť brucha,
- erytém (začervenanie kože).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- poruchy vodivého systému srdca alebo srdcového rytmu (pomalý alebo nepravidelný tlkot srdca),
- urtikária (alergická reakcia pokožky), alopecia (vypadávanie vlasov),
- pokles hladiny cukru v krvi,
- zníženie počtu bielych krviniek.

Častosť nasledujúcich vedľajších účinkov nie je známa (častosť výskytu sa nedá stanoviť z dostupných údajov)

- kŕče (záchvaty) v súvislosti s hypoglykémiou (nezvyčajne nízka hladina cukru v krvi),
- bradykardia (nezvyčajne nízka frekvencia srdca),
- pokles krvného tlaku,
- veľmi nízke úrovne bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii,
- problémy s krvným obehom, ktoré spôsobujú trpnutie a bledé sfarbenie prstov na nohách a rukách,
- zvýšená hladina draslíka v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať HEMANGIOL

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek neuchovávať v mrazničke. Liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Striekačku na orálne podanie lieku uchovávať medzi použitiami s liekovkou v škatuli.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na liekovke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po prvom otvorení sa má liek použiť do 2 mesiacov.

Nelikvidujte lieky spolu s odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo HEMANGIOL obsahuje

- Liečivo je propranolol. Každý ml obsahuje 4,28 mg chloridu propranololu, čo je ekvivalent 3,75 mg propranololu).
- Ďalšie zložky sú hydroxyetylcelulóza, sodná soľ sacharínu, jahodová príchuť (obsahuje propylénglykol), vanilková príchuť (obsahuje propylénglykol), monohydrát kyseliny citrónovej, čistená voda.

Ako vyzerá HEMANGIOL a obsah balenia

- HEMANGIOL je číry, bezfarebný až slabo žltkastý perorálny roztok s ovocnou vôňou.
- Dodáva sa v hnedej sklenej liekovke s objemom 120 ml s uzáverom s detskou poistkou. Škatuľa obsahuje 1 liekovku.
- S každou liekovkou sa dodáva polypropylénová striekačka na orálne podanie lieku so stupnicou označujúcou mg propranololu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

PIERRE FABRE DERMATOLOGIE

45 Place Abel Gance

92100 BOULOGNE

FRANCÚZSKO

Výrobca

FARMEA

10 rue Bouché Thomas

ZAC Sud d'Orgemont

49000 ANGERS

FRANCÚZSKO

alebo

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

alebo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.